

УДК 547.828.3:615.28

**ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ
НІТРОГЕНОВМІСНИХ КОНДЕНСОВАНИХ
СИСТЕМ З ПІРИМІДИНОВИМ
ФРАГМЕНТОМ**

**Щербак О. М., Андрєва І. Д., Казмірчук В. В.,
*Журавель І. О.**

**ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова Національної академії медич-
них наук України»**

***Національний фармацевтичний університет
МОЗ України**

У ХХІ сторіччі інфекційні захворювання залишаються актуальною проблемою в усіх без винятку країнах світу [1, 2]. Провідна роль у профілактиці і лікуванні захворювань мікробного генезу належить антибактеріальним препаратам [3 – 5]. Широке та безконтрольне застосування антибіотиків обумовило виникнення резистентних та атипічних форм більшості збудників інфекційних хвороб [6 – 11]. Проблема резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів вийшла за рамки тільки антибіотикорезистентності. Протівірусні та антимікотичні засоби спіткала така ж доля [12 – 18]. Вираженість резистентності мікроорганізмів буває настільки великою, що багато лікарських препаратів, що широко застосовуються, втрачають свою значимість при лікуванні інфекцій, і це є однією з головних причин пошуку нових засобів [7].

Розробка нових антибактеріальних засобів проводиться з метою розширення їх протимікробного спектру, підвищення активності щодо певних мікроорганізмів, пошуку сполук з активністю відносно проблемних збудників, поліпшення фармакокінетичних властивостей, зниження токсичності тощо [19 – 23]. Пошук нових сполук з протимікробними властивостями проводиться серед відомих класів речовин з метою одержання більш активних шляхом хімічної модифікації молекул вже існуючих засобів, серед речовин природного походження та нових хімічних структур, які раніш не розглядалися у якості джерела отримання антимікробних препаратів [20 – 25].

Значна частина сучасних протимікробних засобів отримана в результаті хімічної модифікації молекул сполук, що зарекомендували себе у якості джерела високоактивних речовин. Такі модифікації молекул здійснюються як із речовинами природного походження, так і з сполуками, які отримані синтетичним шляхом. Внаслідок чого з'явилися нові перспективні сполуки з антибактеріальною активністю у групах бета-лактамів, макролідів, фторхінолонів, глікопептидів та оксазолідинонів [20, 22, 26 – 28].

В той же час синтез нових сполук має певні переваги відносно інших підходів до пошуку антимікробних засобів [23]. Це менш витратний шлях, він не потребує ідентифікації діючих речовин у разі встановлення такого виду активності, у протилежність сполукам біологічного походження (рослини,

гриби, бактерії тощо), дозволяє отримати значну кількість похідних. Разом із тим на самому початку досліджень він має емпіричний характер, і тільки після вивчення залежності активності від хімічної структури можливий цілеспрямований синтез речовин протимікробної дії [22 – 25, 29, 30].

Раніш для створення нового лікарського препарату зазвичай приходилося випробувати біля 10 тисяч речовин, у зв'язку з чим у 90-х роках ХХ сторіччя виникла комбінаторна хімія, принципи якої дозволяють за відносно короткий проміжок часу синтезувати величезну кількість похідних базової структури (створити так звані “ бібліотеки ” речовин) і паралельно випробувати їх у спрямованих біотестах [25].

Дослідженням з пошуку лікарських засобів у класі нітрогетероциклів поклала початок встановлена у середині 40-х років ХХ сторіччя висока протимікробна активність похідних 5-нітрофурфуролу. Зацікавленість нітрогеновмісними системами у якості потенційних антибактеріальних засобів у значній мірі посилилась після відкриття антибіотика левоміцетину, який належить до нітропохідних ароматичного ряду. В результаті широких досліджень був отриманий ряд препаратів, зокрема нітазол, які володіють протитрихомонадною та антиамебною дією, а також серія нітропохідних імідазолу з протитрихомонадною активністю, серед яких найбільш широко застосування у медицині знайшов метронідазол [20, 21].

Піримідин – ізомерний шестичленний гетероцикл, який є родоначальною сполукою великої групи гетероциклічних речовин [20, 25, 31 - 33]. Похідні піримідину відіграють життєво важливу роль у багатьох біологічних процесах; циклічна система піримідину присутня у нуклеїнових кислотах, деяких вітамінах, коензимах, сечовій кислоті та інших пуринах. Багато синтетичних похідних піримідину застосовуються у якості лікарських засобів, входять до складу багатьох алкалоїдів та вітамінів [21, 25, 33, 34].

