

## ЗАРАЗЕН КАЗВАМ

Гаврилюк О.І.<sup>1</sup>, Кушнір О.В.<sup>2</sup>, д.мед.н. Дейнека СІ'.  
'Буковинський державний медичний університет, Україна  
<sup>2</sup> Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Україна

### РОЛЬ ГРИБІВ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ПОШУК НОВИХ АНТИМІКОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ 3,4-ДИПРОПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНУ

Гриби надзвичайно широко розповсюджені в природі і дуже добро пристосовані до існування за умов зовнішнього середовища. При потраплянні і в організм людини більшість грибів елімінується факторами резистентності, одним обмежена кількість видів викликає субклінічні або легкі форми інфекції і ТІЛЬКИ поодинокі види спричиняють тяжкі інвазивні інфекції в людей.

Дискусія про розподіл грибів на патогенні та непатогенні триває ДОСИТЬ довго і на сьогоднішній день найобгрунтованішою є точка зору про те, ЩО м імунокомпрометованих пацієнтів практично кожен вид грибів може спричинити інвазивний мікоз. Найбільший ризик виникнення інвазивних мікозів ОПІО П рігають у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку і паренхіматозних органів, із неопластичними захворюваннями та ВІЛ-інфекцією, у хворих, ЩІ підлягали масивним хірургічним втручанням, інтенсивній імуносупресорній терапії та в недоношених новонароджених. До факторів, що безпосередньо сприють розвитку грибкових інфекцій, належать: порушення цілісності ШКр них покривів та слизових оболонок, порушення функції фагоцитів та клітинного імунітету, метаболічні та ендокринні порушення.

У недалекому майбутньому роль грибів в інфекційній патології почини буде зростати у зв'язку з удосконаленням медичних технологій та збільшенню кількості імунокомпрометованих хворих. Можливі зміни в етіологічній СТруї турі мікозів, зростання ролі окремих видів та зниження інших.

Для антимікотичних препаратів суттєву загрозу відіграє формування розповсюдження резистентності до них. Але, скоріше за все, ця загроза не і так драматичною, як у випадку деяких комбінацій бактерія-антибіотик. У і рибів відсутні такі механізми стійкості, як інактивація препаратів, що чипо іу стрічається серед бактерій.

На відміну від бактерій, не менш важливою умовою щодо поширення розповсюдження стійкості серед грибів, є обмеження можливості горизонтального переносу генів серед еукаріотичних організмів, до яких належить і гриби. Пов'язано із внутрішньою та міжвидовою передачею дестермінації

Тим не менш, загроза розповсюдження стійкості до антимікотичних препаратів є досить реальною. При масивному та неконтрольованому застосуванні антимікотиків можливе також часткове витіснення чутливих видів грибів та їх заміщення на природнотійкі види.

Ці фактори зумовлюють необхідність пошуку нових антимікотичних препаратів для боротьби із грибковою інфекцією.

Беручи до уваги наведене вище, ми поставили перед собою мету дослідити протигрибкову активність нових похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1J)-ону. 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 *C. albicans* ATCC 885-653, як рідке живильне середовище - бульон Сабуро.

Для дослідження було відібрано 21 похідне 3,4-дигідропіримідин-2(1Я)-ону, які синтезовано на кафедрі органічної і фізичної хімії та екології хімічних виробництв Інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича. Вибір останніх як об'єктів дослідження зумовлено тим, що впродовж двох останніх десятиріч похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1//)-ону привертають підвищену увагу дослідників як системи із вираженим комплексом фармакологічної активності [1]. Окрім цього, серед них знайдені сполуки із противірусною [2] та бактерицидною [3] дією.

У ході проведених *in vitro* експериментів було встановлено, що всі досліджені сполуки проявляють антикандидозну активність. Так, найнижчу протикандидозну активність проявляють 5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(7//)-они, що містять в 4-му положенні фенільне ядро з гідроксильними та алкоксильними групами, мінімальні фунгістатичні концентрації яких склали 250,0 мкг/мл. Решта з вивчених сполук проявляють значно вищу протигрибкову активність - їх мінімальні фунгістатичні концентрації знаходяться в межах від 31,25 мкг/мл до 125 мкг/мл, а мінімальні фунгіцидні - від 125 мкг/мл до 250 мкг/мл. Найвищу антикандидозну активність проявили хлориди 4-арил-5-етоксикарбоніл-6-трифенілфосфоніометил-3,4-дигідропіримідин-2(7Я)-ону, що містять в своїй структурі трифенілфосфонієве угруповання та 1,6-диметил-4-феніл-3,4-дигідропірило[3,4-(1)піримідин-2,5,7-трион, їх мінімальні фунгістатичні концентрації становили 31,25 мкг/мл.

Вказані результати дозволяють продовжувати пошук антимікотичних препаратів серед похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1i)-<sup>OH</sup>У. У тому числі і шляхом розширення спектру досліджуваних тест-культур та завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими антимікотичними властивостями.

#### Література:

1. Dallinger D., Stadler A., Kappe O.C. Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines // Pure Appl. Chem.- 2004.- 76, № 5.- P.1017-1024.
2. Kumar R., Nath M., Tyrrell D.L. Design and synthesis of novel 5-substituted acyclic pyrimidine nucleosides as potent and selective inhibitor of hepatitis B virus // J. Med. Chem.- 2002.- 45, № 10.- P.2032-2040.
3. Brandt M., Endermann R., Gahlmann R. et al. Dihydropyrimidinones a new class of anti-Staphylococcal antibiotics // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2003.- 13, № 2,- P.241-245.

(i