



Найбільший відсоток мікозів слизових оболонок і легенів діагностується в онкологічних стаціонарах – 55 %, у відділеннях трансплантації органів і кісткового мозку та кандидоз шлунково-кишкового тракту зустрічається до 30 % хворих. У пацієнтів з гемобластозами смертність від грибкових ускладнень досягає більше 45 %, криптококоз і кандидоз зустрічаються майже в 40 % випадків, мікози у фтизіатричних стаціонарах і в імунокомпроментованих осіб досягають 35 %. Звісно, розвитку мікозів сприяють неправильне призначення антибіотиків, пошкодження шкіри і слизових оболонок, та підвищена вологість шкіри, тощо. Так, як в клінічній практиці використовують велику кількість нових протигрибкових препаратів все частіше з'являються нові механізми резистентності в патогенних грибів, що потребує пошуку нових ефективних протигрибкових засобів.

Нами вивчено ряд нових хімічних сполук функціональних похідних [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл) тіо] оцтових кислот. Здійснювали синтез нових сполук на кафедрі медичної і фармацевтичної хімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», розчиняли в ДМСО та отримували вихідну концентрацію 1000 мкг / мл.

Визначали протигрибкову активність нових похідних [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл) тіо] оцтових кислот щодо резистентних клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, які були провідними збудниками генітального кандидомікозу в жінок репродуктивного віку.

Дослідження проводили фармакопейним мікрометодом серійних подвійних розведень у рідкому поживному середовищі Сабуро в планшетах. Для приготування інокулята використовували суспензію клітин дріжджів у стерильному фізіологічному розчині (0,85 % хлориду натрію (NaCl)). Концентрацію суспензій доводили до 0,5 стандарту McFarland під візуальним контролем шляхом додавання стерильного ізотонічного розчину. Кінцева концентрація клітин (дріжджоподібних грибів) у досліді становила $1 - 5 \times 10^3$ клітин/мл. Всі розчини тестованих сполук готували безпосередньо перед використанням.

Деякі вивчені сполуки [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл) тіо] оцтових кислот показали помірну активність відносно резистентних клінічних штамів грибів: *C. albicans*, *C. krusei* та *C. tropicalis* у мінімальній фунгіостатичній концентрації (МФсК) 31,25 мкг/мл, а *C. glabrata*, *C. parapsilosis* та *C. guilliermondii* проявили менш виражену фунгіостатичну активність - їх МФсК були на рівні 125 – 250 мкг/мл.

Максимальну фунгіостатичну дію в досліджених сполук, виявлено стосовно *C. albicans*, *C. krusei* та *C. tropicalis* – їх МФсК становила 31,25 мкг/мл., а фунгіцидна активність - 125 мкг/мл.

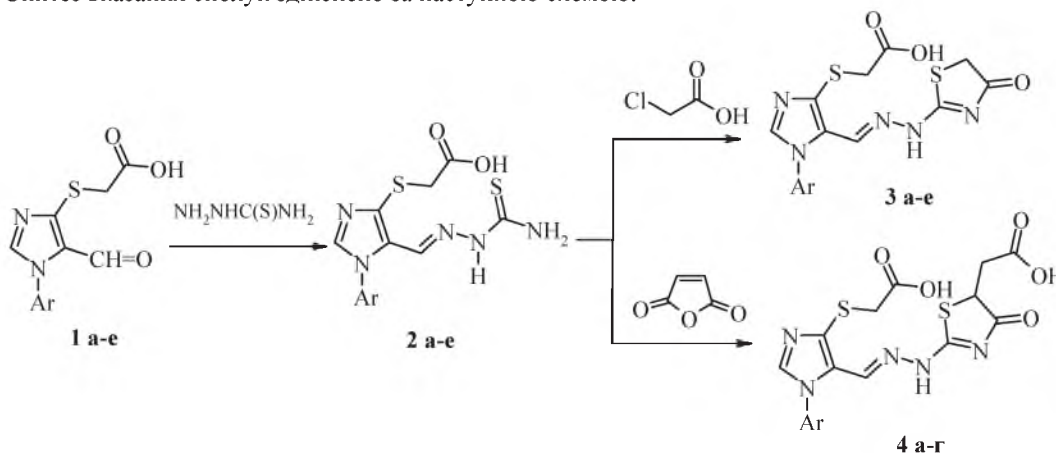
Отримані результати дозволяють обґрунтувати подальші рекомендації для цілеспрямованого синтезу нових протигрибкових препаратів серед похідних [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл) тіо] оцтових кислот.

Яковичук Н.Д., Дейнека С.Є., Черноус В.О.*, Ротар Д.В., Попович В.Б.
СИНТЕЗ ТА АНТИСТАФІЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ ТІОСЕМИКАРБАЗОНІВ ТА (1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-
ГІДРАЗОНІВ [(1-АРИЛ-5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Кафедра мікробіології та вірусології
*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії**
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Функціональні похідні імідазолів характеризуються широким спектром фармакологічної дії та досить ефективно використовуються як антиоксидантні, протимікробні та протигрибкові препарати. Тому нами був здійснений синтез тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот та проведено вивчення їх антистафілокової активності.

Синтез вказаних сполук здійснено за наступною схемою.



1, 2, Ar = Ph (a), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 4-ClC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 1-C₁₀H₇ (є); **3**, Ar = Ph (a), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 1-C₁₀H₇ (е); **4**, Ar = 3-MeC₆H₄ (a), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г).



