



У ході проведених *in vitro* експериментів було встановлено, що всі досліджені сполуки проявляють антикандиозну активність. Так, найнижчу протикандидозну активність проявляють 5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они, що містять в 4-му положенні фенільне ядро з гідроксильними та алкоксильними групами, мінімальні фунгістатичні концентрації яких склали 250,0 мкг/мл. Серед нових похідних хінолоновмісних сполук найнижчою протигрибковою активністю володіють Зацетил-4-феніл-6-хлоро-2-хінолон та піридинієва (C₂₂H₁₄BrClN₂O₂) і 4метилпіридинієва (C₂₂H₁₄BrClN₂O₂) солі, одержані на його основі, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становлять 125,0 мкг/мл.

Найвищу антикандиозну активність проявили серед представників обох груп гідробромідан хінолоновмісних гетероциклічних систем, що містять імідазо[1,2-а]піридинієвий та імідазо[1,2-а]піримідинієвий фрагменти, та хлорид 4-арил-5-етоксикарбоніл-6-трифенілфосфоніометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, що містять в своїй структурі трифенілфосфонієве угруповання та 1,6-диметил-4-феніл-3,4-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піримідин-2,5,7-трион. Мінімальні фунгістатичні концентрації вказаних сполук становили 31,25 мкг/мл.

Наведені результати вказують на наявність протигрибкових сполук як серед нових похідних хінолоновмісних сполук, так і серед похідних 3,4дигідропіримідин-2(1H)-ону.

Таким чином, достатня притигрибкова дія представників обох груп дозволяє продовжувати пошук антимікотичних препаратів серед їх похідних, у тому числі і шляхом розширення спектру досліджуваних штамів патогенних та умовно патогенних грибів та інших мікроорганізмів, а також завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими антимікотичними властивостями.

Гуменна А.В.
КУМУЛЯТИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФОСФОНІЄВИХ СПОЛУК З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

*Кафедра мікробіології та вірусології
Вищий державний навчальний заклад України
«Букovinський державний медичний університет»*

Незважаючи на існуючий нині широкий спектр засобів протифункційної терапії, очевидна нагальна потреба медицини в нових антимікробних препаратах. Широке поширення інфекційних захворювань обумовлює постійний пошук антибактеріальних препаратів, здатних ефективно придушувати розвиток збудників цих захворювань. Формування антибіотикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування - у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні. Поширення резистентності до антибіотиків являє реальну загрозу здоров'ю людей і визначає необхідність прискореного і безупинного пошуку нових антибактеріальних препаратів, що належать як до відомих, так і принципово нових класів хімічних сполук і можуть забезпечувати більше варіантів лікування.

Перспективними в плані пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є четвертинні фосфонієві сполуки. Які відносяться до катіонних поверхнево-активних речовин.

Визначити за умов гострого експерименту кумулятивні властивості гетероциклічних фосфонієвих сполук.

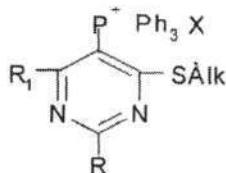


Рис. 1. Структура гетероциклічних фосфонієвих солей з піридинієвим циклом

Дослідження по вивченню кумулятивної ефективності гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідинієвим циклом було проведено на білих неінбридних мишах.

Таблиця 1.

Будова гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідинієвим циклом				
№ сполуки	Alk	R	R ₁	X
M230	CH ₃		S C ₆ H ₄ -Cl - 4	ClO ₄
M448	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅		ClO ₄

Кумулятивна ефективність вказаних четвертинних фосфонієвих сполук вивчалась при одноразовому внутрішньо-очеревинному способі введення різних доз досліджуваних сполук вранці натщесерце. Спостереження проводили протягом 14 днів.

З метою отримання інформації про ступінь вираженості кумулятивних властивостей досліджуваної сполуки нами на основі даних, одержаних в гострому експерименті на самцях білих мишей визначено індекс кумуляції (I_{сум}) та середній час загибелі дослідних тварин (ET₅₀).

Величини індексу кумуляції (I_{сум}) та середнього часу загибелі дослідних тварин (ET₅₀), одержаних в гострому експерименті на самцях білих мишей і на основі яких судили про ступінь вираженості кумулятивних властивостей найбільш перспективних четвертинних фосфонієвих сполук, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники	Кумулятивні властивості ряду четвертинних фосфонієвих сполук	
	Досліджувані сполуки	
	M-448	M-230
Середній час загибелі дослідних тварин (ET ₅₀ , год)	28,8	39,19
Індекс кумуляції (I _{сум})	0,13	0,21

Як видно з даних, наведених у табл. 2, всі досліджені фосфонієві сполуки володіють слабо вираженими кумулятивними властивостями - середній час загибелі дослідних тварин при їх введенні знаходився в межах від 24,28 до 39,19 години, а індекс кумуляції наближався до 0 і знаходився в межах від 0,03 до 0,21.

Отримані в ході експерименту результати дозволили не лише встановити кумулятивні властивості, але і відібрати найменш токсичні з них (сполуки M230 та M448) для подальших досліджень, у т.ч. і для з'ясування їх хіміотерапевтичної ефективності.

Таким чином, отримані нами в експерименті дані з вивчення кумулятивних властивостей дозволили виявити у четвертинних фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами ряд цінних з медичної точки зору якостей і зробити висновок про перспективність цієї групи хімічних сполук для медицини, оскільки вони можуть стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Гуменна А.В., Білідер О.О., Ротар Д.В.
НАФТАЛЕНОВІСНІ ФОСФОНІЄВІ СПОЛУКИ. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БУДОВИ ТА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ

*Кафедра мікробіології та вірусології
Вищий державний навчальний заклад України
«Букovinський державний медичний університет»*

У зв'язку із значним розповсюдженням мікроорганізмів, які набули стійкості до багатьох антибактеріальних та антисептичних препаратів залишається необхідним пошук нових речовин, які можна було би використовувати в медицині як антимікробні та антисептичні речовини. Нами проведені дослідження ряду нових нафталеновісних четвертинних фосфонієвих сполук, а також дослідили закономірність "антимікробна активність - хімічна структура".

Антимікробну активність дослідних речовин вивчали на 6 тест-культурах мікроорганізмів за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі.

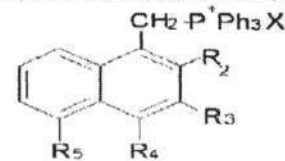


Рис. 1. Структура нафталеновісних фосфонієвих солей

Досліджені нафталеновісні фосфонієві солі проявляють антимікробну активність, вираженість якої залежить як від виду тест-мікроорганізму, так і структури самої сполуки.

Найвищу антибактеріальну активність ці солі проявляють у відношенні ряду грампозитивних мікроорганізмів - золотистих стафілококів (*S.aureus* ATCC 25923) та вегетативних клітин споротворних бацил (*B.subtilis* 8236 F 800). Мінімальні інгібуєчі концентрації нафталеновісних фосфонієвих солей у відношенні *S.aureus* ATCC 25923 знаходяться в широких межах від 1,95 до 15,6 мкг/мл (переважна більшість (31 сполуки з 22 досліджених) мають МІК на рівні 3,9 - 7,8 мкг/мл), а у відношенні *B.subtilis* 8236 F 800 - від 3,9 до 62,5 мкг/мл (табл. 1, 2).