

среды в количестве 10 мл, для верхнего – 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 пипеткой наносили 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 8-10 пробирок, содержащие питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ начиная с концентраций 1000 мкг/мл. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры микроорганизмов. Результаты опытов учитывали визуально по наличию и по 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 [9].

Результаты и обсуждения. Исследования методом «диффузии в агаре» показали, что DL-триптофан, а также Cu(II) хелат DL-триптофана (1,2) полностью лишены антибактериальной активности (табл. 1). При видоизменении структуры данной аминокислоты получены вещества, обладающие различной степенью антибактериальной активности. Так, Zn(II) хелат DL-триптофана и литиевая соль L-триптофана(3,4) проявляют слабую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10-12 мм, а литиевая соль DL-триптофана по сравнению с соединением № 4 оказывает умеренное действие (d=15 мм). Литиевые соли салицилиден триптофана (6,7) в отличие от L- и DL-триптофана (4,5) проявляют выраженную антибактериальную активность (d=17-23 мм). Выраженную активность проявляют также соединения № 8 и 9 – Cu(II) хелат салицилиден DL-триптофана (в отношении грамположительных микробов) и Cu(II) хелат этилового эфира салицилиден DL-триптофана (d=17-24 мм). Zn(II) хелат салицилиден L-триптофана (10) по сравнению с Zn(II) хелат DL-триптофана (3) проявляет значительно большую активность (d=16-21 мм). Этиловый эфир салицилиден L-триптофана (13) оказывает слабое действие (d=10-13 мм), а DL производная данного вещества (12) проявляет по отношению к грамположительным микробам слабую (d=11 мм), а грамотрицательным – выраженную активность (d=16-18 мм). Среди изучаемых соединений наиболее активным оказалось вещество салицилиден L-триптофан (11), которое проявляет несколько большую активность, чем контрольный препарат (d=28-37 мм). Анализируя приведенные в табл. 1 данные, нетрудно заметить, что салицилиден производные триптофана более активны.

В опытах методом «двукратных серийных разведений» также использовали вышеуказанные 4 штамма. Исследования показали, что соединения

№ 3, 4 и 13 (Zn(II) хелат DL-триптофана, литиевая соль L-триптофана, этиловый эфир салицилиден L-триптофана) подавляют рост микроорганизмов в значительно высоких концентрациях (МИК>1000 мкг/мл) (табл. 2). Выраженную активность проявляют вещества № 6, 7 и 10 (литиевые соли салицилиден L- и DL-триптофана, Cu(II) хелат этилового эфира DL-триптофана и Zn(II) хелат салицилиден L-триптофана; МИК=62.5-250 мкг/мл). Наиболее активным оказалось соединение № 11 – салицилиден L-триптофан, которое по отношению ко всем использованным штаммам проявляет равную с контрольным препаратом активность (МИК=31.2 мкг/мл).

Следует отметить, что изучаемые вещества за исключением салицилиден L-триптофана (11) по активности значительно уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм, МИК=31.2 мкг/мл).

Таблица 1

Антибактериальная активность Cu(II), Zn(II), Li катионсодержащих производных триптофана

№	Соединение	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, мм			
		Staphylococcus aureus		Shigella flexneri 6858	Esherichia coli 0-55
		209p	1		
1	DL триптофан	0	0	0	0
2	Cu(II)-хелат DL-триптофана	0	0	0	0
3	Zn(II)-хелат DL-триптофана	12	10	12	10
4	Литиевая соль L-триптофана	10	10	10	10
5	Литиевая соль DL-триптофана	15	15	15	15
6	Литиевая соль салицилиден DL-триптофана	17	19	23	17
7	Литиевая соль салицилиден L-триптофана	21	22	23	17
8	Cu(II)-хелат салицилиден DL-триптофана	18	17	14	11
9	Cu(II)-хелат этилового эфира салицилиден DL-триптофана	24	22	17	17
10	Zn(II)-хелат салицилиден L-триптофана	18	16	20	19
11	Салицилиден L-триптофан	30	28	32	37

12	Этиловый эфир салицилиден DL-триптофана	11	11	16	18
13	Этиловый эфир салицилиден L-триптофана	13	12	12	10
14	Фуразолидон	25	24	24	24

Таблица 2

Минимальная ингибирующая концентрация Cu(II), Zn(II), Li катионсодержащих производных триптофана

