

2002-438

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

УДК 616.24 – 002.51 – 085.423:615.33

**БАКТЫБАЕВА
ЛЯЙЛЯ КЫРГЫЗБАЕВНА**

**ПОИСК РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА НА МЕМБРАНЕ И КЛЕТОЧНОЙ
СТЕНКЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ МЕТОДОВ
АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ**

14.00.25 - ФАРМАКОЛОГИЯ

А в т о р е ф е р а т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

БИШКЕК – 2002

Работа выполнена в Республиканском государственном казенном предприятии «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт».

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
профессор

К.Д. Рахимов

Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Доктор ветеринарных наук,
профессор

Кандидат медицинских наук,
доцент

Г.М. Оморова



Ведущая организация: Западно – Казахстанская государственная медицинская академия им. М. Оспанова, г. Актобе

Защита диссертации состоится «25» апр. 2002 г. в «14» часов на заседании диссертационного совета К 14.01.156 в Кыргызской государственной медицинской академии, по адресу: 720061, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской Государственной Медицинской Академии.

Автореферат разослан «25» марта 2002 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Т.С. Сабирова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Статистические данные показывают, что регистрация гастроэнтероколитов возрастает с каждым годом, и они представляют собой группу диарейных заболеваний с различной этиологией, в которой значительное место занимают эшерихиозы. К 1988г. они составляли 22,4 % от общего количества заболевших гастроэнтероколитами. Также установлено, что патогенные эшерихии значительно распространены среди различных животных и птиц. Выявлена интенсивная циркуляция патогенных эшерихий одних и тех же серогрупп (O111, O119, O25, O26, O55) среди больных людей, животных (птиц) и объектов окружающей среды.

Современная антибактериальная терапия располагает довольно ограниченным количеством лекарственных средств, эффективных при терапии инфекционных заболеваний, вызванных патогенными штаммами кишечной палочки.

Основными лекарственными средствами при лечении колиинфекций по-прежнему являются антибиотики. Однако для них характерны такие аллергические, токсические реакции, специфические-типа реакции Лукашевича – Ярми – Герксгеймера (так называемая реакция обострения болезни), связанная с повышенной чувствительностью больного к специфическому эндотоксину, суперинфекции (дисбактериоз), грибковые заболевания, нарушения иммунного и витаминного баланса организма. Широко использовавшиеся ранее сульфаниламидные препараты могут вызывать аллергические и другие побочные явления: тошноту, рвоту, дерматиты, лейкопению, невриты и пр. Нитрофурановые препараты могут вызывать угнетение аппетита, тошноту, рвоту, головокружение и аллергические сыпи. Указанные недостатки делают весьма актуальной проблему поиска новых антибактериальных средств.

На наш взгляд необходимы совершенно новые подходы к ней. Одним из них может служить поиск потенциально новых механизмов антибактериального действия.

Один из подобных механизмов, по-видимому, может быть сконструирован на основе изучения взаимодействия патогенных микроорганизмов с гистамином.

Гистамин является одним из активнейших биологических веществ, синтезируемых организмом млекопитающих в ответ на внедрение различных раздражителей. На наш взгляд, особенно важен тот факт, что гистамин активно синтезируется и выбрасывается в процессе инфекционного воспаления. Механизм его действия основан на взаимодействии со специфическими гистамино- H_1 -, гистамино- H_2 - и гистамино- H_3 -рецепторами клеток.

Следует отметить, что взаимодействие гистамина с рецепторами клеток млекопитающих изучено очень хорошо. Известно также, что гистамин широко распространен и играет значительную роль в животном и растительном мире.

Литературных данных о поиске гистаминовых рецепторов или их аналогов на мембране и клеточной стенке микроорганизмов мы не нашли.

В пользу предположения о том, что на клеточной стенке или мембране кишечной палочки располагаются гистаминовые рецепторы говорит следующее:

1. Бактерии кишечной флоры группы Coli вырабатывают из белков пищи при декарбонизировании гистидина так называемый «экзогенный» гистамин.

2. Проведенные ранее Шендеровым Б. А. эксперименты показали, что гистамино- H_1 -блокирующие препараты: димедрол, супрастин и 2 производных фенотиазина – пипольфен и аминазин обладают выраженной антибактериальной активностью по отношению к кишечным палочкам, минимальные бактериостатические концентрации препаратов составляли: для аминазина–50, пипольфена–75, супрастина–125 и димедрола–125 мкг/мл.

Нами не был найден ответ на вопрос о конкретном механизме антибактериального действия гистамино- H_1 -блокирующих препаратов и о механизме элиминации и ингибирования бактериальной резистентности у кишечных палочек под влиянием суббактериостатических концентраций антигистаминных средств.

3. Многие исследователи обнаружили, что на клеточной стенке кишечных палочек имеются гетерогенные антигены, сходные с клеточными антигенами сперматозоидов человека и представленные в основном на поверхности бактерий и сперматозоидов. Таким образом, имеется достаточно много данных, свидетельствующих в пользу взаимодействия бактерий семейства Enterobacteriaceae с гистамином и антигистаминными препаратами.

Цель исследования. Разработать новые направления поиска антибактериальных средств и антибактериальной терапии среди новых соединений с гистамино- H_1 -блокирующей активностью на основе изучения гистаминовых рецепторов и их роли в жизнедеятельности микроорганизмов.

Задачи исследования:

1. Провести первичный фармакологический скрининг на гистамино- H_1 -блокирующую активность новых моно-4- и ди-4, 4-замещенных производных пиперидина;

2. Провести углубленное изучение гистамино- H_1 -блокирующей активности новых моно-4- и ди-4,4-замещенных производных пиперидина;

3. Изучение антибактериального действия новых гистамино- H_1 -блокирующих препаратов;

4. Изучение острой токсичности и органотропного действия новых гистамино- H_1 -блокирующих активных соединений;

5. Поиск гистаминовых рецепторов или их аналогов на клеточной стенке или мембране E.coli штамм 1257;

6. Изучение механизма антибактериального действия новых соединений.

Научная новизна. В результате проведенного первичного и углубленного фармакологического скрининга среди 128 новых моно-4- и ди-4, 4-замещенных

производных пиперидина обнаружено новое активное гистамино- H_1 -блокирующее соединение HA-35, превосходящее по многим параметрам эталонные препараты в 2–10 раз и обладающее низкой острой токсичностью и практически не обладающее негативным органотропным действием.

На модели экспериментального эшерихиоза новое гистамино- H_1 -блокирующее вещество HA-35 показало лучший терапевтический эффект, чем левомицетин и стрептомицин. При применении соединения HA-35 не обнаруживались признаки дисбактериоза, помимо этого оно отчетливо проявило себя в качестве противовоспалительного, противоаллергического средства, что крайне важно при тяжелых синдромах интоксикации организма при различных формах колибактериоза.