Велика група похідних піримідину та конденсованих піримідинів у теперішній час знаходить широке використання у якості ефективних протівірусних засобів [21, 25, 35, 36]. Відомі антиретровірусні засоби класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) аналоги тимідину – зидовудин, фосфазид, ставудин та аналоги цитідину – зальцитабин та ламівудин [4]. В основу структури усіх нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ введений один з аналогів природного нуклеозиду (тимідин, аденін, цитідин або гуанін), що обумовлює загальну властивість метаболітів кожного з препаратів блокувати зворотню транскриптазу ВІЛ та селективно інгібувати реплікацію вірусної ДНК. Під впливом відповідних ферментів препарати метаболізуються з утворенням трифосфатів, які й проявляють фармакологічну активність. Здатність препаратів даної групи інгібувати зворотню транскриптазу ВІЛ у сотні разів вища за здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини. Нуклеозидні інгібітори зворот-

ньої транскриптази активні в інфікованих ВІЛ Т-клітинах та макрофагах і інгібують ранні стадії життєвого циклу вірусу [4]. Головним недоліком нуклеозидних препаратів є високий рівень їх токсичності. Одна з стратегій зниження рівня токсичності – поліпшення прохідності нуклеозидних препаратів крізь ліпідні мембрани. З цієї метою синтезуються їх фосфатні похідні і такі проліки вводяться у штучні ліпосоми. Система “препарат + носій” перетинає мембранний бар’єр лейкоцитів [25]. Саме такий механізм дії має препарат фосфазид – метаболіт зидовудину [4, 20, 21, 37].

N-заміщені похідні 5-оксимінобарбітурової (віолурової) кислоти володіють противірусною, протихламідійною, протитуберкульозною, імуностимулюючою та протимікробною активністю [38].

Діамінопіримідини – піриметамін та триметоприм – ефективні протимікробні та антипротозойні препарати [4, 20, 21, 25]. Піриметамін (хлоридин, тиндурын) (2,4-Діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етілпіримідин) – антипротозойний засіб, який є ефективним щодо збудників малярії, токсоплазми та лейшманіозу [4, 20, 33, 36]. Структурна подібність між птеридиновим кільцем фолієвої кислоти та діамінопіримідиновим фрагментом піриметаміну скоріш за все є причиною споріднення цих сполук до рецептивної ділянки дигідрофолатредуктази [20]. В результаті інгібування дигідрофолатредуктази блокується перетворення дегідрофолієвої кислоти у тетрагідрофолієву, яка необхідна для розвитку паразитарних мікроорганізмів [4]. Піриметамін діє на всі види малярійних плазмодіїв, токсоплазми, пневмоцисти [4, 36]. Піриметамін володіє високою шизонтоцидною дією. Найбільш чутливі до піриметаміну тканинні форми *P. falciparum*, у декілька меншому ступені – *P. vivax* [4]. Піриметамін проявляє активність як щодо плазмодіїв, що знаходяться у кровноносному руслі, так і по відношенню до плазмодіїв, які розташовані у гепатоцитах. Він не впливає на статеві форми малярійного плазмодію в організмі людини, тобто не володіє гамонтоцидною активністю, але пригнічує запліднення гамонт в організмі носія (гамонтостатична дія). Піриметамін володіє помірною спороцидною дією щодо *P. falciparum* та *P. vivax* і може знижувати циклічне передавання при умовах широкого застосування [4, 33, 36].

При лейшманіозі хлоридин ушкоджує промастиготи (жгутикові стадії лейшманій). Активність хлоридину щодо *T. gondii* у значній мірі посилюється при його поєднанні із сульфаніламидами [36]. Піриметамін інгібує дигідрофолатредуктазу паразитів при концентраціях у декілька сотень разів нижчу, ніж це потрібно для інгібування дигідрофолатредуктази людини [20].

Триметоприм (5-[(3,4,5-триметоксифеніл)метил]-2,4-піримідиндіамін) за структурою та фармакодинамікою є близьким до піриметаміну [4, 20, 25] і належить до групи антифолієвих препаратів [25]. Механізм дії триметоприму також пов’язаний з пригніченням ферменту дигідрофолатредуктази в процесі синтезу тетрагідрофолієвої кислоти. Це приводить до виснаження фолатів,

основного кофактору синтезу нуклеїнових кислот, в результаті чого продукція нуклеїнових кислот та білку бактерій порушується [4, 20, 25, 36]. В терапевтичній концентрації триметоприм гальмує синтез фолієвої кислоти у прокариотів та не порушує його у людини, що пов’язане з тим, що бактеріальна дигідрофолатредуктаза у 50000 – 100000 разів більш чутлива до триметоприму, ніж дигідрофолатредуктаза тварин та людини [4]. На відміну від піриметаміну триметоприм слабкіше інгібує дигідрофолатредуктазу у простіших, ніж у бактерій, та є менш токсичним [4, 20].