№	Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл			
		Staphylococcus aureus		Shigella flexneri 6858	Esherichia coli 0-55
		209p	1		
1	DL-триптофан	-	-	-	-
2	Cu(II)-хелат DL-триптофана	-	-	-	-
3	Zn(II)-хелат DL-триптофана	>1000	>1000	>1000	>1000
4	Литиевая соль L-триптофана	>1000	>1000	>1000	>1000
5	Литиевая соль DL-триптофана	500	500	500	500
6	Литиевая соль салицилиден DL-триптофана	250	250	62.5	250
7	Литиевая соль салицилиден L-триптофана	125	125	62.5	250
8	Cu(II)-хелат салицилиден DL-триптофана	250	250	>1000	>1000
9	Cu(II)-хелат этилового эфира салицилиден DL-триптофана	31.2	62.5	250	250
10	Zn(II)-хелат салицилиден L-триптофана	250	500	125	125
11	Салицилиден L-триптофан	31.2	31.2	31.2	31.2
12	Этиловый эфир салицилиден DL-триптофана	>1000	>1000	250	250
13	Этиловый эфир салицилиден L-триптофана	>1000	>1000	>1000	>1000
14	Фуразолидон	31.2	31.2	31.2	31.2

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что целесообразно продолжать поиски новых высокоэффективных веществ, особенно в ряду салицилиден триптофана.

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

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

Антибактериальная активность Cu(II), Zn(II), Li катионсодержащих производных триптофана

Показано, что большинство производных L- и DL-триптофана обладает антибактериальными свойствами как по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus* 209P, 1), так и грамотрицательным (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) микроорганизмам. При этом более активными оказались литиевые соли салицилиден L- и DL-триптофана, салицилиден L-триптофан, Cu(II) хелат этилового эфира салицилиден DL-триптофана и Zn(II) хелат салицилиден L-триптофана.

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

Տրիպտոֆանի Cu(II), Zn(II), Li կատիոն պարունակող ածանցյալների հակամանրէային ակտիվությունը

Ցույց է տրված, որ հետազոտված տրիպտոֆանի ածանցյալների մեծ մասը ցուցաբերում է հակամանրէային ակտիվություն թե՛ գրամդրական (*Staphylococcus aureus* 209P, 1) և թե՛ գրամբացասական (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) մանրէաների նկատմամբ: Պարզվել է, որ այդ շարքում համեմատաբար ակտիվ են սալիցիլիդեն L- և DL-տրիպտոֆանի լիթիումական աղերը, սալիցիլիդեն L-տրիպտոֆանի Zn(II) խելատը, սալիցիլիդեն DL-տրիպտոֆանի էթիլային էթերի Cu(II) խելատը և սալիցիլիդեն L-տրիպտոֆանը:

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

Antibacterial activity of Cu (II), Zn (II), Li Cation Containing Tryptophan Derivatives

It has been shown, that most L and DL-tryptophan derivatives have antibacterial properties both for Gram-positive (*Staphylococcus aureus* 209P, 1) and Gram-negative

(*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55) microorganisms. At the same time lithium salts of salicylidene L and DL-tryptophan, salicylidene L-tryptophan, Cu (II) Salicylidene DL-tryptophan ethyl ester chelate and Zn (II) salicylidene L-tryptophan chelate were more active.

Литература

1. *Вернадский В. И.* Избранные сочинения. Т. 5. М. Изд-во АН СССР. 1960.
2. *Ghangbin, Wang; Ma, Shikim; Jinling, Wang; Fangming, Mino.* Synth. – React. Inorg. Met-Org. Chem, 199, 19 (6), p.1023-1031.
3. *Smith S.E., Jarson E.J.* – J.Biol.Chem. 1946. V. 163. P. 29.
4. *Cotzias G.C., Papavasilion P.S., Miller S.T.* – Nature. 1964. V. 201. P. 1228.
5. *Minasyan S.H., Ghazaryan S.H., Tonoyn 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. 2006.
6. *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.
7. *Казарян С. А., Степанян Г. М., Пароникян Р. В., Григорян К. П.* – Доклады НАН РА. 2017. Т. 117. № 3. С. 259-264.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. М. Медицина. 2012. С. 509-525.
9. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М. Новая волна. 2010. С. 851.