Впервые обнаружено, что кишечная палочка штамм 1257 избирательно взаимодействует с гистамино- H_1 -блокаторами и гистамино- H_2 -блокаторами. При этом H_1 -блокирующие соединения угнетали рост микроорганизмов, а H_2 -блокаторы – напротив стимулировали, что, на наш взгляд, может свидетельствовать в пользу присутствия на клеточных мембранах E.coli рецепторов гистамина.

Практическая значимость. Новый гистамино- H_1 -блокирующее соединение HA-35 может стать препаратом приоритета при лечении аллергических синдромов, различных воспалительных процессов и эшерихиозов.

Изучен механизм его противоаллергического и антибактериального действия. Показано, что антибактериальный эффект обусловлен его H_1 -блокирующей активностью.

Установлено, что блокада H_2 -гистаминовых рецепторов усиливает рост кишечной палочки, что может иметь важное значение для разработки новых технологий получения вакцинных штаммов и селективных питательных сред для экспресс – диагностики колибактериозов.

Разработаны методические рекомендации по применению гистамино- H_1 -блокаторов в ветеринарной практике.

Даны рекомендации химикам по синтезу новых эффективных гистамино- H_1 -блокирующих и антибактериальных препаратов.

Внедрение. Результаты исследования используются с целью оптимизации процессов синтеза новых эффективных гистамино- H_1 -блокирующих и антибактериальных препаратов в лаборатории органического синтеза Республиканского государственного казенного предприятия «Института химических наук им. акад. Бектурова» Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Помимо этого, на основе полученных результатов разработаны методические рекомендации для зооветспециалистов, занимающихся воспроизводством, выращиванием и сохранением молодняка сельскохозяйственных животных.

По материалам диссертации получено 3 патента РК.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новые ди-4,4- и моно-4-замещенные производные пиперидина обладают гистамино- H_1 -блокирующей и сопряженной с ней антибактериальной активностью;

2. Соединение НА-35 по степени гистамино- H_1 -блокирующей и антибактериальной активности против *E.coli* превосходит препараты сравнения-димедрол и клемастин (тавегил), стрептомицин и левомицетин соответственно;

3. Новое соединение НА-35 менее токсично, чем препараты сравнения и практически не влияет на функции жизненно важных органов;

4. На мембране, клеточной стенке *E.coli* могут локализоваться H_1 и H_2 рецепторы гистамина, так как размножение данного микроорганизма тормозится H_1 -блокаторами и стимулируется H_2 -блокаторами;

5. Антибактериальная активность гистамино- H_1 -блокаторов может быть сопряжена с наличием на мембране и клеточной стенке *E.coli* H_1 -рецепторов.

Апробация. Материалы исследований доложены на:

1. 2-ой конференции Российской ассоциации по изучению боли, г.Санкт-Петербург, 1995г.;

2. Международной научно-практической конференции «Переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства», г.Алматы, 1996г.;

3. Международной научно-практической конференции «Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства», г.Алматы, 1996г.;

4. Международной научно-практической конференции «Вклад корейцев в науку и технику Казахстана», г.Алматы, 1997г.;

5. Международной научно-практической конференции «Проблемы стабилизации и развития сельского хозяйства Казахстана, Сибири и Монголии», г.Алматы, 2000г.;

6. Международной научной конференции «Ботаническое ресурсосведение: достижения и перспективы развития», г.Алматы, 2000г.;

7. Международная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию независимости Республики Казахстан «Проблемы ветеринарной науки и практики в современных условиях», г.Алматы, 2001г.

Публикации. По материалам работы опубликовано 7 статей, 5 тезисов, получено 3 авторских свидетельства и выпущены 1 методические рекомендации «Лекарственная профилактика и лечение колибактериозов сельскохозяйственных животных».

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста: содержит 7 рисунков, 21 таблицу и 2 схемы.

Список литературы состоит из 189 источника, включающих 57 отечественных и 132 зарубежных источника.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Материалом для проведения научно-исследовательских работ служили лабораторные мыши, крысы, морские свинки, лягушки озерные и культуры кишечной палочки шт. 1257, золотистого стафилококка шт. 209 – Р и сальмонеллы шт. ATCC 127.

Методы экспериментов. Изучение гистамино- H_1 -блокирующей и антимицробной активности у новых соединений 1-(2)-ди-4,4- и 1-(2)-моно-4-замещенных производных пиперидина проводили в два этапа: первичный и углубленный фармакологический скрининг.

Методы первичного скрининга на гистамино- H_1 -блокирующую активность:

1. модель «гистаминового» сердца;
2. модель непрямого дегрануляции тучных клеток;
3. модель активной анафилаксии лапы.

Методы углубленного скрининга на гистамино- H_1 -блокирующую активность:

1. модель Кончетта – Росслера в модификации Каминки;
2. модель предупреждения гипотензивного действия гистамина;
3. модель анафилактического шока.

Методы первичного скрининга на антимицробную активность:

1. метод определения степени мутности на мясо-пептонном бульоне;
2. определение минимальной ингибирующей концентрации на мясо-пептонном агаре;
3. метод «лунок».

Метод вторичного скрининга на антимицробную активность.

Исследования проводились на белых беспородных лабораторных мышках, обоого пола, массой 20-22 гр. Животные были разделены на 11 групп (по 6 голов в каждой группе). Заражение проводили суточной культурой *Escherichia coli* шт. 1257 в дозе 500 млн. микробных клеток на 0, 5 миллилитров. Лечение животных проводили 1 % раствором (дист. вода) нового препарата НА-35 в дозе 1 мг / кг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней. Терапия была начата за 24 часа до заражения, 3 и 24 часа спустя после заражения. Сравнение эффективности нового испытуемого препарата проводили в сравнении с контрольным препаратом-левомицетином в дозе 200 ЕД/кг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней и тавегилом в дозе 1 мг/кг перорально 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Эффект оценивали: по физиологическому состоянию животных (активность, чистота шерстяного покрова, аппетит и т. д.).

По окончании периода наблюдения и лечения животных забивали методом декапитации, с органов (печень, сердце, почки, селезенка, желудок, толстая кишка) делали посевы на чашки Петри для контроля роста культуры. Одновременно проводились патоморфологические исследования. На гистологию брали следующие органы: печень, сердце, почки, селезенку, желудок, толстую кишку. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и микроскопировали на микроскопе «Polivar» под увеличением $\times 15 \times 40$, $\times 20 \times 60$.

Изучение органотропного действия новых активных препаратов осуществлялось экспериментально, на основе исследования влияния препаратов на функции сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной системы (мониторинг артериального давления, ЭКГ, показателей дыхания и снотворного действия) по общепринятым методикам.