Триметоприм має широкий спектр антимікробної дії та виразну бактерицидну активність щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів [4, 36, 39]. У відомому комбінованому препараті ко-тримоксазолі (триметоприм / сульфаметоксазол) "серцем" комбінації є триметоприм [4]. Він у 20 – 100 разів активніший щодо більшості бактерій, ніж сульфаметоксазол [20, 39, 40]. Сульфаметоксазол у комбінації було обрано через близькість їх фармакокінетичних параметрів та подібність триметоприму механізму його дії : він є структурним аналогом параамінобензойної кислоти, яка є необхідною для біосинтезу фолатів [4]. Триметоприм активний щодо таких аеробних грампозитивних бактерій, як *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.* та *L. monocytogenes* [20, 36, 39, 40]. Щодо *Nocardia spp.* триметоприм поступається сульфонамідам. Чутливими до триметоприму є такі грамнегативні аеробні бактерії, як *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *S. marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Y. enterocolitica*. Триметоприм активний також відносно родів *Legionella*, *Acinetobacter*, *Vibrio*, *Aeromonas*, видів *P. maltophilia*, *P. ceracia*, однак *P. aeruginosa* є резистентною щодо триметоприму. В той же час активність триметоприму щодо шпитальних штамів грамнегативних бактерій, таких як *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Morganella* та інших є варіабельною [4, 36]. *H. influenzae* та *H. ducreyi* чутливі до триметоприму. Патогенні *Neisseria* (менінгококи та гонококи) та *B. catarrhalis* помірно резистентні до триметоприму, однак дуже чутливі до поєднання триметоприм – сульфаметоксазол. Анаеробні бактерії взагалі є резистентними до триметоприму, проте поєднання триметоприм – сульфаметоксазол впливає і на них. До цього поєднання є чутливими і усі види *P. carinii* [20, 39].

Структурним похідним триметоприму є бромований піримідин препарат бродімоприм (5 - [(4 - бром-3,5 - диметоксифеніл) метіл]піримідин-2,4-діаміну). Механізм дії та спектр активності бродімоприму подібний до триметоприму та відрізняється від нього за фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями, зокрема більш тривалим періодом напіввиведення [4, 36].

Похідні піримідину сульфадіазин (2-(пара-амінобензолсульфамідо)-піримідин), сульфадіметезин (2-(пара-амінобензолсульфамідо)-4,6-діметілпіримідин), сульфамонетоксин (4-(пара-амінобензолсульфамідо)-6-метоксипіримідин), су-

льфадіметоксин (4-аміно-*N*-(2,6-діметокси-4-піримідиніл)бензолсульфонамід), салазодіметоксин (5-[*p*-[*N*-(2,4-діметоксипіримідиніл)-сульфамідо]фенілазо]саліцилова кислота) – сульфаниламідні препарати широкого спектру дії. Механізм їх дії обумовлений конкурентним антагонізмом з параамінобензойною кислотою та пригніченням дигідрофтороатсинтетази, що приводить до порушення синтезу тетрагідрофолієвої кислоти, яка необхідна для синтезу пуринів та піримідинів. Вони є активними щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *C. trachomatis* [4, 33, 36]. Сульфадіазин проявляє також протипротозойну активність. В поєднанні з антималярійними засобами сульфадіазин використовується для лікування лікарсько-стійких форм малярії, він є активним щодо безстатевих еритроцитарних стадій малярійного плазмодію [36].

Похідне піримідину препарат нітазол (2-ацетіламіно-5-нітрогітазол) застосовують при лікуванні трихомонадіозу та лямбліозу [21]. Нітазол пригнічує розвиток *T. vaginalis* та інших простіших, здійснює протимікробну дію щодо *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*, але не є активним щодо *P. aeruginosa* та *P. vulgaris* [36].

Діоксидин та хіноксидин – антибактеріальні препарати широкого спектру дії, активні при інфекціях, що спричинені штамами бактерій, стійких до багатьох антибіотиків. Використовуються для лікування різних форм гнійно-бактеріальних інфекцій, які викликані грамнегативною (*P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*) та грампозитивною (*Staphylococcus spp.*) мікрофлорою [21, 36].

Похідне піримідину гексетидин (1,3-біс(2-етилгексил)гексагідро-5-метил-5-піримідинамін) – орофарингіальний антисептик широкого антибактеріального та фунгіцидного спектру дії. Антибактеріальний ефект гексетидину обумовлений його здатністю руйнувати клітинну оболонку, що сприяє загибелі мікроорганізму. Також гексетидин здатний пригнічувати утворення тіаміну, який є необхідним для росту та розмноження бактерій і грибів [36, 41]. Гексетидин здійснює потужну бактерицидну та бактериостатичну дію щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, володіє виразним протигрибковим та віруцидним ефектом. Гексетидин є активним щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *C. perfringens*, *M. tuberculosis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Candida spp.*, *Actinomyces spp.*, *Trichophyton spp.*, *H. capsulatum* та ін. У якості протигрибкового засобу гексетидин успішно застосовується для лікування фарингомікозів, тонзилітомікозів та мікозів ротової порожнини. Існують також дані про те, що гексетидин пригнічує ріст та розмноження простіших, а саме *T. vaginalis* [36, 41].

