

УДК 616.34 – 002: 616.981. 57) – 085.28:547.235.42

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
5-НИТРОТИАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ CLOSTRIDIUM SPP. ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ**

Т.Н. Соколова

Кафедра микробиологии, иммунологии, вирусологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Методом серийных разведений в агаре Вильсона-Блера было изучено антимикробное действие трех наиболее активных новых производных 5-нитротиазола на Clostridium spp., выделенных от больных с дисбактериозом кишечника. Препаратом сравнения служил нитазол.

Было показано, что производные N-(5-нитротиазол-2-ил)-N'-(4-R'-бензолсульфониламино) алкандиоилдиамида и производное N-(5-нитротиазол-2-ил)-N'-(2- или 4-пиридиламино) алкандиоилдиамида, а также нитазол обладали высокой антимикробной активностью на изучаемые анаэробные микроорганизмы. Эти соединения оказывали бактерицидное действие.

Полученные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения и возможного применения их в медицине.

Ключевые слова: антимикробная активность, новые производные 5-нитротиазола, анаэробные микроорганизмы.

Antimicrobial activity of three the most active new derivatives of 5-nitrothiazole against Clostridium spp., isolated from the patients with disbacteriosis, has been studied by a method of serial dilutions in Wilson-Blear agar media. Nitazol was the matter of comparison.

It has been showed that derivatives of N-(5-nitrothiazole-2-il)-N'-(4-R'-benzolsulfonilamino) alcandioildiamida and the derivative of N-(5-nitrothiazole-2-il)-N'-(2- or 4-pyridilamino) alcandioildiamida and nitazol had high antimicrobial activity against the studied anaerobic microorganisms. These derivatives produced a bactericidal effect.

The received derivatives are perspective for further studying and possible application of them in medicine.

Key words: antimicrobial activity, new derivatives of 5-nitrothiazole, anaerobic microorganisms.

Поиск и внедрение в клиническую практику новых антибиотиков, антисептиков терапевтического и профилактического назначения остается одной из основных задач медицины [9]. С этой целью в Гродненском медицинском университете под руководством и при участии профессора кафедры общей химии Н.А. Кравчени были впервые синтезированы различные производные 5-нитротиазола (51 вещество). По синтезу пяти производных был получен патент Республики Беларусь (№1046, приоритет изобретения от 16 декабря 1992 г., зарегистрирован 25 мая 1995 г).

Синтезированные соединения методом серийных разведений в агаре были изучены на предмет их антимикробной активности в отношении широкого спектра различных грамположительных и грамотрицательных тест-микроорганизмов. Из всей группы этих соединений были отобраны три производных 5-нитротиазола, которые обладали са-

мой высокой бактериостатической активностью. Это производные 5-нитротиазол-2-аминотиазола и бензолсульфониламида, соединения №1 и №2 и соединение №3 - производное моно-5-нитротиазол-2-тиазилиламидсебаценовой кислоты. При углубленном изучении эти соединения оказались также высокоактивными в отношении стафилококков и энтеробактерий, выделенных от больных [10, 13].

Нитазол – известный противопаразитарный препарат [8], является производным 5-нитротиазола и по химическому строению близок к синтезированным соединениям. Как показали многие исследования [1, 2, 4, 5], нитазол обладает также достаточно широким спектром антимикробного действия, но наибольшая антимикробная активность его проявляется в отношении анаэробных бактерий [6, 7]. В этом отношении нитазол превосходит даже широко применяемый в настоящее время метронидазол [11]. Была также установлена высо-

кая антибактериальная активность нитазола в отношении спорообразующих клостридий, таких как: *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. difficile*, *C. histoliticum*. Кроме

этого, разработан и внедрен в промышленное производство гранулированный препарат «Полидеканит», содержащий в своем составе нитазол [3]. При минимальном содержании нитазола этот препарат оказался высокоэффективным при острых кишечных инфекциях и дисбактериозах кишечника [3].

