

Материалы и методы исследования. Антибактериальная активность литиевых солей салицилиден-аминокислот (1-12) изучена методами «диффузии в агаре» и «двукратных серийных разведений» на мясопептонном бульоне (рН=7.2-7.4) [6, 7], при бактериальной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали стандартные эталонные штаммы микроорганизмов (Государственный контрольный институт медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, Россия), 2 штамма грамположительных стафилококков, отличающиеся по чувствительности к антибактериальным препаратам (*Staphylococcus aureus* 209P, *Staphylococcus aureus* 1), и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). При диффузионном методе растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашки Петри одинакового диаметра разливали расплавленные среды в два слоя. Для нижнего слоя использовали незасеянные среды в количестве 10 мл, для верхнего слоя – агаровую среду с предварительно засеянной соответствующей тест-культурой. После застывания засеянного агара на его поверхности расставляли стерильные цилиндрики из нержавеющей стали одинакового размера (6x10 мм). В цилиндрики каждой чашки одновременно наносили пипеткой 0.1 мл раствора испытуемых веществ. Учет результатов производили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37° С.

В методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7-8 пробирок, содержащие питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ начиная с 1 мкг/мл. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры микроорганизмов. Результаты опытов учитывали визуально по наличию и интенсивности роста микробов после суточной инкубации в термостате при 37° С. За действующую дозу принимали ту наименьшую концентрацию вещества в мкг/мл, которая в состоянии ингибировать рост микроорганизмов (минимальная ингибирующая концентрация – МИК). В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали лекарственный препарат фуразолидон [8].

Результаты и обсуждение. Исследования антибактериальной активности литиевых солей салицилиден-аминокислот методом «диффузии в агаре» показали, что все изученные соединения обладают противомикробными свойствами. При этом литиевая соль β-аланина проявляет высокую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 25-27 мм (табл. 1). Остальные соединения, в структурах которых присутствуют различные аминокислоты, проявляют выраженную активность (d=17-25 мм). Исключение составляет производное пара-аминобензойной кислоты (10), которое в отличие от соединения мета-аминобензойной кислоты (11) оказывает слабое антибактериальное действие (d=12-14 мм).

В опытах по методу двукратных серийных разведений также использовали вышеуказанные 4 штамма. Исследования показали, что испытуе-

мые вещества, за исключением №10, подавляют рост *Shigella flexneri* 6858 в концентрации 500-1000 мкг/мл (табл. 2). На остальных штаммах данные вещества проявляют активность в основном при более высоких концентрациях (МИК>1000 мкг/мл). Следует отметить, что изучаемые вещества, за исключением соединений № 8, по активности уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм, МИК=31.2 мкг/мл).

Таблица 1

**Антибактериальная активность литиевых солей
салицилиден-аминокислот**

| | Соединение | Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, мм | | | |
|-------------|---|---|----|-------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | <i>Shigella flexneri</i> 6858 | <i>Esherichia coli</i> 0-55 |
| | | 209 p | 1 | | |
| 1 | Литиевая соль салицилиден DL-валина | 20 | 22 | 23 | 18 |
| 2 | Литиевая соль салицилиден β-фенил-β-аланина | 18 | 18 | 23 | 20 |
| 3 | Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-α-аланина | 19 | 20 | 22 | 18 |
| 4 | Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-β-аланина | 19 | 20 | 22 | 18 |
| 5 | Литиевая соль салицилиден DL-триптофана | 17 | 19 | 23 | 18 |
| 6 | Литиевая соль салицилиден ε-аминокапроновой кислоты | 22 | 20 | 25 | 20 |
| 7 | Литиевая соль салицилиден L-триптофана | 21 | 22 | 25 | 18 |
| 8 | Литиевая соль β-аланина | 27 | 26 | 26 | 25 |
| 9 | Литиевая соль салицилиден D-β-фенил-α-аланина | 26 | 19 | 20 | 20 |
| 10 | Литиевая соль салицилиден пара-аминобензойной кислоты | 14 | 13 | 12 | 13 |
| 11 | Литиевая соль салицилиден мета-аминобензойной кислоты | 24 | 18 | 20 | 20 |
| 12 | Литиевая соль салицилиден 5-аминосалициловой кислоты | 18 | 18 | 20 | 20 |
| Фуразолидон | | 25 | 25 | 24 | 24 |

