

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ И ГИДРОБРОМИДОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХИНОЛОНА

Во всем мире наблюдается значительное распространение грибковых инфекций (микозов), что связано со многими причинами: широким развитием резистентности у возбудителей микозов к имеющимся лекарственным препаратам-антимикотикам, увеличением числа больных с различными иммунодефицитами, например, ВИЧ-инфекцией, возрастанием количества внутрибольничных инфекций, в том числе, вызванных микромицетами *Aspergillus spp.* и *Candida spp.*, а также длительным применением медикаментозных средств, в первую очередь частым, а нередко и неправильным, нецелесообразным и неоправданным использованием мощных антибиотиков широкого спектра действия в медицинской практике и, особенно, при самолечении [1]. Значительным остается влияние и других факторов: неблагоприятной экологической ситуации (например, повышенного уровня радиации, большой степени загрязнения воздуха и т.д.), нерационального питания, длительного применения противоопухолевых средств, наличия хронических заболеваний и вредных привычек, несоблюдения гигиенических норм. Нужно учитывать, что согласно статистике ВОЗ, только 5 % от общего числа всех зарегистрированных микозов являются первичной формой заболевания, а остальные 95 % – это вторичные формы, развившиеся на общем фоне расстройств разного генеза.

Среди грибов особое место занимают инфекции, вызываемые *Candida spp.* (прежде всего, *Candida albicans*) [2]. Дрожжеподобные грибы кандиды (*Candida*) широко распространены в окружающей среде и встречаются во всех странах мира. Жизнеспособные клетки кандид могут быть обнаружены в почве, питьевой воде, пищевых продуктах и легко могут попадать на кожу, слизистые оболочки полости рта, кишечника, гениталий, дыхательные пути. Активация и развитие кандидозного воспалительного процесса вызваны уменьшением защитных сил организма человека и сокращением количества полезных бактерий кишечника, конкурирующих с этим грибом. Сами по себе кандиды, при хорошем иммунитете, не причиняют особого беспокойства, более агрессивными их делает именно недостаточная реакция иммунной системы и общее ухудшение состояния здоровья. Кандидоз в настоящее время является одним из самых распространенных

около 75 % женщин хотя бы раз в жизни перенесли эпизод урогенитального кандидоза, а у 40 % из них заболевание рецидивирует. Появились стертые и атипичные формы заболевания, а также хронические процессы, плохо поддающиеся лечению лекарственными веществами, в первую очередь из-за резистентности грибов рода *Candida* к фармакологическим препаратам.

Проблема быстрого развития резистентности у возбудителей микозов к имеющимся лекарственным препаратам обусловлена тем, что противогрибковые препараты представляют собой производные одного класса соединений (в первую очередь полиены и азолы, влияющие на главный компонент мембраны грибов – эргостерол), а также их недостаточной эффективностью и высокой токсичностью [1].

Поэтому и сейчас актуальным остается синтез новых антимикробных соединений, в т.ч. и противогрибковых препаратов или антимикотиков, обладающих специфической активностью по отношению к патогенным грибам.

Подчеркивается [3], что одним из перспективных путей поиска новых высокоэффективных антимикробных препаратов есть скрининг веществ синтетической природы, которые раньше самостоятельно или в составе лечебных средств такого фармакологического направления в клинической практике не использовались. В этом плане большой интерес представляют производные хинолонсодержащих соединений.

2-хинолоны – типичные представители гетероциклических соединений, структурные фрагменты которых входят в молекулы биологически активных веществ [4-8]. Значительное место среди них занимают 3-ацетилпроизводные, которые владеют антибактериальными и фунгицидными свойствами [9]. На основе 6- и 8-хлорацетилкарбостиролов получены пиридиновые соли, которые запатентованы как эффективные кардиотонические препараты [10].