Поэтому весьма актуальным было изучить антимикробную активность новых производных 5-нитрогиазола в отношении анаэробных микроорганизмов и сравнить их с нитазолом.

Материалы и методы

Из патологического материала больных с дисбактериозом кишечника были выделены и идентифицированы по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам 30 изолятов *Clostridium* spp. Пробы отбирали в бактериологической лаборатории Гродненской узловой железнодорожной больницы, выполняющей бактериологическую диагностику дисбактериоза кишечника.

Оценку антимикробной активности трех наиболее активных производных 5-нитрогиазола в отношении анаэробов проводили методом серийных разведений в агаре Вильсона-Блера [12]. Препаратом сравнения служил фармакопейный препарат нитазол. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), среднюю арифметическую и среднегеометрическую МИК, МИК₅₀, МИК₉₀, амплитуду МИК. При определении МИК в отношении исследуемых микроорганизмов проводили трехкратное повторение посевок, т.к. общеизвестно, что МИК величина инвариантная, а трехкратное повторение позволяет исключить ошибку при ее определении.

Результаты исследований

Как показали результаты исследований, производные N-(5-нитрогиазол-2-ил)-N'-(4-R'-бензолсульфиламино) алкандиоилдиамида - соединения №1, 2 и производное N-(5-нитрогиа-

Таблица. Сравнительная оценка антимикробной активности новых производных 5-нитрогиазола и нитазола на *Clostridium* spp., выделенных от больных с дисбактериозом

Исследуемое вещество	Минимальная МИК мкг/мл	Максимальная МИК мкг/мл	Амплитуда МИК мкг/мл	Среднегеометрическая МИК мкг/мл	Среднеарифметическая МИК мкг/мл, M±m	МИК ₅₀ мкг/мл	МИК ₉₀ мкг/мл
Нитазол	0,06	2	1,94	0,33	0,65±0,12	0,5	2
1	0,03	2	1,97	0,23	0,49±0,12	0,25	2
2	0,03	2	1,97	0,17	0,44±0,12	0,13	2
3	0,03	2	1,97	0,24	0,55±0,12	0,25	2

зол-2-ил)-N'-(2- или 4-пиридиламино) алкандиоилдиамида - соединение №3, а также нитазол обладали высокой антимикробной активностью на анаэробные микроорганизмы *Clostridium* spp., выделенные от больных с дисбактериозом. На эти микроорганизмы они оказывали бактерицидное действие (табл.).

Как видно из таблицы, минимальная МИК для всех исследуемых производных 5-нитрогиазола составляла 0,03 мкг/мл, а для нитазола она составила 0,06 мкг/мл. Среднеарифметическая, среднегеометрическая МИК и МИК₅₀ исследуемых веществ для *Clostridium* spp. были даже несколько ниже аналогичных показателей нитазола. Амплитуда МИК, характеризующая степень гетерогенности штаммов к исследуемым веществам, была невысокой и составила 1,97 мкг/мл, для нитазола этот показатель соответствовал 1,94 мкг/мл.

Сравнивая антимикробную активность новых производных 5-нитрогиазола между собой, было отмечено, что самая высокая активность была у соединения №2 (рис. 1). Средняя геометрическая для этого вещества составила 0,17 мкг/мл, для соединения №1 этот показатель был 0,23 мкг/мл, а для соединения №3 – 0,24 мкг/мл. Другие показатели,

Сравнительная оценка антимикробной активности производных 5-нитрогиазола и нитазола в отношении *Clostridium* spp., выделенных у больных с дисбактериозом

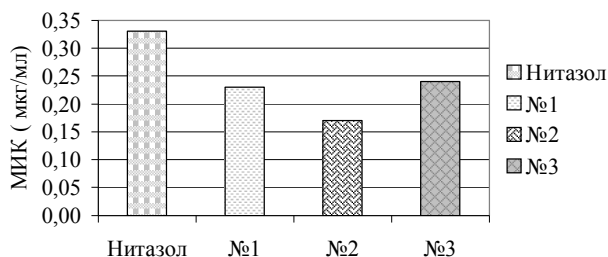


Рис. 1. Среднегеометрическая МИК (мкг/мл) соединений №1, 2, 3 в отношении *Clostridium* spp.