У ролі ключових субстратів були обрані раніше синтезовані нами [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **1 а-є**, конденсацією яких із тіосемікарбазидом у киплячій оцтовій кислоті отримані відповідні тіосемікарбазони **2 а-є** з виходами 75-85%. Для синтезу нових потенційно біоактивних бігетероциклічних сполук, в яких імідазолне та ті-азолінове ядра є елементами гідразонової системи, запропонована схема, яка ґрунтується на використанні реакцій циклоконденсації тіосемікарбазонів **2 а-є** з електрофільними реагентами. Зокрема, нагрівання тіосемікарбазонів **2 а, в-є** з монохлорооцтовою кислотою в середовищі киплячої оцтової кислоти впродовж 2 год приводить до утворення (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **3 а-є** з виходами 65-72%. Для одержання сполук із 4-тіазолідоновим циклом, який містить залишок оцтової кислоти в положенні 5, у ролі електрофільного реагента був використаний малеїновий ангідрид. Його взаємодією з тіосемікарбазонами **2 в-є** в киплячому діоксані з виходами 67-70% синтезовані 2-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиленгідразино]-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти **4 а-г**.

Склад та структура як проміжних тіосемікарбазонів **2 а-є**, так і гідразонів **3 а-є** та **4 а-г** надійно підтверджені результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМРІН спектрів.

На наступному етапі нами вивчено *in vitro* протимікробну дію новосинтезованих сполук стосовно клінічних штамів *S. aureus*. Для дослідження антимікробної активності сполук готували вихідні розчини похідних тіосемікарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот у концентраціях 1000 мкг/мл. Дослідження проводили стандартним методом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному живильному середовищі та визначали мінімальні бактеріостатичну (МБСК) та бактерицидну (МБЦК) концентрації.

Проведені дослідження дозволили вивчити антистафілококову активність тіосемікарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот. При цьому встановлено, що досліджувані сполуки характеризуються помірною протимікробною дією стосовно клінічних штамів *S. aureus* – їх МБСК знаходяться в межах від 31,25 до 250 мкг/мл.

Отримані результати дозволяють рекомендувати продовження пошуку ефективних протимікробних засобів серед даної групи хімічних сполук та розширення спектру досліджуваних штамів патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів.

Яковичук Н.Д., Сидорчук Л.І., Сидорчук І.Й., Гуменна А.В.
ТАКСОНОМІЧНИЙ СКЛАД ДРІЖДЖОПОДІБНИХ ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA* ТА
АКТИВНІСТЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА
ГЕНІТАЛЬНИЙ КАНДИДОМІКОЗ

Кафедра мікробіології та вірусології
Вищій державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

За короткий період ХХІ століття частота генітального кандидомікозу подвоїлась і досягає в різних регіонах промислово розвинутих країн 35 - 45 % серед жінок репродуктивного віку, які мали хоча би один випадок захворювання. Рід грибів *Candida* включає більше 100 таксонів, але переважну роль у патології людини посідають незначне число видів. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* відносяться до умовно патогенних грибів з можливістю їх носійства у відкритих порожнинах людини. Навіть у практично здорових невагітних жінок можливе носійство на незначному популяційному рівні, а в третьому триместрі вагітності носійство суттєво зростає, досягаючи в цей період до 60 – 80 %. Персистенція дріжджоподібних грибів роду *Candida*, як правило, проявляється в жінок з набутим імунодефіцитним станом, у хворих за нерационального використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів. Крім того, появляються публікації про те, що персистенція дріжджоподібних грибів роду *Candida* спричиняє в організмі імуносупресивну дію. Тому вивчення таксономічного складу і популяційного рівня дріжджоподібних грибів роду *Candida* та рівня гуморальної системної імунної відповіді в жінок репродуктивного віку, хворих на генітальний кандидомікоз, є сучасним та актуальним.

Мікологічним методом у 237 (75,53 %) із 416 жінок з вульвовагінітом виділено та ідентифіковано 237 штамів дріжджоподібних грибів, що відносяться до 9 різних таксономічних груп. Домінуючим видом є *C. albicans*, який був ізольований із вульвовагінального вмісту в 176 жінок із генітальним кандидомікозом, що складало 74,26 % усіх виділених таксонів. Значно рідше виявляється *C. glabrata* (6,75 %), *C. parapsilosis* (5,49 %), *C. krusei* (4,64 %), *C. tropicalis* (3,38 %), *C. guilliermondii* (3,38 %), *C. pseudotropicalis* (1,27 %) і *C. zeylanides* (0,84 %).

З метою встановлення етіологічної ролі дріжджоподібних грибів роду *Candida* в запальному процесі піхви досліджений популяційний рівень кожного таксону і штаму. За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування і роллю в мікробіоценозі провідними збудниками генітального кандидомікозу були встановлені 157 (66,24 %) штамів, які були провідними збудниками генітального кандидомікозу в жінок репродуктивного віку. Інші 80 (33,76 %) штамів за популяційним рівнем, коефіцієнтами кількісного домінування і значущістю посідають роль асоціанта серед патогенних та умовно патогенних бактерій, найпростіших і внутрішньоклітинних збудників (хламідій, уреоплазм, вірусів простого герпесу II типу, мікоплазм та ін.).