С целью получения новых потенциально биологически активных веществ нами проведены исследования по синтезу разных производных 2-хинолона [11]. Предложен метод синтеза хинолонсодержащих производных 4-тиазолидона на основе взаимодействия тиосемикарбазона 3-ацетил-4-фенил-6-хлор-2-хинолона с монохлоруксусной кислотой и малеиновым ангидридом. На основе 3-(ω-бром-ацетил)-4-фенил-6-хлор-2-хинолона и нитрогенсодержащих нуклеофильных реагентов: триэтиламина, пиридина, 4-метилпиридина, хинолина, бензо[*f*]хинолина, тиоацетамида, 2-аминопиридина и 2-аминопиримидина получен ряд четвертичных солей и гидробромидов соответствующих гетероциклических производных 2-хинолона.

Принимая во внимание необходимость поиска новых высокоэффективных противогрибковых препаратов, мы поставили перед собой цель исследовать противогрибковую активность синтезированных нами производных хинолонсодержащих соединений. При этом использовали общепринятую методику двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с определением мини-

мальных фунгистатических (МФСК) и минимальных фунгицидных (МФЦК) концентраций исследуемых соединений [12]. Как тест-объект для указанных исследований использован музейный штамм *S. albicans* ATCC 885-653, как жидкая питательная среда – бульон Сабуро. Для исследования было отобрано 10 четвертичных солей и гидробромидов гетероциклических производных 2-хинолона (C₁-C₃, C₅-C₁₁). Противогрибковую активность изучали с помощью микрометода с использованием одноразовых полистироловых планшет. В 96-луночные плоскодонные планшеты вносили 24-часовую суспензию культуры *S. albicans* ATCC 885-653 (из расчета 10³ КОЕ/мл). Матричный раствор исследуемого вещества, концентрация которого равнялась 1000 мкг/мл, вносили в первую лунку, последовательно получали разведения в лунках от 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. После этого планшеты помещали во влажную камеру в термостат при температуре 30 °С и инкубировали 24 – 72 ч. Все опыты сопровождались соответствующими контролями: контролем среды на стерильность, контролем роста культуры в среде без препарата. Опыты проводились трижды с каждой концентрацией соединения и исследуемой культурой микроорганизмов с целью получения достоверных результатов. Фунгистатическую концентрацию определяли по наименьшей концентрации исследуемого вещества, в присутствии которой не наблюдали роста культуры. Фунгицидную концентрацию исследуемых веществ устанавливали по результатам высева содержимого лунок планшеты с разведениями на плотную питательную среду Сабуро.

Результаты исследования антигрибковой активности синтезированных соединений приведены в табл.

Таблица. Противогрибковая активность производных хинолонсодержащих солей (мкг/мл)

№ соединения	<i>S. albicans</i> ATCC 885-653		№ соединения	<i>S. albicans</i> ATCC 885-653	
	МФСК	МФЦК		МФСК	МФЦК
C ₁	125	250	C ₇	62,5	62,5
C ₂	62,5	62,5	C ₈	62,5	62,5
C ₃	62,5	62,5	C ₉	31,25	62,5
C ₅	125	125	C ₁₀	31,25	62,5
C ₆	62,5	62,5	C ₁₁	125	125

Примечания: МФСК – минимальная фунгистатическая концентрация
МФЦК – минимальная фунгицидная концентрация

В ходе проведенных *in vitro* экспериментов было установлено, что все исследованные соединения проявляют противогрибковую активность. Наиболее низкой противогрибковой активностью владеют 3-ацетил-4-фенил-6-хлор-2-хинолон, а также пиридиновая (C₂₂H₁₆BrClN₂O₂) и 4-метилпиридиновая

(C₂₃H₁₈BrClN₂O₂) соли, полученные на его основе. Минимальные фунгистатические концентрации этих соединений составляют 125,0 мкг/мл. Другие из изученных соединений проявляют более высокую противогрибковую активность. Самую большую антикандидозную активность среди этой группы соединений оказали гидробромиды хинолонсодержащих гетероциклических систем, которые содержат имидазо[1,2-а]пиридиновый и имидазо[1,2-а]пиримидиновый фрагменты. Минимальные фунгистатические концентрации этих соединений составляют 31,25 мкг/мл, а минимальные фунгицидные – 62,5 мкг/мл.

