

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИНДОЛА ПРИ ИХ МЕТИЛИРОВАНИИ¹

© 2004 А.В. Милкин², М.А. Курбатова, Е.С. Селезнева, Е.И. Теньгаев³,
З.П. Белоусова⁴

Сравнивали антибактериальную активность индола и бензимидазола и их метильных производных. Обнаружили, что диметилиндола токсичнее, чем индол, как для *Escherichia coli*, так и для *Staphylococcus aureus*. Диметилбензимидазол более токсичен, чем имидазол, для *Staphylococcus aureus* и менее токсичен для *Escherichia coli*. Обсуждается причина изменения токсичности для прокариот при метилировании гетероциклических азолов.

Введение

В последние десятилетия огромное внимание уделяется проблеме связи между химическим строением вещества и его действием на организм. Выявление некоторых закономерностей соотношения физико-химических свойств соединений с их биологической активностью определило некоторые успехи в современной фармакологии и токсикологии. Особый интерес в этом отношении представляют соединения, антибактериальные свойства гомологов которых известны, так как повсеместное использование различных антибактериальных препаратов вызвало появление рас патогенных микроорганизмов, устойчивых к ним. Кроме того, применение все более мощных антибиотиков не гарантирует их избирательную токсичность, что приводит подчас к различным дисбактериозам. Одним из путей усиления антибактериальных свойств является увеличение молекулярной массы и введение каких-либо функциональных групп [7]. В основу многих биологически активных

¹Представлена доктором биологических наук профессором В.Г. Подковкиным.

²Милкин А.В., Самарский муниципальный университет Наяновой, 443001, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 196.

³Курбатова М.А., Селезнева Екатерина Сергеевна, Теньгаев Евгений Иванович, кафедра зоологии генетики и общей экологии Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

⁴Белоусова Зоя Петровна, кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

веществ входят индол и бензимидазол, отличающиеся числом атомов азота [1, 4, 6].

Целью данного исследования было выяснение изменения антибактериальных свойств индола и бензимидазола при их метилировании по бензольным кольцам.

1. Материал и методы

Объектом исследования служили *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Анализировали антибактериальную активность индола (I), диметилиндола (Ia), бензимидазола (II), диметилбензимидазола (IIa). (рис. 1).

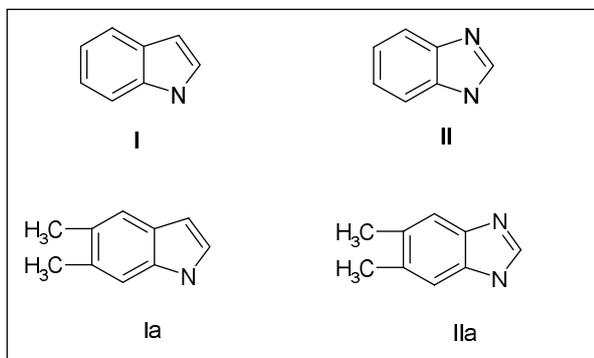


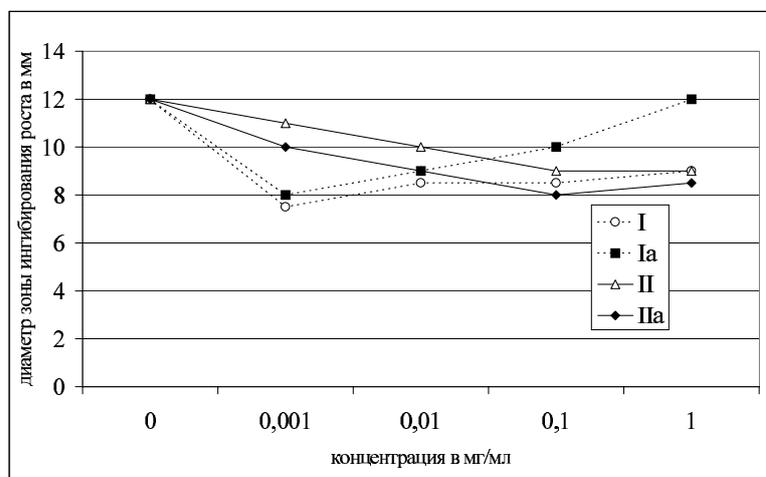
Рис. 1. Структурные формулы исследованных соединений

Исследовали токсичность спиртовых растворов соединений в следующих концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 1, мг/мл. Растворителем служил 100% изопропанол. В качестве культуральной среды использовали стандартный мясо-пептонный агар. Токсичность оценивали по размеру зоны ингибирования роста, возникающей на бактериальном газоне вокруг тест-диска (диаметр 6 мм), пропитанного раствором исследуемого соединения [5]. Контролем служили диски, пропитанные растворителем. Достоверность отличий между опытом и контролем оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни, достоверность отличий токсичности между соединениями оценивали с помощью полного двухфакторного дисперсионного анализа [3].