Таблица 2

**Минимальная ингибирующая концентрация литиевых солей
салицилиден-аминокислот**

| | Соединение | Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, мм | | | |
|-------------|---|--|-------|----------------------------------|--------------------------------|
| | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | <i>Shigella flexneri</i> 6858 | <i>Esherichia coli</i> 0-55 |
| | | 209 p | 1 | | |
| 1 | Литиевая соль салицилиден DL-валина | >1000 | 1000 | 500 | >1000 |
| 2 | Литиевая соль салицилиден β-фенил-β-аланина | >1000 | >1000 | 500 | >1000 |
| 3 | Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-α-аланина | >1000 | >1000 | 500 | >1000 |
| 4 | Литиевая соль салицилиден DL-β-фенил-β-аланина | >1000 | >1000 | 1000 | >1000 |
| 5 | Литиевая соль салицилиден DL-триптофана | >1000 | >1000 | 1000 | >1000 |
| 6 | Литиевая соль салицилиден ε-аминокапроновой кислоты | >1000 | >1000 | 500 | 1000 |
| 7 | Литиевая соль салицилиден L-триптофана | >1000 | >1000 | 500 | >1000 |
| 8 | Литиевая соль β-аланина | 1000 | 1000 | 500 | 1000 |
| 9 | Литиевая соль салицилиден D-β-фенил-α-аланина | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 10 | Литиевая соль салицилиден пара-аминобензойной кислоты | >1000 | >1000 | 1000 | >1000 |
| 11 | Литиевая соль салицилиден мета-аминобензойной кислоты | 1000 | >1000 | 1000 | >1000 |
| 12 | Литиевая соль салицилиден 5-аминосалициловой кислоты | >1000 | >1000 | 1000 | >1000 |
| Фуразолидон | | 31,2 | 31,2 | 31,2 | 31,2 |

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что целесообразно продолжать поиски новых высокоэффективных веществ в ряду литиевых производных салицилиден-аминокислот.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
e.mail: sedrham@yahoo.com

**С. А. Казарян, Г. М. Степанян, Р. В. Пароникян,
К. П. Григорян**

**Антибактериальная активность литиевых солей некоторых
салицилиден-аминокислот**

Показано, что испытываемые литиевые соли салицилиден-аминокислот обладают выраженными антибактериальными свойствами как в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209p, 1), так и грамотрицательных (*Sh. flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55) микроорганизмов. При этом наивысшую активность в эксперименте показала литиевая соль салицилиден-β-аланина, незначительно уступающая применяемому в медицине фуразолидону.

**Ս. Ա. Ղազարյան, Հ. Մ. Ստեփանյան, Ռ. Վ. Պարոնիկյան,
Կ. Պ. Գրիգորյան**

**Որոշ սալիցիլիդեն-ամինաթթուների լիթիումական աղերի
հակաբակտերիալ ակտիվությունը**

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված սալիցիլիդեն ամինաթթուների լիթիումական աղերը ցուցաբերում են արտահայտված հակաբակտերիալ ազդեցություն թե՛ գրամդրական (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) և թե՛ գրամբացասական (*Sh. flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55) բակտերիաների նկատմամբ: Պարզվել է, որ այդ շարքում արտահայտված ամենաբարձր հակաբակտերիալ ակտիվություն ցուցաբերում է սալիցիլիդեն-β-ալանինի լիթիումական աղը, որը, սակայն, աննշան զիջում է բժշկական պրակտիկայում կիրառվող ֆուրազոլիդոնին:

**S. H. Ghazaryan, H. M. Stepanyan, R.V. Paronikyan,
K. P. Grigoryan**

**Antibacterial Activity of Lithium Salts of Some
Salicylidene Amino Acids**

The antibacterial activity of some Lithium salts of salicylideneaminoacids was tested both on gram-positive (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) and gram-negative (*Sh. flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55) bacteria. In so doing, the lithium salt salicylidene-β-alanine shows the highest activity in the experiment, but it slightly yielded to “Phurazolidone” that used in medicine.

Литература

1. *Ghangbin Wang; Ma Shikim, Jinling Wang, Fangming Mino* – Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem, 199. V. 19. № 6. P.1023-1031.
2. *Minasyan S. H., Ghazaryan S. H., Tonoyan V. J., Bajinyan S. A., Grigoryan K. P., Greenaway F. T., Sorenson J. R. J.* – Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nanometal Chemistry. 2006. V. 36. № 5. P. 425-434.

3. *Crouch P. K., Kensler T. W., Oberley L. W., Sorenson J. R. J.* In: Karlin K.D., Zubieta, J. Eds. *Biological J. Inorganic Copper Chemistry*. Guilderland, New York. Adenine Press. 1985. P. 139-157.
4. *Sorenson J. R. J.* In: *Biology of copper complexes, Synthesis and Biological Activity of Some Copper-Tridentate Schiff Bases*. 1985. P. 533-540.
5. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Экмекджян Э. А., Тадевосян А. А., Григорян К. П., Карапетян А. Г.* – *Кровь*. 2012. № 1(13). С. 46-49,
6. *Першин Г. Н.* *Методы экспериментальной химиотерапии*. М. Медицина. 1971. С. 507-533.
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н. М. Медицина. 2012. С. 509-524.
8. *Машиковский М. Д.* *Лекарственные средства*. М. Новая волна. 2010. С. 851.