Вывод.

Выявленная нами антикандидозная активность синтезированных четвертичных солей и гидробромидов гетероциклических производных 2-хинолона позволяет рекомендовать продолжение поиска противогрибковых средств среди производных хинолонсодержащих солей, в том числе и благодаря целенаправленному синтезу новых соединений с прогнозируемыми противогрибковыми свойствами и расширению спектра исследуемых штаммов патогенных и условно патогенных грибов и других микроорганизмов.

Литература

1. Яковичук Н.Д., Дейнека С.Е., Черноус В.А., Паламар А.А. Противогрибковая активность новых производных [(5-гидроксиметил-1Н-имидазол-4-ил) тио] уксусных кислот // Современный научный вестник. – № 53 (192). – 2013. – С. 99-103.
2. Иванова Н. Н. Антигрибковая активность липосомального тербинафина в отношении биопленок *Candida albicans* // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, додаток. – С. 62.
3. Максимов Ю.М., Вринчану Н.О. Перспективи розробки антимікробних засобів на основі нових синтетичних сполук // Мікробіол. журн. – 2010. – 72, № 1. – С. 52-57.
4. Українець І.В., Безуглий П.А., Слободзян С.В., Горохова О.В., Трескач В.И. 2-Оксо-4-оксихинолины. Распространение в природе, синтез, физико-химические и биологические свойства // Харьковский государственный фармацевтический институт, Харьков, 1991. – 21с. – Рус. – Деп. в УкрНИИНТИ 13.06.91, № 870. – Ук 91.
5. Українець І.В., Георгіянець В.А., Горохова О.В., Безуглий П.А., Силева Л.Ф., Дикий І.Л., Долгополая О.А. 4-Оксихинолоны-2. 14. Создание новых антимикробных средств на основе галоидаккилатов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот // Укр. фармацевт. академия, Харьков, 1993. – 10с. – Рус. – № 708. – Ук 93.

- поводом згідно нових потенціальних антиконвульсантів в ряду N-R-замещенных амидов 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты // Укр. фармацевт. академия, Харьков, 1994. – бс. – Рус. – № 1640. – Ук 94.
7. Вострова Л.Н., Гернега С.А., Кириченко А. М., Онищенко Э.В., Фельдман С. В., Гренадёрва М. В. Замещенные хинолины. I. Новые производные 3-ацетил-4-фенил-хинолонов-2 // Одесский ордена трудового красного знамени государственный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, 1989. – 10с. – Рус. – Деп. в УкрНИИТИ 10.05.89, № 1228. – Ук 89.
 8. Безуглый П.А., Трескач В.И., Украинец И.В., Крылов Ю.Ф., Ладинская М.Ю., Моряков Н.П., Лобанова Е.Г. Синтез и антикоагулянтная активность амидов 4-гидроксихинолон-2-карбоновой-3 кислоты // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, № 4. – С. 31-32.
 9. Girges M.M., Hanna M.A., Hassan H.M. at all. Synthesis of some new 3-substituted-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2-one derivatives as potential antibacterial and antifungal agents // Collect. Czechosl. Chem. Commun. – 1988. – Vol. 53, №12. – P. 3179-3183.
 10. Заявка 2117662 Япония, МКИ С 07 D 215/48, 405/12. Производные карбостирила / Томинага Митиаки, Янаги Нагао, Огава Хидэнори, Накагава Кадзуюки. – №1 – 227739, заяв. 26.02.82, опубл. 02.05.90; Цит. по РЖХим. – 1991. – №20. – 20 046П.
 11. Скрипська О.В., Ягодинець П.І., Погорецька Г.Я. Нові онієві похідні 3-ацетил-4-феніл-6-хлорохінолону-2 // Наук. вісн. Чернівецьк. нац. ун-ту: Хімія. – Чернівці. – 2006. – Вип. 307. – С. 87-93.
12. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К: МОЗ України, 2007. – 63 с.