Острую токсичность изучали также по общепринятым фармакологическим методикам при внутривенном и внутрибрюшинном введении лабораторным мышам и крысам.

Статистическую обработку данных проводили по методу наименьших квадратов, получали средние величины со среднеквадратичными отклонениями, коэффициент достоверности по Стьюденту определялся по таблице.

Данные новых соединений сопоставляли с показателями эталонных антимикробных препаратов — стрептомицина, левомицетина; H_1 -блокаторов: тавегил (клемастин), пипольфена, супрастина, димедрола, а также H_2 -блокирующих препаратов — циметидина и ранитидина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистамино- H_1 -блокирующая противоаллергическая активность новых 1-(2)-моно-4- и 1-(2)-ди-4,4-замещенных производных пиперидина.

Первичный фармакологический скрининг на гистамино- H_1 -блокирующую, мембраностабилизирующую, противоотечную и противоаллергическую активность 1-(2)-моно-4- и 1-(2)-ди-4,4-замещенных производных пиперидина показал, что высокую активность проявило 2 соединения: НА-35 и НА-36. Соединение НА-35 в большей мере проявило гистамино- H_1 -блокирующую активность и достоверно превосходило димедрол во всех трех методиках и незначительно уступало тавегилу в мембраностабилизирующей активности. Соединение НА-36 в большей степени проявило мембраностабилизирующую активность и достоверно превосходило во всех трех методиках димедрол в 45, 8–50 раз, тавегил в 4, 7–10 раз (табл. 1).

Табл. 1

Гистамино- H_1 -блокирующая и противоаллергическая активность новых производных пиперидина по результатам первичного скрининга

Степень проявленной активности	Шифр соединений	Показатели активности, полученные на методах первичного скрининга		
		Метод непрямого де-грануляции тучных клеток (р>0,1) (ПДТК)	Метод «гистаминового» сердца (СОБ) (р>0,1)	Метод активной анафилаксии задней лапы (ОС) (р>0,1)
Умеренная	НА-9	2,943 ± 0,0089504	96,36 ± 1,3490079	17,97 ± 3,2396
	НА-15	1,976 ± 0,0998388	94,73 ± 4,5005691	32,15 ± 5,1862
	НА-20	2,657 ± 0,1110553	84,73 ± 8,8135382	21,97 ± 1,0208
	НА-22	2,050 ± 0,0997426	97,05 ± 1,6549085	30,54 ± 1,6721
	НА-23	1,950 ± 0,0678100	89,67 ± 3,7856762	33,74 ± 4,3322
	НА-29	3,000 ± 0,0000000	92,32 ± 1,0712195	21,38 ± 2,0829
	НА-32	2,988 ± 0,0002800	89,35 ± 1,9643630	19,79 ± 1,8068
	НА-34	2,550 ± 0,0245600	99,38 ± 0,6200000	29,52 ± 2,9472
Высокая	НА-40	2,040 ± 0,0011482	98,98 ± 0,5227704	25,62 ± 2,0234
	НА-35	0,720 ± 0,0000034	100,0 ± 0,0000000	7,59 ± 2,6624
Этал-ые пр-ты	НА-36	0,030 ± 0,0000012	0,0 ± 0,0000000	0,00 ± 0,0000
	Димедрол	1,374 ± 0,0000000	100,0 ± 0,0000000	50,00 ± 0,0000
	Тавегил	0,140 ± 0,0050000	100,0 ± 0,0000000	10,00 ± 0,0000

Углубленный фармакологический скрининг на гистамино- H_1 -блокирующую противоаллергическую активность новых ди-4,4-замещенных производных пиперидина. В результате проведенного первичного скрининга на гистамино- H_1 -блокирующую, противоотечную, мембраностабилизирующую, противоаллергическую активности из 47 новых соединений 1-(2)-моно-4- и 1-(2)-ди-4,4-замещенных производных пиперидина на углубленный фармакологический анализ вышли два соединения, показавшие высокую активность, сопоставимую с эталонными препаратами: НА-35 и НА-36.

На модели гистаминового бронхоспазма Концетта-Росслера в модификации Каминки оба новых соединения превосходили по активности димедрол (2,1–3,5 мг/кг против 7,7 мг/кг), а НА-35 на этой модели был сопоставим с тавегилом (2,1 и 2,1 мг/кг). НА-36 несколько уступал последнему (3,5 мг/кг и 2,1 мг/кг). На модели анафилактического шока было выявлено (табл. 2), что соединение НА-36 эффективно предотвращало развитие анафилактического шока в дозе 4,5 мг/кг и было сопоставимо по этому показателю с димедролом (5 мг/кг), в то время как НА-35 предотвращал развитие анафилактического шока в дозе 2,0 мг/кг и проявил несколько большую активность, чем тавегил (2,5 мг/кг). На модели гистаминовой артериальной гипотонии, как и в предыдущих двух методиках углубленного скрининга, соединение НА-35 превосходило по активности соединения НА-36 в 8,7 и превосходил димедрол и тавегил в 8,7 и 4,3 раза. Соединение НА-

36 по активности было сопоставимо с димедролом и уступало тавегилу. Таким образом, соединение НА-35 проявило высокую гистамино- H_1 -блокирующую активность и превосходил димедрол в среднем в 2,5–8,7 и тавегил в 1,25–4,3 раза.

Табл. 2

Гистамино- H_1 -блокирующая активность новых производных пиперидина по результатам углубленного скрининга

№	Название или шифр препаратов	ED ₅₀ на модели Концетта-Росслера в модификации Каминки (мг/кг) (p>0,1)	ED ₅₀ на модели анафилактического шока (мг/кг) (p>0,1)	Дозы препаратов, предотвращающие гистаминовую гипотензию (мг/кг) (p>0,1)
1.	НА-35	2,10 ± 0,14	2,0	2,3
2.	НА-36	3,525 ± 0,14	4,5	20
3.	Димед-л	7,69 ± 0,83	5,0	20
4.	Тавегил	2,10 ± 0,14	2,5	10

Изучение влияния гистамина, гистамино- H_1 -блокирующих, гистамино- H_2 -блокирующих эталонных препаратов на рост *Escherichia coli* шт. 1257, *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209 – Р. В первой серии исследований мы изучили динамику роста *E. coli* в МПБ при добавлении в него гистамина в соотношениях 1:5000, 1:1000; 1:100 и 1:50. Для сравнения также была изучена динамика роста стафилококков и сальмонелл. Данные приведены в таблице 3.

