

УДК 615.828.3:547.828.3

©О. М. Щербак, І. Д. Андреева, Д. М. Чернишенко, А. О. Волков,
О. М. Малафейчук, І. В. Гіржанова

ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України"

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ,
ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ, ПРИ ОТОМІКОЗАХ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ КОНДЕНСОВАНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ, ПРИ ОТОМІКОЗАХ – За методом серійних розведень у рідких поживних середовищах встановлено високу антифунгальну активність похідних конденсованих гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент, щодо штамів *C. albicans* та *A. niger*. Результати дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення властивостей похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину з метою створення на основі ефективних засобів для лікування отомікозів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПРИМЕНЕННЯ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ПИРИМИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ ПРИ ОТОМИКОЗАХ – Методом серійних розведень в жидких питательных средах установлена высокая антифунгальная активность производных конденсированных азотсодержащих гетероциклов с пириимидиновым фрагментом в отношении штаммов *C. albicans* и *A. niger*. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения свойств производных 4Н-пиридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину с целью создания на их основе эффективных средств для лечения отомикозов.

PROSPECTS OF USE OF DERIVATIVES OF CONDENSED NITROCONTAINING HETEROCYCLES WITH THE PYRIMIDIN FRAGMENT AT OTOMICOSIS – The significant antifungal activity of derivative condensed nitrocontaining heterocycles with the pyrimidin fragment against strains *C. albicans* and *A. niger* by serial dilutions method in liquid mediums was set. The results of studies of the properties of the derivatives of 4Н-pirido [4', 3':5,6] pirano [2,3-d]pyrimidine and development of the compounds on their basis for treatment of otomycosis could be promising.

Ключові слова: похідні нітрогеновмісних сполук, що містять піримідиновий фрагмент, протигрибкова активність, отомікози.

Ключевые слова: производные конденсированных нитросодержащих гетероциклов с пириимидиновым фрагментом, противогрибковая активность, отомикозы.

Key words: derivatives of condensed nitrocontaining heterocycles with the pyrimidin fragment, antifungal activity, otomycosis.

ВСТУП За даними ВООЗ, 20 % населення усього світу має грибову патологію [1 – 4]. Світова тенденція до зростання захворюваності на мікози пов'язана переважно з впровадженням нових медичних технологій та збільшенням чисельності групи пацієнтів з імунодефіцитами різного походження. На сьогодні спостерігається зростання частоти мікотично патології різно локалізації, зокрема мікозів ЛОР-органів [2, 4]. До 50 % грибкових захворювань ЛОР-органів складають отомікози [1, 2].

Відомо більше 400 видів грибів, здатних викликати захворювання у людини, і спектр потенційних фунгальних патогенів продовжує розширюватись, однак домінуюче клінічне значення залишається за *Candida* та *Aspergillus* spp. [5]. Головними збудниками отомікозу є плісняві гриби родів *Aspergillus* (65 %), *Penicillium* (10 %) та дріжджоподібні гриби роду *Candida* (24 %) [1, 3]. В окремих

випадках етіологічними чинниками отомікозів можуть бути гриби родів *Mucor*, *Alternaria*, *Kladosporium* та ін. У 15 % випадків спостерігається сумісне ураження грибами родів *Aspergillus* та *Candida* [3].

Ефективність існуючих на фармацевтичному ринку антимікотичних засобів знижується пропорційно зростанню обсягів їх використання, що зумовлено поширенням резистентних клінічних штамів і характерно для всіх протимікробних препаратів. У зв'язку із зростанням частки грибкової патології в структурі ЛОР-захворюваності та постійно прогресуючою стійкістю збудників грибкових захворювань до існуючих антимікотиків все більшою актуальністю набуває створення нових протигрибкових препаратів, які не матимуть структурно подібності з вже існуючими. Перспективними у якості потенційних протигрибкових речовин є похідні конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент.

Метою роботи стало визначення протигрибкової активності нових похідних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, що містять піримідиновий фрагмент нового синтезу щодо штамів *C. albicans* та *A. niger* – основних збудників отомікозів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження стали 18 похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідину, які було синтезовано на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету. Речовини, що вивчали, за хімічною будовою були поділені на чотири групи – N-арилцетаміди, тіони; 4-алкілсульфанілпохідні та ацетаміди. Дослідження проведено із використанням клінічних та музейних штамів *A.niger*, *C. albicans* ATCC 885-653, *C. albicans* (Скляр-31) та *C. albicans* (Скляр-20) за методами серійних розведень у рідких поживних середовищах та наступним висівом на тверді середовища із визначенням мінімальних інгібуючої та фунгіцидної концентрацій (МІК та МФЦК). Мікробне навантаження становило 5×10^5 КУО/мл. У якості контролю застосовано флуконазол та гексетидин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що нові синтетичні конденсовані нітрогеновмісні сполуки проявляли достатньо високу інгібуючу активність щодо досліджених штамів *C. albicans* та *A. niger*, вищу за таку препаратів порівняння.

