

стадіях патологічного процесу. Це дозволить на ранньому етапі створення нових фармакологічних препаратів здійснювати ефективний відбір найбільш перспективних сполук, отримувати кількісну оцінку можливого спектру їх фармакологічної активності.

За термінами нормалізації ЛК-спектрів крові хворих в динаміці лікувального процесу можна оцінити ефект проведеної фармакотерапії, а також порівняти ефективність лікарських засобів, які застосовували у різних терапевтичних схемах. Використання методу дозволить проводити своєчасну медикаментозну корекцію, що забезпечить досягнення оптимального клінічного результату.

Отримані результати свідчать за високу інформативність ЛКС крові при моніторингу фармакотерапії як в експерименті так і клініці.

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 7-БЕНЗИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТРИАЗОЛІЛМЕТИЛТІОКСАНТИНУ

ІВАНЧЕНКО Д. Г.

*кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри біологічної хімії*

РОМАНЕНКО М. І.

*доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри біологічної хімії*

БІЛЕНЬКИЙ С. А.

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики
Запорізький державний медичний університет
м. Запоріжжя, Україна*

СНІД та захворювання, які впливають на імунну систему, сприяють поширенню грибкових інфекцій, що викликаються *Candida sp.* [1, с. 595-599; 2, с. 63-69]. Junqueira та ін. [3, с. 17-24] підтвердив, що 42% ВІЛ-позитивних пацієнтів інфіковані одним або декількома *Candida sp.* Ці види в основному демонструють стійкість до протигрибкових агентів (флуконазол та

амфотерицин В), які часто використовуються для лікування кандидозів [4, с. 1-5; 5, с. 1-6; 6, с. 322-328].

Candida albicans є найбільш патогенним видом роду. Його патогенність безпосередньо співвідноситься з його великою метаболічною адаптацією до несприятливих факторів. *C. albicans* – це диморфний гриб, який здатний до переходу від коменсалізму до паразитизму за рахунок морфологічного перемикання між дріжджовою і гіфовою формами, що дає можливість утворювати біоплівки [7, с. S618-S621]. Створення біоплівки починається з адгезії дріжджів до поверхні субстрату, потім відбувається проліферація клітин, інтенсивне вироблення гіфів і збільшення позаклітинної матриці, яка містить полісахариди [8, с. 588-594; 9, с.]. Наявність полісахаридної матриці забезпечує стабільне середовище, що дає можливість переносити надзвичайно високу концентрацію антимікробних препаратів.

Виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів протигрибкової дії є перспективною та актуальною.

Метою даної роботи є розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних в літературі похідних 7-бензил-3-метил-8-тріазолілметилтіоксантину та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

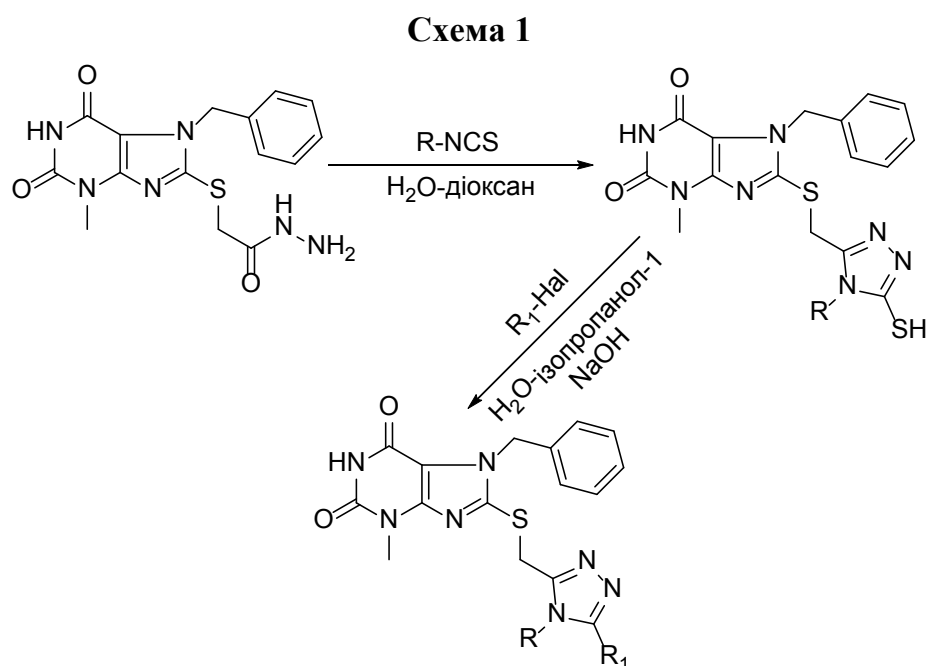
Оцінку протимікробної та протигрибкової активності проводили на колекції індикаторних тест-штамів мікроорганізмів отриманих з бактеріологічної лабораторії центральної СЕС МОЗ України і являються колекційними штамами музею тваринних культур Державного науково-дослідного інституту стандартизації і контролю медичних біологічних препаратів ім. Тарасевича (Москва) [10, с. 1-38]. Колекція включала штами:

Escherichia coli (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Для культивування бактерій використовували бульйон та агар Мюллера-Хінтона (рН 7,2-7,4), а для грибів – середовище Сабуро (рН 6,0-6,8).

Протимікробна та протигрибкова активність оцінювалась за мінімальною інгібуючою концентрацією. Еталонними препаратами порівняння слугували ампіцилін, фарингосепт та ністатин.

Результати та їх обговорення. В якості вихідної сполуки був обраний гідразид 7-бензил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти, взаємодія якого з алкілізотіоціанатами в середовищі водного діоксану веде до утворення відповідних 7-бензил-3-метил-8-(3-тіо-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)метилтіоксантинів. Нагріванням отриманих 3-тіотріазолілметилтіоксантинів з галогенпохідними вуглеводнів в середовищі водного ізопропанолу-1 синтезовані відповідні 7-бензил-3-метил-8-(3-R₁-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)-метилтіоксантини (схема 1).



Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. Чистота синтезованих речовин контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Надалі було проведено розрахунки властивостей синтезованих сполук. Всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс

Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0 [11, с. 3-26], а значення полярної поверхні та молекулярної рефракції відповідають критеріям Гхоша [12, с. 55-68], що показує доцільність подальших досліджень.

Також нами був розрахований показник гострої токсичності для щурів та мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR та ACD/Percepta Platform. За цим показником синтезовані речовини належать до IV класу токсичності.

Вивчення біологічної активності синтезованих сполук показало, що за показниками протимікробної та протигрибкової дії ряд сполук не поступається, а в деяких випадках активніший за еталони порівняння.

Встановлено певні закономірності в ряді «хімічна структура – біологічна дія». Для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження. Робота в даному напрямку триває.

Використана література:

1. Species distribution and in vitro fluconazole susceptibility of clinical *Candida* isolates in a Brazilian tertiary-care hospital over a 3-year period / M. C. Furlaneto, J. F. Rota, R. M. Quesada et al. // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2011. – Vol. 44, № 5. – P. 595-599.
2. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome / M. G. Romeo, D. M. Romeo, L. Trovato et al. // *J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 63-69.
3. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil / J. C. Junqueira, S. F. Vilela, R. D. Rossoni et al. // *Rev. Inst. Med. Trop.* – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 17-24.
4. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey / H. T. Dagi, D. Findik, C. Senkeles, U. Arslan // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15, № 36. – P. 1-5.
5. Oral candidiasis among cancer patients attending a tertiary care hospital in Chennai, South India: an evaluation of clinicomycological association and antifungal susceptibility pattern / A. L. Jayachandran, R. Katragadda, R. Thyagarajan et al. // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-6.

6. Antifungal susceptibility analysis of clinical isolates of *Candida parapsilosis* in Iran / E. Lotfali, P. Kordbacheh, H. Mirhendi et al. // *Iran. J. Public Health.* – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 322-328.
7. The Role of Echinocandins in *Candida* Biofilm–Related Vascular Catheter Infections: In Vitro and In Vivo Model Systems / M. Ghannoum, E. Roilides, A. Katragkou, V. Petraitis, T. J. Walsh // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, № 6. – P. S618-S621.
8. Blankenship J. R. How to build a biofilm: a fungal perspective / J. R. Blankenship, A. P. Mitchell // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 9, № 6. – P. 588-594.
9. Chen H. F. Role of SFP1 in the regulation of *Candida albicans* biofilm formation / H. F. Chen, C. Y. Lan // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 1-18.
10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : Метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
11. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Ch. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – № 46. – P. 3-26.
12. Ghose A. K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // *J. Comb. Chem.* – 1999. – № 1. – P. 55-68.