Опубліковані дані про наявність фунгіцидного ефекту у похідних піримідину [33, 36, 42, 43]. Клінічне застосування у якості протигрибкового засобу отримав фторований піримідин флуцитозин (4-аміно-5-фторпіримідин-2(1*H*)-он) – синтетичний антимікотичний препарат, що використовується при

лікуванні цілого ряду системних грибкових інфекцій [33, 36]. Флуцитозин був синтезований у 1957 році як засіб з потенційною протипухлинною дією, однак цей вид біологічної активності виявився недостатньо виразним. Пізніше було доведено наявність у флуцитозину антимікотичного ефекту при експериментальному кандидозі та криптококкозі і в 1968 році він був використаний для лікування цих інфекцій у людини. Однак, надзвичайно високі темпи формування вторинної резистентності в комплексі з притаманними антиметаболітними препаратами токсичними ефектами не сприяли його широкому клінічному застосуванню [33]. Відродження інтересу до цього препарату наприкінці 90-х було зумовлене суттєвим зниженням клінічної ефективності монотерапії з використанням конвенційних засобів та наявності у флуцитозину синергійного ефекту в комбінаціях з іншими антимікотиками [44, 45]. Флуцитозин для чутливих до впливу препарату мікроорганізмів відіграє роль конкурентного інгібітору у метаболізмі урацилу. Механізм дії флуцитозину полягає у проникненні антимікотика усередину грибкової клітини, дезамінуванні його при опосередкуванні специфічної цитозиндезамінази до 5-фторурацилу та заміщенні ним урацилу при синтезі РНК, що приводить до порушення синтезу білків та ДНК. Окрім цього, флуцитозин пригнічує тимідилатсинтетазу, що також приводить до порушення синтезу грибкової ДНК [33, 42]. До флуцитозину чутливі *Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *E. floccosum*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *A. corymbifera*, *M. miehei*, *P. varioti*, *F. solani*, *M. grisea*, *M. mycetomi*, *A. boydii*, *M. furfur*, *C. carrionii*, *C. trichoides*, *Philophora spp.*, *H. dermatitidis*, *P. romeroi*, *L. senegalensis*, *F. spp.*, *S. schenckii*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *S. cerevisiae*. Його застосування в комплексах з амфотеріцином, тріазолами та ехінокандинами дозволяє досягти позитивного клінічного ефекту при лікуванні важких форм кандидозної інфекції (септицемії, ендокардиту, ендофтальміту та перитоніту, переважно викликаних *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* або *C. guilliermondii*), криптококкової інфекції (менінгіт, пневмонія), мікозів центральної нервової системи, що викликані *X. bantiana*, та системних аспергильозів [46, 47]. Флуцитозин також діє на деякі грампозитивні та грамнегативні бактерії, мікоплазми та *T. vaginalis* [33, 42]. В монотерапії використання флуцитозину суттєво обмежено внаслідок здатності індукувати розвиток резистентності, суттєвого рівня гепатотоксичності (відповідна симптоматика спостерігаються у більш ніж 41% пацієнтів) та здатності пригнічувати гемопоєз [42, 44].

Похідне тетрагідропіримідину пірантел – протигельмінтний засіб широкого спектру дії. Механізм дії пірантелу пов'язаний з блокуванням нейром'язової провідності у гельмінтів і внаслідок цього спастичного паралічу м'язів гельмінтів, що сприяє їх виведенню з каловими масами. Пірантел є активним щодо *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma duodenale*, *Necator*

americanus, *Trichostrongylus columbriformis* та *orientalis* і проявляє помірну активність щодо *Trichocephalus trichiurus*. Препарат діє на зрілі та незрілі форми гельмінтів обох статей, але не впливає на личинки під час їх міграції у тканинах [33].

Широкий спектр фармакологічної активності похідних піримідину обумовлює подальший пошук серед них нових біологічно активних речовин. Дослідження антибактеріальних властивостей нових похідних піримідину у теперішній час продовжуються вітчизняними та зарубіжними дослідниками.

Іклаприм ((RS)-5-[(2-циклопропіл-7,8-діметокси-2H-хромен-5-іл)метил] піримідин-2,4-діаміну) – новий синтетичний діамінопіримідин, який, подібно триметоприму, є селективним інгібітором ферменту дигідрофолатредуктази. Іклаприм є рацемічною сумішшю двох енантомів із подібною протимікробною активністю. Він порушує синтез тетрагідрофолієвої кислоти, перериваючи бактеріальний біосинтетичний шлях, та, як специфічний та селективний інгібітор дигідрофолатредуктази, іклаприм вибірково перешкоджає синтезу бактеріальної ДНК та РНК. *In vitro* іклаприм володіє активністю щодо *S. aureus*, включно і MRSA, а також – щодо окремих ванкоміцинрезистентних штамів. Він також є активним щодо стафілококів та пневмококів, які резистентні до триметоприму. Іклаприм проявляє активність і відносно респіраторних патогенів - *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. На відміну від триметоприму, іклаприм виявив активність щодо внутрішньоклітинного патогену *S. pneumoniae*. Окрім цього, він є активним і щодо атипічного патогену *L. pneumophila*. Активність іклаприму відносно *Enterobacteriaceae* співвідноситься з триметопримом. Він є неактивним щодо *P. aeruginosa* та проявляє варіабельну активність по відношенню до *Acinetobacter spp.* и *S. maltophilia*. Незважаючи на те, що іклаприм демонструє *in vitro* значний синергізм із сульфаніламидами, у теперішній час він розробляється у якості препарату для проведення монотерапії у зв'язку з високою антибактеріальною активністю. Експериментальні дослідження свідчать про мінливий механізм розвитку резистентності до іклаприму у порівнянні з триметопримом, резистентність до якого пов'язана з мутацією гену, що кодує дигідрофолатредуктазу [48 – 52].