Табл. 3

Влияние гистамина гидрохлорида на размножение *E. coli* и других грамотрицательных и грам-положительных микроорганизмов в МПБ после 48 часовой инкубации при 37°C

№ п/п	Концентрация гистамина	Рост <i>E. coli</i> в баллах	Рост <i>St. Aureus</i> в баллах	Рост <i>Salmonella cholerae suis</i> в баллах
1.	1 : 5000	+	+	+
2.	1 : 1000	+	-	+
3.	1 : 100	+	-	-
4.	1 : 50	+	-	-
5.	Контроль роста культуры	+	+	+

Как видно из таблицы 3, гистамин не влияет на размножение *E. coli* в зависимости от его концентрации в питательной среде. Тем не менее, он проявляет антибактериальную активность против стафилококков и сальмонелл.

Исследования влияния гистамино- H_1 -блокирующих, гистамино- H_2 -блокирующих эталонных препаратов на рост *Escherichia coli* шт. 1257, *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209–Р проводили тремя методами: методом определения степени мутности на мясо-пептонном бульоне, методом нахождения минимальной ингибирующей концентрации на мясо-пептонном агаре, методом «лунок» на мясо-пептонном агаре.

В методе определения степени мутности гистамино- H_1 -блокирующие соединения (тавегил, супрастин, пипольфен, димедрол) во всех трех дозах проявили антимикробную активность и только против одной культуры – *Escherichia coli* шт. 1257, не проявив бактериостатической активности против бактерий *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209–Р. Гистамино- H_2 -блокирующие соединения (циметидин и ранитидин) во всех трех дозах стимулировали рост *Escherichia coli* шт. 1257, и не влияли на рост бактерий *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209–Р. И так, в первой методике во всех трех дозах (10 мг/мл, 1 мг/мл, 0,05 мг/мл) эталонные гистамино- H_1 -блокирующие и гистамино- H_2 -блокирующие соединения проявили ярко выраженное влияние на рост и жизнедеятельность *Escherichia coli* шт. 1257 (табл. 4).

Табл. 4

Антибактериальная активность гистамино- H_1 - и гистамино- H_2 -блокирующих средств в МПБ (48 часов, концентрация 1 мг/мл)

№ п/п	Наименование препарата	<i>St. Aureus</i>	<i>Salm. cholerae suis</i>	<i>E. coli</i>
1.	Тавегил	+	+	-
2.	Супрастин	+	+	-
3.	Пипольфен	+	+	-
4.	Димедрол	+	+	-
5.	Циметидин	+	+	+
6.	Ранитидин	+	+	+
7.	Левомецетин	-	-	-
8.	Контроль роста культуры	+	+	+

Во второй методике минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) против кишечной палочки проявил димедрол = 0,375 мг/мл, а тавегил (клемастин) показал, сопоставимую с левомецетином и стрептомицином = 0,188 мг/мл. Циметидин и ранитидин стимулировали рост культуры кишечной палочки шт. 1257 в любом разведении.

С помощью метода «лунок» определили бактерицидную активность гистамино- H_1 -блокирующих соединений (доза 0,2 мг/мл): тавегил и димедрол показали высокий показатель, гистамино- H_2 -блокирующие соединения стимулировали рост культуры кишечной палочки. Таким образом, во всех трех методиках на изучение влияния гистамино- H_1 -блокирующих, гистамино- H_2 -блокирующих эталонных препаратов на жизнедеятельность трех культур: *Escherichia coli* шт. 1257, *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209–Р получили следующие результаты:

- гистамино- H_1 -блокирующие эталонные соединения (тавегил, супрастин, пипольфен, димедрол) проявили бактериостатическую и бактерицидную активность против *Escherichia coli* шт. 1257, не проявив бактериостатической и бактерицидной активностей против бактерий *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209–Р;

- гистамино- H_2 -блокирующих эталонные соединения стимулировали рост *Escherichia coli* шт. 1257, не влияя на рост бактерий *Salmonella cholerae suis* шт. ATCC 127 и *Staphylococcus aureus* шт. 209-P.

Таким образом, проведенные исследования показали, что гистамин, гистамино- H_1 и гистамино- H_2 -блокаторы оказывают определенное влияние на размножение патогенных микроорганизмов.

При этом на рост *E. coli* гистамин, блокаторы H_1 и H_2 рецепторов оказывают разнополюсное влияние, что на наш взгляд свидетельствует о том, что на клеточных стенках или цитоплазматических мембранах этого вида микроорганизмов присутствует два различных по химической структуре типа гистамин-воспринимающих участка, которые можно классифицировать как два типа рецепторных или рецептороподобных участков.

Полученные результаты также хорошо объясняют, почему сам гистамин не изменяет размножение эшерихий: по-видимому он взаимодействует как с гистамино- H_1 , так и с гистамино- H_2 -рецепторными участками. Из-за чего его антибактериальный эффект нейтрализуется.

При анализе полученных результатов возникает вопрос: на каких структурах – клеточной стенке или цитоплазматической мембране – локализованы предполагаемые гистаминовые рецепторы бактерий?

Как известно, гистаминовые рецепторы животных представляют собой полипептидную структуру и имеют семь трансмембранных участков, связывающихся с внутриклеточным трансмиттером (передатчиком возбуждения) G-белком. H_1 и H_2 -рецепторы в основном локализируются на постсинаптических мембранах, а H_3 – на пресинаптических.

Как отмечалось выше, (гл.1), молекулярный механизм их функционирования основан на том, что лиганд, вступая во взаимодействие с рецептором, активизирует G_s -белок, расположенный у внутренней поверхности клеточной мембраны, который, в свою очередь, активизирует аденилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и, соответственно, «запуску» клеточных биохимических реакций, формирующих фармакологический ответ.

Одновременно, как установлено нами ранее (гл.3), фармакологическая активность, в том числе и антибактериальная активность новых соединений и гистамино- H_1 -блокирующих препаратов сравнения-тавегила (клемастина) и димедрола-обусловлена присутствием в их структуре аминокрупп или азотистого гетероцикла. Следует отметить, что в соответствии с законами биоорганической химии азотсодержащие гетероциклы и аминокруппы в целом обладают суммарным положительным зарядом (в связи с тем, что атом азота обладает большей электроотрицательностью, чем основные элементы биологических молекул – углерод и кислород и в их присутствии в одной молекуле с азотсодержащими фрагментами, как это обычно характерно для гетероциклов, атом азота «передает» своим

«соседям» свои внешние электроны, из-за чего сам и его фрагмент в целом, приобретают слабо положительный заряд) и при взаимодействии с другими химическими соединениями, особенно, со сложными биологическими структурами и полимерами, чаще всего являются донорами электронов и обладают гидрофильными свойствами, что стимулирует эти соединения к взаимодействию с белками и в то же время затрудняет их взаимодействие с липидным бислоем наружной мембраны (наружный слой клеточной стенки по Явцу Э,98г.).