2. Результаты и их обсуждение

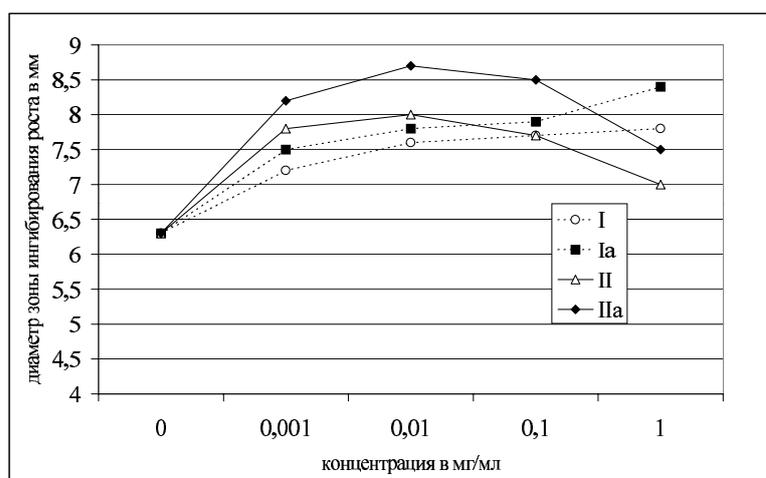
Результаты воздействия исследованных гетероциклических азолов на *Escherichia coli* представлены на рис. 2.

Из представленных результатов видно, что использованный в качестве растворителя 100% изопропиловый спирт токсичен для *Escherichia coli*, диаметр зоны ингибирования роста составил 12 мм. Все исследованные азолы в

Рис. 2. Влияние гетероциклических азолов на рост *E. coli*

низкой концентрации (0,001 мг/мл) менее токсичны, чем чистый растворитель. С ростом концентрации токсичность индола растет, а бензимидазола падает, при метилировании индола токсичность диметилиндола достоверно больше, чем — индола. Токсичность диметилбензимидазола падает по сравнению с бензимидазолом ($p < 0,01$).

Известно, что *E. coli* в ответ на воздействия различными антибактериальными препаратами вырабатывала протекторы, в состав которых входило имидазольное кольцо [1], по-видимому, в нашем случае *E. coli* способна была использовать бензимидазол как протектор против токсического действия изопропилового спирта, метилирование усиливало протекторные свойства бензимидазола. Результаты воздействия исследованных ксенобиотиков на *Staphylococcus aureus* суммированы на рис. 3.

Рис. 3. Влияние гетероциклических азолов на рост *Staphylococcus aureus*

Для *Staphylococcus aureus* 100% изопропиловый спирт слаботоксичен (диаметр зоны ингибирования роста 6,3 мм). С ростом концентрации растет токсичность растворов как индола, так и демитилиндола, причем последний достоверно более токсичен. С ростом концентрации растет токсичность бензимидазола, затем его токсичность падает, поэтому кривая носит вид перевернутой параболы.

Диметилбензимидазол достоверно ($p < 0,01$) более токсичен для *Staphylococcus aureus*, чем бензимидазол, причем связь между токсичностью и концентрацией раствора носит тот же характер, что и у бензимидазола. Итак, метилирование индола и бензимидазола по-разному сказывается на их антибактериальных свойствах. Так как исследованные микроорганизмы отличаются по строению бактериальной стенки, то можно предположить, что пути поступления индола и бензимидазола в клетки, поэтому и различны последствия метилирования этих соединений для исследованных тест-объектов.

Несомненно, метилирование достоверно повышает токсичность соединений, что отмечено некоторыми авторами для других групп ксенобиотиков [1, 2]. Полученные результаты представляют интерес для фармакологов, так как на основе диметилбензимидазола можно синтезировать антистафилококковые препараты, которые слабо токсичны для кишечной палочки.

Литература

- [1] Альберт А. Избирательная токсичность. М.: Медицина, 1989. Т. 1, 2. 827 с.
- [2] Беджер Г.М. Химические основы канцерогенной активности. М.: Медицина, 1966, 124 с.
- [3] Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
- [4] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 2. 736 с.
- [5] Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М.: Мин. здрав. СССР, 1962. 16 с.
- [6] Овчинников Ю.Н. Биоорганическая химия. М.: Наука, 1983. 589 с.
- [7] Оксенгендлер. Яды и организм. СПб.: Наука, 1991. 315 с.

Поступила в редакцию 15/III/2004;
в окончательном варианте — 15/III/2004.

**ON ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF
BENZIMIDAZOLE, INDOLE AND THEIR METHYL
DERIVATES⁵**

© 2004 A.B Milkin,⁶ M.A. Kurbatova, E.S. Selezneva, E.I. Tengayev,
Z.P. Belousova⁷

The antibacterial properties of indole and imidazole and their methyl derivatives are compared. The fact that diimidazole is more toxic than indole both for *Esherichia coli* and *Staphylococcus aureus* is captured. Dimethylimidazole is more toxic than imidazole for *Staphylococcus aureus* and less toxic — for *Esherichia coli*. In the paper the possible mechanism of toxicity changes for prokaryotes during heterocyclic azoles methylising is discussed.

Paper received 15/III/2004.

Paper accepted 15/III/2004.

⁵Communicated by Dr. Sci. (Biology) Prof. V.G. Podkovkin.

⁶Milkin A.B., Samara Nayanova University, Samara, Russia.

⁷Kurbatova M.A., Selezneva Ekaterina Sergeevna, Tengayev Evgeny Ivanivich, Belousova Zoya Petrovna, Samara State University, Samara, 443011, Russia.