На сьогодні триває інтенсивний пошук біологічно активних речовин серед нових синтезованих сполук з піримідиновим кільцем. Противірусну дію [35, 53 – 61], протипаразитарну [53], протигрибкову [53, 62] та антибактеріальну активність щодо грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів [53, 55, 63 – 77], а також протитуберкульозну дію [53] деяких нових похідних піримідину доведено рядом вітчизняних та зарубіжних досліджень.

Отже, представлені дані про фармакологічну та біологічну активність нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, зокрема похідних піримідину, свідчать про перспективність пошуку нових лікарських засобів з протимікробною активністю в ряду зазначених речовин.

References:

1. World health statistics 2010 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.who.int/whosis/whostat/RU_WHS10_Full.pdf.
2. Kramarev, S. O. Problem issues of infectious diseases in Ukraine / S. O. Kramarev // *Zdorov'ya Ukrainy*. – 2007. – № 2/1. – P. 7 – 8.
3. Bereznyakov, I. G. Infections and antibiotics / I. G. Bereznyakov. – Kh. : Konstanta, 2004. – 448 p.
4. Practical manual of anti-infectious chemotherapy / Ed.: L. S. Strachunsky, Yu. B. Belousov, S. N. Kozlov. – M.: Borges, 2002. – 384 p.
5. Bush, K. Antibacterial drug discovery / K. Bush // *Clin. microbiol. infect.* – 2004. – Vol. 10. – Suppl. 4. – P. 10 – 17.
6. Belyaev, A. V. Mechanisms of antibacterial resistance / A. V. Belyaev // *Clinical antibiotic therapy*. – 2003. – № 2 (22). – P. 4 – 7.
7. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Electronic resource] : World Health Organization, 2001. – Mode of access: http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
8. Arias, S. A. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century — A Clinical Super-Challenge [Electronic resource] / C. A. Arias, B. E. Murray // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – № 5. – V. 360. – P. 439 – 443. – Access mode: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp0804651>
9. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management / K. S. Kaye, J. J. Engermann, H. S. Fraimow, E. Abrutyn // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2004. – V. 18. – P. 467 – 511.
10. Towner, K. J. The problem of resistance / K. J. Towner // *Antimicrobial chemotherapy* / Eds: Greenwood D. – Oxford, New York: Oxford University Press, 2001. – P. 137 – 155.
11. Kozlov, R. S. Resistant microorganisms selection in case of antimicrobial agents application: the “parallel damage” concept / R. S. Kozlov // *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – № 4. – P. 284 – 294.
12. Ivanova, L. V. Resistance of pathogenic fungi to antifungal agents (review) / L. V. Ivanova, E. P. Barancevich, E. V. Schlyachto // *Problems of medical mycology*. – 2011. – V. 13. – №1. – P. 14 – 17.
13. Klymko, N. N. Perspectives of new systemic antifungal agents application in pediatrics (literature review) / N. N. Klymko, A. S. Kolbin // *Problems of medical mycology*. – 2005. – V. 7. – № 3. – P. 3 – 11.
14. Kolyadenko, V. G. Antifungal agents: the present and the future / V. G. Kolyadenko, V. V. Korolenko, V. V. Bondur // *Ukrainian journal of dermatology, venereology and cosmetology*. – 2004. – № 3 (14). – P. 49 – 57.
15. Sergeev, A. Yu. Fungal infections / A. Yu. Sergeev, Yu. V. Sergeev. – M.: Binome, 2004. – 252 p.
16. Tarasenko, G. N. Contemporary aspects of practical mycology / G. N. Tarasenko // *Rus. Journ. Skin and Ven. Dis.* – 2006. – № 6. – P. 49 – 61.