Одновременно, в соответствии с этим, имеются все условия для проникновения рассматриваемых соединений к цитоплазматической мембране через порыны клеточной стенки, так как по современным воззрениям эти структуры представляют собой специальные белки, пронизывающие клеточную стенку и обеспечивающие проникновение гидрофильных веществ к цитоплазматической мембране.

Следует также отметить, что транспортировка вещества по поринам исключает его взаимодействие с пептидогликанным слоем.

Таким образом, на наш взгляд, для проявления антибактериальной активности гистамино- H_1 -блокаторы должны «преодолеть» клеточную стенку бактерий и вступить во взаимодействие со структурами цитоплазматической мембраны. Иначе говоря, предполагаемые гистаминовые рецепторы микроорганизмов должны присутствовать на цитоплазматической мембране.

Первичный скрининг антибактериальной активности новых 1-(2)-4,4-замещенных производных пиперидина.

Метод определения степени мутности на мясо – пептонном бульоне.

Среди 128 новых синтетических ди-4, 4- и моно-4-замещенных производных пиперидина бактериостатическую активность в дозе 10 мг / мл проявило 18 соединений, в дозе 1 мг/мл – 5 соединений и 1 в минимальной подавляющей дозе – 0,05 мг/мл. Таким образом, всего один препарат – НА-35 показал высокую бактериостатическую активность, сопоставимую с эталонными антимикробными препаратами: стрептомицином и левомицетином (табл. 5).

Метод нахождения минимальной ингибирующей концентрации на мясо – пептонном агаре.

Как видно из таблицы 5, НА-35 отчетливо более активен, чем димедрол и сопоставим с тавегилом, левомицетином и стрептомицином. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) соединения НА-35 = 0, 185 мг/мл и она незначительно превосходит данный показатель эталонных препаратов в 1,0162 раза.

Метод «лунок» на мясо – пептонном агаре. Наиболее яркую картину антимикробной бактерицидной активности увидели с помощью данного метода. В обеих дозах (1 мг, 0,2 мг) он превосходил стрептомицин по диаметру бактерицидного действия в 1, 2 раза (табл. 5).

Табл. 5

Антибактериальная активность соединений.

№ п/п	Шифр соединения и названия эталонных препаратов	Антибактериальная активность в МПБ. (48 часов, 0,05 мг/мл)	Минимальная ингибирующая концентрация, (мг/мл)	Диаметр зон лизиса колоний E coli, (мм)
1.	НА-35	-	0,185	30
2.	Димедрол	-	0,375	10
3.	Тавегил	-	0,188	15
4.	Стрептомицин	-	0,188	25
5.	Левомецетин	-	0,188	25

Таким образом, среди вновь синтезированных 4-замещенных производных пиперидина выявлено соединение - НА-35 - по антибактериальной активности превосходящее широко используемые гистамино-Н₁-блокаторы и антибиотики.

Углубленное изучение антимикробной активности. Клинические, патоморфологические и микробиологические данные по соединению НА-35 в целом показали лучшую активность. Он показал большую активность на лабораторной модели колибактериоза, чем эталонный препарат - левомецетин и противоаллергическое средство - тавегил. Одновременно с избирательной антимикробной активностью препарат НА-35 не вызывает дисбактериоз, является противовоспалительным, противоаллергическим препаратом, благодаря чему он снимает тяжелые синдромы интоксикации организма при различных формах колибактериоза.

Влияние новых соединений на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы.

Влияние новых производных пиперидина на артериальное давление

Результаты исследований представлены в таблице 6.

Исходный уровень АД у крыс колебался в пределах 77,0-120,0 мм. рт. ст. В среднем он составлял 90,0 мм. рт. ст.

При введении 1 % раствора НА-35 гипотензия впервые проявилась в дозе 100 мг/кг. При этом артериальное давление снизилось до 72-75 мм. рт. ст. (разница не достоверна), но на 3 минуте начиналось медленное повышение АД и к 15 минуте оно достигало исходного уровня. Отчетливое снижение АД наступало при введении вещества в дозе 160 и более мг/кг. Животные, получившие вещество в дозе 170 мг/кг, все погибли от резкой гипотензии на 10-15 минуте наблюдения.

При введении 1 % раствора НА-36 в той же дозе 100 мг/кг на 5-15 минутах животные погибали от резкого снижения АД. Максимально переносимой дозой для НА-36, при внутривенном введении его наркотизированным крысам оказалась доза в 50 мг/кг.

При введении эталонных препаратов димедрола и тавегила (клемастина) в дозе 100 мг/кг животные погибали на 1 и 9-10 минутах соответственно.

Табл. 6

Влияние исследуемых соединений на показатели артериального давления

№	Шифр или название препаратов	Максимально переносимые дозы препаратов и соединений, не вызывавшие снижения АД (мг/кг)	Дозы препаратов, вызывающие стойкую и глубокую гипотензию (мг/кг)	
			Гипотония	Летальный исход
1.	НА - 35	160	165, 67 ± 2, 236	Св.170
2.	НА - 36	50	64, 72 ± 2, 236	Св. 70
3.	Димедрол	40	44, 70 ± 0, 134	Св. 50
4.	Тавегил	80	85, 36 ± 2, 236	Св.90

Влияние новых производных пиперидина на показатели работы сердца

Результаты исследований представлены в таблице 7.

Её данные также свидетельствуют, что НА-35 обладает значительно меньшей кардиотоксичностью, чем НА-36 и эталонные препараты. Следует отметить, что НА-36 в этом тесте также оказался менее токсичным, чем димедрол, но уступал по этому показателю тавегилу.

Табл. 7

Влияние НА-35 и НА - 36 на показатели работы сердца

№	Шифр исследуемых соединений и название эталонных препаратов	Максимальные дозы препаратов и соединений, не оказывающих влияния на показатели ЭКГ (мг/кг)	Дозы препаратов и соединений, вызывающих отрицательные изменения показателей ЭКГ (мг/кг)		
			Удлинение интервала R-R (брадикардия)	Снижение высоты комплекса QRS	Летальные аритмии (трепетание желудочков, мерцание желудочков и предсердий)
1.	НА - 35	150	155	155	200
2.	НА - 36	60	65	60	80
3.	Димедрол	45	50	50	60
4.	Тавегил	85	90	90	100

Влияние новых производных пиперидина на показатели дыхания

Соединение НА-35 не оказывало влияния на показатели дыхания.

Полученные данные представлены в таблице 8.

