

EKSPERYMENTALNA I KLINICZNA FARMAKOLOGIA

Гаврилюк О.І.\ Скрипська О.В.², д.мед.н. Дейнека С.Є.\ Ягодинець ІЛЛ²

¹ Буковинський державний медичний університет, Україна

² Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича, Україна

ГРИБКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЮДИНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ХІНОЛОНВІСНИХ СПОЛУК

Мікози - одна із розповсюджених груп інфекцій, що спричиняються різними видами патогенних та умовно-патогенних грибів, які належать до еукаріотних мікроорганізмів рослинного походження. Проблема мікозів на сьогоднішній день поставлена досить гостро: грибкові ураження спотворюють шкіру хворого та її придатки, при захворюваннях виникає алергізація організму, уражається багато органів і тканин (у т.ч. розвиваються системні мікози), виникають гранульоми, що порушують функцію багатьох органів [2].

Мікози поділяються на дві основні групи: поверхневі та глибокі. Серед поверхневих мікозів виділяють: кератомікози, що вражають гладку шкіру *mi* її придатки (волосся, нігті); кандидоз - дріжджове ураження шкіри, слизових оболонок та нігтьових пластинок.

Розповсюдженню грибкових захворювань сприяють теплота, волога, відсутність вентиляції, а також чисельні детергенти і мила, що видаляють ліпідний шар шкіри разом із бактеріями, природними антагоністами грибів. Гриби проникають у наш організм також під час медичних маніпуляцій. Зниження природної резистентності організму при злоякісних новоутвореннях, цукровому діабеті, імуносупресивній терапії, тривалому застосуванні антибіотиків широкого спектру дії, кортикостероїдів, тривалих інфузіях плазмозамінних розчинів та імунодефіцитах призводять до інвазивного зростання екзогенних та ендогенних грибів. У будь-якому випадку стан макроорганізму визначає виникнення, перебіг та кінець захворювання, незалежно від того, є збудник патогенним чи умовно-патогенним мікроорганізмом.

За останні роки виникло різке зростання рівня частоти та тяжкості грибкових інфекцій, у тому числі із хронічним перебігом, глибоких мікозів та тяжких системних мікозів [3]. Під глибокими мікозами розуміють декілька груп різних захворювань: опортуністичні системні мікози; підшкірні глибокі мікози (хромобластомікоз, споротрихоз).

Мікроорганізмам, які спричиняють вказані хвороби, притаманні високий рівень клітинної організації, морфологічне розмаїття, складні життєві цикли, статеві та безстатеві цикли розмноження. Гриби можуть існувати у вигляді

одноклітинних мікроорганізмів (дріжджі, дріжджеподібні гриби), або у вигляді міцел. Особливості метаболізму, хімічного складу і морфофункціональної організації грибів визначають своєрідність інфекцій, що спричинюються цими мікроорганізмами. Окрім дискомфорту, що відчуває хворий (свербіж, неестетичний стан шкіри або нігтів), мікози можуть викликати алергічні реакції, навіть бронхіальну астму [1]. Тому їх лікування та пошук нових антимікотичних лікувальних засобів - актуальна проблема сьогодення.

Плануючи протигрибкову терапію необхідно приділити особливу увагу не лише дії лікувального засобу на збудник (врахувати фунгістатичну чи фунгіцидну активність антимікотика), але і його дії на макроорганізм - організм хворої людини (враховувати як стан імунної системи, так і індивідуальну чутливість до даного препарату) [4]. Усе це зумовлює нагальну потребу пошуку нових ефективних та, водночас, безпечних антимікотичних препаратів для боротьби із грибковою інфекцією.

Беручи до уваги наведене вище, ми поставили перед собою мету дослідити протигрибкову активність нових похідних хінолоновмісних сполук. При цьому використовували загальноприйнятну методику двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі з визначенням мінімальних фунгістатичних (МФсК) та мінімальних фунгіцидних (МФцК) активностей досліджуваних сполук. Як тест-об'єкт для вказаних досліджень використано музейний штам *S. albicans* ATCC 885-653, як рідке живильне середовище - бульон Сабуро. Для дослідження було відібрано 10 четвертинних солей та гідробромідів гетероциклічних похідних 2-хінолону, які синтезовано на кафедрі органічної і фізичної хімії та екології хімічних виробництв Інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Україна.

У ході проведених *in vitro* експериментів було встановлено, що всі досліджені сполуки виявляють протигрибкову активність. Найнижчою протигрибковою активністю володіють 3-ацетил-4-феніл-6-хлоро-2-хінолон та шридинієва ($C_{22}H_{13}N_3O_2$) і 4-метшпіридиніва ($C_{12}H_{11}N_3O$) солі, одержані на його основі, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становлять 125,0 мкг/мл. Решта з вивчених сполук проявляють дещо вищу протигрибкову активність. Найбільшу антикандидозну активність серед цієї групи виявили гідроброміди хінолоновмісних гетероциклічних систем, що містять імідазо[1,2-а]піридиновий та імідазо[1,2-а]піримідинодий фрагменти, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становлять 31,25 мкг/мл, а мінімальні фунгіцидні - 62,5 мкг/мл.

Вказані результати дозволяють продовжувати пошук протигрибкових засобів серед похідних хінолоновмісних солей, у тому числі і завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими протигрибковими властивостями та розширенню спектру досліджуваних штамів патогенних та умовно патогенних грибів та інших мікроорганізмів.

ш.ж.т. ж.т.к. • • • • № >
ч.т. • а з тт • -, жо

Література:

1. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиники и лечения микозов кожи и её придатков // Дерматологія та венерологія. - 2001. - 4(14). - С. 64-79.
2. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). - Донецк: Донеччина, 2002. - 432 с.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. - М.: ООО «Бином-пресс», 2003. - 440 с.
4. Коляденко В.Г., Короленко В.В., Бондур В.В. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє // Укр. журн. Дерматол., венерол., косметол. - 2004. - №3 (14). - С. 49-57.