17. Abdurahmanov, D. T. The resistance of hepatitis virus B to the antiviral therapy: diagnosis, prophylaxis and treatment / D. T. Abdurahmanov // Clinical hematology. – 2009. – № 1. – P. 25 – 30.
18. Mechanisms of resistance to antiviral agents [Electronic source]. – Access mode: <http://www.antibiotic.ru/index.php?doc=102>.
19. Walsh, C. Where will new antibiotics come from? [Electronic resource] / C. Walsh // Nat. Rev. Microbiol. – 2003. – V. 1. – Mode of access: <http://www.remEDIUM.ru/drugs/doctor/therapeutics/detail.php?ID=27116>.
20. Vartanyan, R. S. Synthesis of the main medicinal agents / R. S. Vartanyan. – M. : Medical information agency, 2004. – 845 p.
21. Yahontov, L. N. Synthetic medicinal agents / L. N. Yahontov, R. G. Glushkov; ed. A. G. Natradze. – M.: Medicina, 1983. – 272 p.
22. Yakovlev, V. P. Perspectives of creation and introduction of new antimicrobial agents / V. P. Yakovlev, S. V. Yakovlev // Inf. And antimicrob. therapy. – 2002. – T. 4, № 2. – P. 24 – 30.
23. Maximov, Yu. M. The perspectives of development of antimicrobial agents on the base of new synthetic compounds / Yu. M. Maximov, N. O. Vrinchanu. // Microbiol. Journ. – 2010. – V. 72. - № 1. – P. 52 – 57.
24. Jingietu, G. Main principles of drug construction / G. Jingietu, B. Granik. – Kishinev, 2000. – 352 p.
25. Soldatenkov, A. T. Basic organic chemistry of medicinal agents / A. T. Soldatenkov, N. M. Kolyadina, I. V. Shendrik. – M. , Chemistry, 2001. – 192 p.
26. Egorov, N. S. Fundamentals of the antibiotic doctrine: textbook., 6-th edit., revised and suppl. / N. S. Egorov. – M.: Edit. MGU; Nauka, 2004. – 528 p.
27. Finkelstein, E. E. The study of biological activity of adamantane structure analogs / E. E. Finkelstein, S. V. Kurbatova, E. A. Kolosova // Vestnik SanGU. – Natural scientific series. – 2002. – № 4 (26). – P. 121 – 128.
28. Schklyayev, Yu. V. Synthesis of alkaloids of isohinoline series / Yu. V. Schklyayev // Chemistry and computer modelling. Butler letters. – 2002. - № 7. – P. 21 – 34.
29. Rayevsky, A. O. Modelling of the relationship «structure-activity» III. System physical and chemical approach to the construction of biologically active substances / A. O. Rayevsky, A. M. Sapegina // Chem.-Pharm. journal. – 1990. – № 1. – P. 43 – 46.
30. Poroykov, V. V. Computer prediction of the substances biological activity: the limits of the possible / V. V. Poroykov // Chemistry in Russia. – 1999. – № 2. – P. 8.
31. Selected methods of heterocyclic synthesis and modification : in 2 volumes. V. 2 / Ed. V. G. Karzev. – M. : IBS PRESS, 2003. – 565 p.
32. Guravel, I. O. Synthesis, chemical properties and biological activity of the 7-azakumarines and their application in medicine: thesis. ... doctor of chemical sciences: 02.00.03 / I. O. Guravel. – Kh., 2008. – 273 p.
33. Plechev, V. V. Pyrimidines and their application in medicine / V. V. Plechev, F. Kh. Kamilov, D. N. Lasareva. – Ufa: edit BGMI, 1993. – 159 p.
34. Pogarsky A. F. Heterocyclic compounds in biology and medicine [Electronic source] / A. F. Pogarsky. – Access mode: <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/>.
35. Himadieva, A. R. Synthesis and biological activity of pyrimidine derivatives / A. R. Himadieva, Yu. N. Chernyshenko, A. G. Mustafin, I. B. Abdrahmanov // Bashkirian journal of chemistry. – 2007. – V. 14. - № 3. – P. 5 – 21.
36. Graham - Smith D. G. Oxford handbook of clinical pharmacology and pharmacotherapy / D. G. Graham-Smith, G. K. Aronson; transl. A. Ya. Ivleva, Engl. – M.: Medicine, 2000. – 744 p.
37. Phosphazide – new native antiviral agent [Electronic source] / O. G. Yurin, A. A. Kraevsky, L. Yu. Afonina et al. – Access mode: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=3440>.
38. Pat. 2188196 Russian Federation, МПК7 C07D239/62, C07D239/66, A61K31/515, A61P31/12. N-substituted derivatives of 5-oximinobarbituric acid [Electronic source] / R. I. Ashkinazi, applicant and patent holder – № 2000127071/04; appl. 26.05.98; publ. 27.08.02. – Access mode: <http://ru-patent.info/21/85-89/2188196.html>.
39. Penicillins vs trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: meta-analysis of randomized controlled trials / I. P. Korbila, K. G. Manta, I. I. Siempos et al. // Can. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 55, № 1. – P. 60 – 67.
40. Synergy between gemifloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / S. N. Leonard, G. W. Kaatz, L. R. Rucker, M. J. Rybak // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 62. – P. 1305 – 1310.
41. Stomatidine – reliable oropharyngeal antiseptic [Electronic source]. – Access mode: <http://www.apteka.ua/article/magazine/290>.
42. Rational pharmacotherapy of the skin and sex-transmitted diseases: Manual for practicing physicians / A. A. Kubanova, V. I. Kysina, L. A. Blatun, A. M. Vavilov et al.; Gen. Ed A. A. Kubanova, V. I. Kysina. – M. : Litterra, 2005. – 882 p.
43. Pat. 578930 New Zealand, IC C07F9/6558 A61K31/664 A61P31/10. Pyridine derivative substituted with heterocycle and phosphonoamino and antifungal agent containing the same / K. Tanaka, E. Yamamoto, N. Watanabe, Eisai R&D Management Co., Ltd. – Publ. 25.09.09, Patent Office Journal. – 2009. – 1563. – P. 10.
44. In vitro interactions between amphotericin B, itraconazole, and flucytosine against 21 clinical aspergillus isolates determined by two drug interaction models / D. T. A. Te Dorsthorst, P. E. Verweij, J. F. G. M. Meis et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2004 – Vol. 48, № 6. – P. 2007 – 2013.
45. Gellen-Dautremer, J. Antifungal combination therapy in invasive fungal infections / J. Gellen-Dautremer, F. Lanternier, E. Dannaoui, O. Lortholary // Rev. Med. Interne. – 2010. – Vol.31, № 1. – P. 72 – 81.
46. Patel, R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine / R. Patel // Mayo Clinic Proceedings. – 1998. – Vol. 73. – P. 1205 – 1225.