Табл. 8

Влияние новых производных пиперидина на частоту внешнего дыхания у крыс

№ п/п	Шифр соединения или наименование препаратов	Исходная ЧД	ЧД после внутривенного введения 1 % раствора в дозе 50 мг/кг	ЧД после внутривенного введения 1 % раствора в дозе 150 мг/кг
1.	НА - 35	28,1 ± 2,4 (23,3 ÷ 32,9)	27,2 ± 3,6 (20,0 ÷ 34,4)	23,2 ± 2,3 (18,6 ÷ 27,8)
2.	НА - 36	27,6 ± 2,1 (23,4 ÷ 31,7)	23,2 ± 2,6 (18,0 ÷ 28,4)	0,0 ± 0

3.	Тавегил (клемастин)	28,4 ± 1,4 (25,6 ÷ 31,2)	23,2 ± 3,3 (16,9 ÷ 29,8)	0,0 ± 0
4.	Димедрол	26,5 ± 2,2 (22,1 ÷ 30,9)	17,8 ± 1,4 (15,0 ÷ 20,6)	0,0 ± 0

Снотворное действие новых 4-замещенных производных пиперидина
Результаты представлены в таблице 9.

Как свидетельствуют данные таблицы 9, при внутривенном введении тиопентала натрия у всех животных сон наступал через 20 минут, продолжительность сна составляла 33,3 ± 2,25 мин. При добавлении НА-35 в дозе 10 мг/кг незначительно укоротилось время наступления сна, однако длительность его практически не изменилась.

При добавлении этого вещества к тиопенталу натрия в дозе 40 мг/кг произошло укорочение времени наступления сна до 5 минут, однако достоверного удлинения сна также не наблюдалось ($p > 0,05$).

Введя НА-36 в дозе 10 мг/кг на фоне тиопентала не оказало никакого влияния ни на скорость наступления сна, ни на его продолжительность.

Димедрол уже в дозе 10 мг/кг на фоне тиопентала резко ускорял наступление сна и удлинял его продолжительность до 97,4 ± 7,4 минут.

Тавегил в дозе 10 мг/кг практически не потенцировал снотворное действие тиопентала натрия.

Табл. 9

Влияние новых соединений на время наступления и продолжительность сна при внутривенном введении 1% растворов

№	Шифр соединений и название препаратов.	Доза, мг/кг.	Продолжительность сна после введения исследуемых соединений, мин.	Время наступления сна, мин.
1.	Тиопентал натрия	30	33,3 ± 2,25 (28,8 – 37,8)	20
2.	Тиопентал натрия + НА-35	30 + 10	37,4 ± 7,4 (30 ÷ 44,8)	15
3.	Тиопентал натрия + НА-35	30 + 40	40,8 ± 5,8 (35 ÷ 46,6)	5
4.	Тиопентал натрия + НА-36	30 + 10	33,3 ± 5,3 (28 ÷ 38,6)	20
5.	Тиопентал натрия + димедрол	30 + 10	97,4 ± 7,4 (90 ÷ 114,8)	Первая минута
6.	Тиопентал натрия + тавегил	30 + 10	32,7 ± 7,7 (25 ÷ 40,4)	20

Суммируя данные, что НА-35 оказывал незначительное влияние на функции жизненно важных органов: обладал меньшим гипотензивным, снотворным действием, меньшей кардиотоксичностью и меньше влиял на функции внешнего дыхания, чем эталонные препараты.

НА-36 более значительно угнетал функции жизненно важных органов. По степени кардиотоксичности и угнетения дыхания он превосходил тавегил (клемастин), хотя по некоторым параметрам был сопоставим с димедролом.

Острая токсичность новых моно-4- и ди-4, 4-замещенных производных пиперидина и их влияние на жизненно важные органы

Острая токсичность новых замещенных производных пиперидина

В целом новые соединения оказались малотоксичными веществами. У восьми – уровень ЛД₅₀ при внутривенном введении мышам превышал 400 мг/кг (НА-7, НА-13, НА-16, НА-18, НА-34, НА-35, НА-46, НА-50). У семи соединений этот показатель колебался в пределах 300 – 400 мг/кг (НА-7, НА-22, НА-31, НА-32, НА-33, НА-47 и НА-48), 24 соединений имели ЛД₅₀ в пределах 150–300 мг/кг. Однако для двух веществ – НА-9 и НА-36 – была характерна крайне высокая токсичность (ЛД₅₀ был равен 12,6 ± 0,030 мг/кг и 59,790 ± 1,418 соответственно).

Следует отметить, что одно из наиболее перспективных по данным фармакологического скрининга соединений – НА-35 – имело низкую токсичность и уступало по этому показателю препаратам сравнения – тавегилу (клемастину), димедролу, стрептомицину и левомецитину (см. табл. 10).

Данные таблицы 10 свидетельствуют, что НА-35 в 2 раза менее токсичен, чем тавегил и стрептомицин и в 1,8 раза – чем левомецитин. В то же время другое высокоактивное соединение – НА-36 – значительно более токсично, чем все препараты сравнения.

Следует отметить, что низкая токсичность НА-35 подтвердилась и при других путях введения и на других видах животных (табл. 11).

Как свидетельствуют данные таблицы 11, соединение НА-35 проявило меньшую острую токсичность, чем эталонные препараты при обоих путях введения, как у мышей, так и у крыс. То есть для НА-35 характерно отсутствие видоспецифичности в проявлении токсического действия и это соединение не претерпевает неблагоприятных для организма метаболических изменений при преодолении биологических барьеров (в частности – брюшинного).

Для НА-36 характерна видоспецифичность в проявлении токсического эффекта: при введении мышам он показал высокую токсичность, в то время как на крысах этот показатель существенно снизился и соединение НА-35 по уровню токсичности оказалось сопоставимым с димедролом, а при внутривенном введении – с тавегилом и стрептомицином. Следует также особо отметить, что при внутривенном введении крысам НА-35 оказался относительно менее токсичным, чем димедрол, в то время как при внутривенном введении это вещество было сопоставимо или чуть более токсично, чем димедрол. На наш взгляд указанная особенность может свидетельствовать о возможности синтеза токсичных метаболитов при преодолении биологических барьеров (в данном случае – брюшинного).