характеризующие антимикробную активность, такие как средняя арифметическая МИК и МИК₅₀, также указывали на более высокую антимикробную активность у соединения №2 по сравнению с соединениями №1 и №3. По своему антибактериальному действию на *Clostridium spp.*, выделенных от больных дисбактериозом, соединения №1 №2 и №3 несколько превосходили нитазол.

Выводы

Как показали исследования, новые производные 5-нитротиазола обладают высокой антимикробной активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как *Clostridium spp.*, выделенных от больных дисбактериозом.

Антимикробное действие соединений №1, 2, 3 было несколько больше, чем у нитазола. Наибольшая антимикробная активность в отношении анаэробных микроорганизмов среди новых производных 5-нитротиазола была у соединения №2, несколько ниже она была у соединений №1 и №3.

Таким образом, новые производные 5-нитротиазола являются перспективными для дальнейшего изучения и возможного внедрения в практическое здравоохранение.

Литература

1. Антибактериальная активность некоторых трихомонацидных средств / Н.Ф. Калинин, Т.П. Осолодченко, Н.А. Ляпунов, З.Г. Старобинец // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. - № 11. – С. 34-37.
2. Антибактериальная активность нитазола и применение его в комплексном лечении аппендикулярного перитонита у детей / В.С. Топузов, А.Я. Цыганенко, Н.Ф. Калинин и др. // Клиническая хирургия. – 1990. - № 6. – С. – 35-36.
3. Белокопъ И.Ф. Влияние вспомогательных веществ на противомикробную активность нитазола // Фармакология. – 2002. - №2. – С. 101-104
4. Беляева О.А. Лечение внутрибрюшного абсцесса // Клиническая хирургия. – 1998. - № 7. – С. 32-33.
5. Калинин Н.Ф. Нитазол – антимикробное вещество // Микро-

- биологический журнал. – 1998. - №1 (60). – С. 83-91.
6. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран / Л.А. Блатун, А.М. Светухин, А.А. Пальцын и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. - № 7. – С. 25-31.
7. Лабораторно-клиническое изучение нитазола / Л.А. Блатун, Н.А. Ляпунов, Н.Ф. Калинин и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - № 12. – С. 20-24.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. – 14-е издание, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2004. – 608 с.
9. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: ретроспектива и взгляд в будущее // Антибиот. и химиотер. – 1997. - № 5. – С. 3-9.
10. Соколова Т.Н. Цыркунов В.М. Антибактериальное действие новых производных 5-нитротиазола на различные виды и штаммы шигелл, сальмонелл и иерсиний, выделенных от больных // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: Материалы Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов, Гомель, 13-14 декабря 2001г. – Мозырь: издательский Дом «Белый ветер», 2001. – С. 299-301.
11. Ушакова Т.В. Клинико-лабораторное обоснование применения нитазола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н. А. Семашко. – М., 1992. – 20 с.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1999). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement M 100-S 9. NCCLS, Villanova, PA.
13. Sakalova T.N. Synthesis of new derivatives of 5-nitrothiazole and antibacterial activity // 4th European Congress of Chemotherapy and infection, Paris, France, 4-7 May 2002: International Journal of Antimicrobial agents. – 2002. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. S36

Resume

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 5-NITROTHIAZOLE AGAINST CLOSTRIDIUM SPP., ISOLATED FROM THE PATIENTS WITH DISBACTERIOSIS Sakalova T.N.

Grodno State Medical University

New derivatives of 5-nitrothiazole have high antimicrobial activity against anaerobic microorganisms *Clostridium spp.*, isolated from the patients with disbacteriosis.