47. Barbaro, G. Fluconazole vs. itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study / G. Barbaro, G. Barbarini, G. Di Lorenzo // *Chest*. – 1996. – Vol. 110. – P. 1507 – 1514.
48. Neuner, E. A. New Antibiotics for Healthcare-Associated Pneumonia / E. A. Neuner, D. J. Ritchie, S. T. Micek // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 30 (1). – P. 92 – 101.
49. Sader, H. S. Potency and bactericidal activity of iclaprim against recent clinical gram-positive isolates / H. S. Sader, T. R. Fritsche, R. N. Jones // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53 (5). – P. 2171 – 2175.
50. Morrissey, I. Activity of iclaprim against clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* / I. Morrissey, K. Maher, S. Hawser // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 63 (2). – P. 413 – 414.
51. Efficacy of iclaprim against wild-type and thymidine kinase-deficient methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an in vitro fibrin clot model / J. M. Entenza, A. Haldimann, M. Giddey et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 9. – P. 3635 – 3641.
52. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections / D. Krievins, R. Brandt, S. Hawser et al. // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 2834 – 2840.
53. A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives / K. Gupta, A. Chaudhary, R. Dudhe et al. // *IJPSR*. – 2010. – Vol. 1, Is. 5. – P. 34 – 49.
54. Synthesis and antiviral activity of pyrazolo [3,4-d]-1,3,2-diazaphosphorines / D. B. Nilov, N. P. Solovyova, I. S. Nikolayeva et al. // *KhPHJ* – 1998. – № 7. – P. 16 – 19.
55. Practical and efficient synthesis of pyrano[3,2-c]pyridone, pyrano[4,3-b]pyran and their hybrids with nucleoside as potential antiviral and antileishmanial agents / X. Fan, D. Feng, Y. Qu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20 (3). – P. 809 – 813.
56. Design, synthesis, and structure–activity relationships of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines: a novel class of potent enterovirus inhibitor / C. Jyh-Haur, S. Kak-Shan, H. Tsu-An et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 2519 – 2525.
57. Antimicrobial and antitumor activity of N-heteroimine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo- and pyrazolopyrimidines / P. G. Baraldi, M. G. Pavani, M. C. Nunez et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 449 – 456.
58. Nasr, M. N. Pyrido[2,3-d]pyrimidines and pyrimido[5',4':5,6]-pyrido[2,3-d] pyrimidines as new antiviral agents: Synthesis and biological activity / M. N. Nasr, M. M. Gineinah // *Arch. Pharm.* – 2002. – Vol. 335. – P. 289 – 295.
59. Synthesis and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 6-(3-cyanobenzoyl) and [(3-cyanophenyl)fluoromethyl]-5-ethyluracils / Y. M. Loksha, E. B. Pedersen, R. Lodo, P. Colla. // *Arch. Pharm.* – 2009. – Vol. 342. – P. 501 – 506.
60. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives / A. E. Rashad, M. I. Hegab, R. E. Abdel-Megeid et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 182. – P. 1535 – 1556.
61. Synthesis of pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives for antiviral evaluation / A. H. Shamroukh, M. E. A. Zaki, E. M. H. Morsy et al. // *Arch. Pharm.* – 2007. – Vol. 340. – P. 236 – 243.
62. Studies on the reactivity of ethyl-5,6-dihydronaphtho[1',2':4,5]-no[2,3-d]pyrimidin-11-yl)hydrazine towards some reagents for biological evaluation / A. E. Rashad, A. H. Shamroukh, R. E. Abdel-Megeid et al. // *Sci. Pharm.* – 2010. – Vol. 78. – P. 1 – 12.
63. Antibacterial properties of the complex of dipiperidineoxipropylmethylurazil with levomycetine / A. E. Belov, A. F. Ismagilova, O. A. Zaprovalnaya et al. // *Materials of the VII Russian national congress «The man and the medicine»*. – M., 2000. – P. 474.
64. Timofeeva, K. V. Synthesis and biological activity of some 1-benzyl-4-tylamineopyrimidine-2(1H)-s [Electronic source] / K. V. Timofeeva, M. S. Novikov // *Contemporary issues of science and education*. – 2008. – №2. – Access mode: <http://www.rae.ru/>.
65. Izmaylov, S. G. Ximedon: present and future [Electronic source] / S. G. Izmaylov, V. V. Parshikov. – Access mode: <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/18.php>.
66. Antimicrobial and antitumor activity of N-heteroimine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo- and pyrazolopyrimidines / P. G. Baraldi, M. G. Pavani, M. C. Nunez et al // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 449 – 456.
67. Synthesis, reactions, and antimicrobial activity of some fused thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives / M. I. Hegab, N. A. Hassan, A.E. Rashad et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2007. – Vol. 182. – P. 1535 – 1556.
68. Synthesis of novel and biologically potent heteropolycyclics containing bridge head nitrogen / P. Gupta, S. Gupta, A. Sachar, R. L. Sharma // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2010. – Vol. 47. – P. 1188 – 1199.
69. The acyclic 2,4-diaminopyrimidine nucleoside phosphonate acts as a purine mimetic in HIV-1 reverse transcriptase DNA polymerization / B. D. Herman, I. Votruba, A. Holý et al. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285 (16). – P. 12101 – 12108.
70. ARC (NSC 188491) has identical activity to Sangivamycin (NSC 65346) including inhibition of both P-TEFb and PKC [Electronic resource] / L. H. Stockwin, S. X. Yu, H. Stotler et al. // *BMC Cancer*. – 2009. Vol.9. – P. 63. – Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/63>.
71. Clean synthesis and antibacterial activities of Spiro[pyrimido[4,5-b]-quinoline-5,5-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine]-pentaones / R. Ghahremanzadeh, S. C.