Табл. 10
Острая токсичность НА-35, НА-36 и эталонных препаратов при внутрибрюшинном введении мышам

Шифр соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг (p > 0, 1)	ЛД ₅₀ , относительно тавегила (клемастина) мг/кг	ЛД ₅₀ , относительно левомицетина, мг/кг	ЛД ₅₀ , относительно стрептомицина, мг/кг
НА-35	426, 58 ± 2, 675	2,00	1,80	2,00
НА-36	59, 790 ± 1, 418	0,28	0,20	0,28
Тавегил	213, 80 ± 1, 97	1,00	0,86	1,00
Стрептомицин	213, 80 ± 1, 97	1,00	0,86	1,00
Левомецетин	281, 84 ± 2, 62	1,24	1,00	1,24

Табл. 11
Острая токсичность НА-35 и НА-36 при различных путях введения и видоспецифичность данного показателя

Шифр соединений	Показатели острой токсичности ЛД ₅₀ (мг/кг)			
	Мыши		Крысы	
	При внутрибрюшинном введении (p > 0,5)	При внутривенном введении (p > 0,5)	При внутрибрюшинном введении (p > 0,1)	При внутривенном введении (p > 0,1)
НА-35	426, 58 ± 2, 68	84, 13 ± 0, 66	> 1000	173, 78 ± 2, 3
НА-36	59, 79 ± 1, 418	18, 81 ± 0, 643	131, 82 ± 1, 31	79, 40 ± 0, 98
Димед Рол	144, 51 ± 0, 98	49, 9 ± 0, 643	162, 18 ± 1, 31	57, 54 ± 0, 98
Тавегил	213, 80 ± 1, 97	50, 1 ± 0, 66	501, 26 ± 3, 28	100,00 ± 0, 98
Стрептомицин	213, 80 ± 1, 97	50, 1 ± 0, 66	501, 26 ± 3, 28	100,00 ± 0, 98
Левомецетин	281, 84 ± 2, 62	175, 87 ± 0, 66	562, 57 ± 4, 85	123, 03 ± 2, 3

Таким образом, изучение острой токсичности новых соединений НА-35 и НА-36 в сравнении с эталонными препаратами – тавегилом, димедролом, стрептомицином и левомицетином – свидетельствует, что из двух соединений более перспективным для широкого использования в общемедицинской и ветеринарной практике является НА-35, так для этого препарата не характерна видоспецифичность токсического действия и относительная токсичность не изменяется при различных путях введения.

ВЫВОДЫ

1. Новые моно-4- и ди-4,4- замещенные производные пиперидина обладают гистамино-Н₁-блокирующей и сопряженной с ней антибактериальной активностью.

2. Новое активное соединение НА-35 обладает высокой гистамино-Н₁-блокирующей активностью и превосходит препараты сравнения клемастин (тавегил) и димедрол в 2 и 10 раз соответственно.

3. Соединение НА-35 обладает избирательной антибактериальной активностью против кишечной палочки и превосходит левомицетин в 2 – 4 раза и сопоставимо с данными стрептомицина.

4. Активное соединение НА-35 обладает низкой острой токсичностью, чем препараты сравнения и практически не оказывает влияния на функции жизненно важных органов.

5. Механизм антибактериального эффекта НА-35, по-видимому, связан с блокадой бактериальных Н₁ рецепторов, так как антагонисты Н₂ рецепторов стимулируют рост кишечной палочки.

6. Имеются определенные предпосылки для детального поиска гистаминовых рецепторов на клеточных мембранах E. coli, так как установлено, что Н₁-блокаторы угнетают рост кишечной палочки, а Н₂-блокаторы отчетливо стимулируют.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Разработаны методические рекомендации для зооветспециалистов по вопросам профилактики и лечения комбацидозов сельскохозяйственных животных гистамино-Н₁-блокирующими препаратами (29).

2. Результаты исследований используются с целью оптимизации процессов синтеза новых эффективных гистамино-Н₁-блокирующих и антибактериальных препаратов в лаборатории органического синтеза Республиканского государственного казенного предприятия «Института химических наук им. акад. Бетурова» Министерства образования и науки Республики Казахстан (см. приложение).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гистамино-Н₁-блокирующая активность в ряду потенциальных местных анестетиков.//Труды 2-й конференции Российской ассоциации по изучению боли. – Санкт-Петербург, 1995 – С. 350–351. (Соавт.: Абдрахманов А.А., Шин С.Н., Ержанов К.Б., Садыков Т.).

2. Испытание на аллергенность в системе доклинических испытаний продукции из лекарственного растительного сырья.//Международная научно-практическая конференция «Переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства». – Алматы, 1996. – С.91. (Соавт.: Шин С.).

3. Новый подход к поиску и скринингу гистамино-Н₁-блокирующих соединений.//Международная научно-практическая конференция «Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства». – Алматы, 1996. – С. 157. (Соавт.: Абдрахманов А.А., Шин С.Н., Пралиев К.Д., Садыков Т.).

4. Новые подходы к фармакологическому поиску лекарственных средств.// Международная научно-практическая конференция «Вклад корейцев в науку и техни-

ку Казахстана». – Алматы, 1997. – С. 481–485. (Шин С.Н., Сахарова В.Ю., Айтхожин Э.Э.).

5. Некоторые аспекты оптимизации поиска новых антигистаминных препаратов.//Научно – исследовательский журнал Министерства образования, культуры, здравоохранения РК «Поиск». – 1998.- № 5 – С. 74–79. (Соавт.: Шин С. Н.).

6. Эффективность антигистаминных препаратов в терапии инфекционных заболеваний животных.//Сб. научных трудов РКП «КазНИВИ» «Инфекционные и паразитарные болезни сельскохозяйственных животных». – Алматы, – 1999. – С. 234–238.(Соавт.: Шин С.Н., Тен В.Б., Ихсанова З.А.).

7. Лекарственная профилактика и лечение колибактериозов сельскохозяйственных животных.//Методические рекомендации.–1999.–24 стр.(Соавт.: Султанов А.А., Ихсанова З.А., Шин С.Н., Пралиев К.Д., Поплавская И.А.,Ботбаева К.).

8. Антигистаминная, противоаллергическая, мембраностабилизирующая и антибактериальная активность фенольных соединений.//Международная научная конференция «Ботаническое ресурсосведение: достижения и перспективы развития». – 2000. – С. 143–144. (Соавт.: Михалев А.Н., Тен В.Б., Шин С.Н., Ихсанова З.А., Сапко О.А., Утарбаева А.Ш., Кунаева Р.М.).

9. Модификация транспорта катионов через клеточные мембраны Escherichia coli и Salmonella cholerae suis, как новый механизм антибактериального действия.//Международная научно–практическая конференция «Проблемы стабилизации и развития сельского хозяйства Казахстана, Сибири и Монголии». – 2000. – С. 134–135. (Соавт.: Шин С.Н., Ихсанова З.А., Султанов А.А.).

10. Биологическая активность и острая токсичность новых мембраностабилизирующих лекарственных средств из группы производных пиперидина.//Известия Кореянского научно-технического общества «КАХАК», вып.3 – Алматы, 2000. – С. 62–69. (Соавт.: Шин С.Н., Пралиев К.Д., Ю В.К., Ихсанова З.А.).

11. Влияние новых активных соединений ди–4, 4-замещенных производных пиперидина на сердечно–сосудистую и центральную нервную системы.//Сб. научных трудов молодых ученых МОК Кыргызской Республики «Актуальные вопросы современной вузовской науки». – Бишкек, 2001. – С. 203–210. (Соавт.: Рахимов К.Д., Зурдинов А.З.).