Серед досліджених сполук 74,4 % проявляли високу фунгістатичну активність щодо штаму *A.niger* (МІК сполук у межах 4,0 – 31,2 мкг/мл порівняно з МІК обох препаратів контролю (41,6±18,0) мкг/мл. Високу фунгіцидну активність щодо *A.niger* визначено у 44,4 % сполук нового синтезу, МФЦК сполук коливались в інтервалі 7,9 – 31,2 мкг/мл, МФЦК

препаратів порівняння – (52,0±18,0) мкг/мл. Серед досліджених речовин нового синтезу 11,1 % проявляли фунгістатичну активність у концентраціях в межах 4,0 – 7,8 мкг/мл, 22,2 % – у концентраціях 7,9 – 15,6 мкг/мл та 38,9 % – у концентраціях 15,7 – 31,2 мкг/мл. Висока фунгіцидна дія відносно штаму *A.niger*, краща за показники контролю, встановлена майже у половини досліджених сполук (МФцК сполук у межах 7,9 – 31,2 мкг/мл). У 16,7 % сполук МФцК знаходилась у діапазоні 7,9 – 15,6 мкг/мл, у 27,7 % – в межах 15,7 – 31,2 мкг/мл. Найактивнішими щодо *A.niger* були похідні ацетамідів сполуки 149 і 150. Близькою за ступенем активності до зазначених сполук-лідерів виявилась похідна N-арилацетамідів сполука 125, МІК та МФцК яко відповідно склали (10,4±4,5) та (13,0±4,5) мкг/мл.

Окрім високої активності нових синтетичних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів з піримідиновим фрагментом щодо *A.niger* в ході дослідження було виявлено високі протигрибкові можливості речовин нового синтезу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*. За результатами проведених досліджень було встановлено, що по відношенню до тест-штаму *Candida albicans* АТСС 885-653 усі речовини проявляли високу активність, кращу за показники контрольних препаратів (МІК та МФцК сполук у межах 3,3 – 15,6 мкг/мл, порівняно з МІК речовин контролю – 20,8 – 26,0 мкг/мл та х МФцК – у межах 26,0 – 41,6 мкг/мл). Встановлено, що 16,7 % досліджених речовин проявили фунгістатичну активність відносно тест-штаму *C. albicans* АТСС 885-653 у концентрації до 3,9 мкг/мл, решта 83,3 % – у МІК в діапазоні 4,0 – 7,8 мкг/мл (МІК речовин контролю – 20,8 – 26,0 мкг/мл). Фунгіцидну активність щодо даного штаму у МФцК 4,0 – 7,8 мкг/мл проявили 61,1 % сполук (МФцК контролю – у межах 26,0 – 41,6 мкг/мл). Найактивнішими щодо *C. albicans* АТСС 885-653 виявилися похідні N-арилацетамідів сполуки 123, 124 та похідна ацетамідів сполука 149.

Аналогічні антифунгальні можливості речовин нового синтезу встановлено щодо штамів *C. albicans* (Скляр-20) та *C. albicans* (Скляр-31). МІК сполук коливались у діапазоні 4,0 – 31,2 мкг/мл порівняно з МІК флуконазолу та гексетидину відповідно 52,0 мкг/мл та 20,8 мкг/мл. Переважна

більшість досліджених сполук (понад 80 %) діяли фунгіцидно відносно даних штамів у МФцК в діапазоні 4,0 – 31,2 мкг/мл. Найактивнішими щодо тест-штаму *C. albicans* (Скляр-20) виявились похідні тіонів, ацетамідів та 4-алкілсульфанілпохідні. Найкращими антифунгальними властивостями відносно штаму *C. albicans* (Скляр-20) володіла 4-алкілсульфанілпохідна сполука 136. Найкращими щодо штаму *C. albicans* (Скляр-31) були 4-алкілсульфанілпохідна сполука 136, похідна ацетамідів сполука 149 та похідні N-арилацетамідів сполуки 124 та 125.

При порівнянні антифунгальних властивостей похідних різних груп між собою щодо досліджених штамів *C. albicans* максимальну активність встановлено у 4-алкілсульфанілпохідних та похідних ацетамідів, щодо штаму *A.niger* – у похідних ацетамідів та N-арилацетамідів.

ВИСНОВКИ 1. За результатами проведених досліджень встановлено високу чутливість до нових синтетичних конденсованих нітрогеновмісних сполук, що містять піримідиновий фрагмент, штамів *A.niger* та *C. albicans* – основних збудників отомікозів.

2. Серед досліджених сполук нового синтезу відібрано сполуки-лідери.

3. Доведено перспективність подальших досліджень у даному напрямку з метою створення на їх основі нових протигрибкових засобів для лікування грибкових захворювань ЛОР-органів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барський О. Б. Мікози ЛОР-органів: етіологія, діагностика, лікування [Текст] / О. Б. Барський, С. Е. Яремчук, О. Г. Вольська // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 41–44.
2. Заболотний Д. І. Сучасна діагностика і лікування мікозів верхніх дихальних шляхів та вуха [Електронний ресурс] / Д. І. Заболотний, І. С. Зарицька, О. Г. Вольська // Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=163>.
3. Кунельская В. Я. Микозы в отоларингологии [Електронний ресурс] / В. Я. Кунельская // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 8. – Режим доступу: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_08/371.shtml.
4. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей. [Текст] / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // М. : Издательство Бином, 2003. – 439 с.
5. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia / Monica Slavina, John Fastenaub, Isaya Sukaromc [et al.] // International Journal of Infectious Disease. – 2004. – Vol 8, № 2. – P. 111–120.

Отримано 24.03.11