Azimi, N. Gholami, A. Bazgir // Chem. Pharm. Bull. 2008. – Vol. 56 (11). – P. 1617 – 1620.

72. Tunicamycin enhances the apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in endometriotic stromal cells / A. Hasegawa, Y. Osuga, Y. Hirota et al. // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 408 – 414.

73. A class of selective antibacterials derived from a protein kinase inhibitor pharmacophore / J. R. Millera, S. Dunhama, I. Mochalkina et al. // PNAS. 2009. – Vol. 106, № 6. – P. 1737 – 1742.

74. Pyrazolopyrimidinediones are selective agents for *Helicobacter pylori* that suppress growth through inhibition of glutamate racemase (MurI) / B. L. M. de Jonge, A. Kutschke, M. Uria-Nickelsen et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3331 – 3336.

75. Bheemanapalli, L. N. Synthesis and antibacterial activity of a new series of 2,3,5,7-substituted-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives / L. N. Bheemanapalli, R. R. Akkinapally, S. R. Pamulaparthi // Chem. Pharm. Bull. – 2008. – Vol. 56, № 9. – P. 1342 – 1348.

76. Lakshmi Narayana, B. / Synthesis of new 2-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-ones and their antibacterial activity / B. Lakshmi Narayana, A. R. Ram Rao, P. Shanthan Rao // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44 (3). – P. 1369 – 1376.

77. Studies on the reactivity of ethyl-5,6-dihydronaphtho[1',2':4,5]-no[2,3-d]pyrimidin-11-yl)hydrazine towards some reagents for biological evaluation / A. E. Rashad, A.H. Shamroukh, R.E. Abdel-Megeid et al. // Sci. Pharm. – 2010. – Vol.78. – P. 1 – 12.

УДК 547.828.3:615.28

THE ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF CONDENSED NITROCONTAINING COMPOUNDS WITH THE PYRIMIDIN FRAGMENT (REVIEW)

Scherbak O. M., Andreieva I. D., Kazmirchuk V. V., *Zhuravel I. O.

The review summarizes the data of domestic and foreign sources concerning antibacterial properties of condensed heterocyclic compounds of different groups. The prospect of direct synthesis of condensed heterocyclic compounds and the study of their antimicrobial activities in order to develop new antibacterial agents on their basis is founded.

Key words: infectious diseases, condensed nitrocontaining compounds, antibacterial activity

УДК 547.828.3:615.28

ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ СИСТЕМ З ПІРИМІДИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Щербак О. М., Андреева І. Д., Казмирчук В. В., *Журавель І. О.

Огляд підсумовує дані вітчизняних та закордонних літературних джерел щодо антибактеріальні властивості синтетичних нітрогеновмісних конденсованих систем різних груп. Обґрунтовано перспективність цілеспрямованого синтезу конденсованих гетероци-

клічних сполук з піримідиновим фрагментом і досліджень їх протимікробних властивостей з метою створення на їх основі нових антибактеріальних засобів.

Ключові слова: інфекційні захворювання, конденсовані нітрогеновмісні сполуки, антибактеріальна дія

УДК 547.828.3:615.28

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ С ПИРИМИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Щербак О. Н., Андреева И. Д., Казмирчук В. В., *Журавель И. А.

Обзор обобщает данные отечественных и зарубежных литературы об антибактериальных свойствах азотсодержащих конденсированных систем разных групп. Обоснована перспективность целенаправленного синтеза конденсированных гетероциклических соединений с пириимидиновым фрагментом и изучение их противомикробных свойств с целью создания на их основе новых антибактериальных средств.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, конденсированные азотсодержащие соединения, антибактериальное действие