12. Антимикробная активность новых ди–4, 4-замещенных производных пиперидина.//Сб. научных трудов молодых ученых МОК Кыргызской Республики «Актуальные вопросы современной вузовской науки». – Бишкек, 2001. – С. 211–223. (Соавт.: Рахимов К.Д., Зурдинов А.З.).

13. Поиск гистаминовых рецепторов на мембране патогенных микроорганизмов.//Международная научно – практическая конференция, посвященная 10–летию независимости Республики Казахстан «Проблемы ветеринарной науки и практики в современных условиях», – Алматы, 2001. – С. 43–50.

14. Дималеат 1–(2–этоксизтил)–4–{3–[N–метил–N–(2–гидроксиэтил) амино]–пропил}–4–этоксипиперидина, обладающий мембраностабилизирующей и спазмолитической активностью.//Авторское свидетельство № 26277 (бюл. № 6 от

тической активностью.//Авторское свидетельство № 26277 (бюл. № 6 от 15.06.2000г.) (Соавт.: Пралиев К.Д., Ботбаева К.А., Поплавская И.А., Шин С.Н., Тен В.Б.).

15. Оксалат этилового эфира 1–(2–этоксизтил)–4–гидрокси–4–[3–(п–метилфенокси) пропил–1–ил] пиперидина, обладающий спазмолитической активностью.//Авторское свидетельство № 26518 (бюл. № 7 от 14.07.2000г.) (Соавт.: Пралиев К.Д., Бажыкова К.Б., Поплавская И.А., Шин С.Н., Абдрахманов А.А.).

16. Способ лечения колибактериозов молодняка сельскохозяйственных животных.//Авторское свидетельство № 28758 (бюл. № 9 от 14.09.2000г.) (Соавт.: Султанов А.А., Шин С.Н.).

АННОТАЦИЯ

Бактыбаева Ляйля Кыргызбаевна

“Поиск рецепторов гистамина на мембране и клеточной стенке микроорганизмов для разработки новых методов антимикробной терапии “

14.00.25 – фармакология

Диссертационная работа посвящена разработке новых направлений поиска антибактериальных средств и антибактериальной терапии среди новых соединений с гистамино–N₁–блокирующей активностью на основе изучения гистаминовых рецепторов и их роли в жизнедеятельности микроорганизмов.

В результате проведенного первичного и углубленного фармакологического скрининга среди 128 новых моно–4–, ди–4,4–замещенных производных пиперидина обнаружено новое активное гистамино–N₁– блокирующее соединение НА–35, превосходящее по многим параметрам эталонные препараты в 2–10 раз и обладающее низкой острой токсичностью и практически не обладающее негативным действием на базисные функции центральной нервной, кардио– васкулярной и дыхательной системы.

На модели экспериментального эшерихиоза новое гистамино–N₁– блокирующее вещество НА–35 показало лучший терапевтический эффект, чем левомицетин и стрептомицин.

Впервые обнаружено, что кишечная палочка штамм 1257 избирательно взаимодействует с гистамино –N₁–блокаторами и с гистамино–N₂–блокаторами. При этом –N₁– блокирующие соединения угнетали рост микроорганизмов, а –N₂– блокаторы – стимулировали, что, на наш взгляд, может свидетельствовать в пользу присутствия на клеточных мембранах E.coli рецепторов гистамина.

КЫСКЫЧА МАЗМУНУ

Бактыбаева Ляйля Кыргызбаевна

“Микробдордун клеткалык мембранасында жана кабыкчасында гистаминдин рецепторлорун издөө аркылуу микробдорго каршы дарылоонун жаңы жолдордун иштеп чыгуу”

14.00.25 – фармакология

© 2000 Кыргыз Республикасынын Илимдер Академиясы

Бул диссертациялык иш бактерияларга каршы дарыларды жана дарылоо мүмкүнчүлүгүн жаны багыт менен издөөдө гистаминдин H_1 -рецепторлорун тосмолоочу заттардын жана гистамин рецепторлорунун микроорганизмдердин өнүгүүсүнө болгон таасирин тактоо аркылуу иштеп чыгууга байланышкан.

Терең жүргүзүлгөн фармакологиялык электөөнүн (скринингдин) жыйынтыгында пиперидиндин -4-жалгыз, -4-4-кош орундарында алмаштырудан келип чыккан жаңы 128 кошулмаларынын арасынан гистаминдин рецепторлорун тосмолоочу НА-35 жаңы зат табылды жаңа ал салыштыруу үчүн колдонулган дарылардан 2-10 эсе артыкча таасирдүү, уулуулугу аз, ошондой эле борбордук нерв, жүрөк-кантамыр жана дем алуу системаларына терс таасир көрсөтпөгөн-дүгү такталды.

Тажрыйба иретинде чакырылган эшерихиоздо бул жаны, гистаминдин H_1 -рецепторлорун тосмолоочу, НА-35 заты левомицетинден жана стрептомицинден таасирдүү экендиги көрсөтүлдү.

Bay

E.coli бактериясынын 1257 түрү гистаминдин H_1 -жана H_2 -рецепторлорун тосмолоочу заттар менен өз ара таасири бар экендиги биринчи жолу аныкталды. Ошондой эле H_1 -рецепторлорун тосмолоочу заттар микроорганизмдердин өсүүсүн токтотушса, H_2 -рецепторлорун тосмолоочулар алардын өсүүсүн күчөтүүсү белгиленди. Мунун негизинде *E.coli* бактериясынын кабыкчасында гистаминдин рецепторлору бар экендиги далилденди десек болот.

SUMMARY

Baktybayeva Lyailya Kirgizbaevna

"Research of receptors by histamines on membranes and wall cells microorganisms for cultivation new methods antimicrobial therapy."

The dissertation is devoted to studying of new methods of research the antimicrobial things and therapy among new agents with anti- H_1 -histaminical activities on basic of research histaminical receptors and his role in life of microorganisms.

The new active antiallergical, anti- H_1 - histaminical, antimicrobial means NA-35 are founded among 128 new synthetically derivative piperidins. These is preparation has little toxic effect and does not cause irreversible changes of organs and has no negative action to basic functions of central nervous, cardio-vascular and respirator systems.

NA-35 are showed the best therapeutics properties on model of experimental colibacterios that levomycetin and streptomycin.

The first time are showed, that *E.coli* 1257 selectively interact with histamin- H_1 -blockades and histamin- H_2 -blockades. The anti- H_1 -histaminical preparations stimulated growth and anti- H_2 -histaminical preparations blockade growth *E.coli* that may be are showed about histaminical receptors on membranes and wall cells *E.coli*.

Тираж 100 экз. Формат 60 x 84/16. Объем 1, 25 п.л.

Отпечатано в ОсОО "Элпек". г. Бишкек, ул Тоголока Молдо 60