

СКРИНИНГ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ГРУППЫ АЗОЛОВ

Кавас А. С.

Научный руководитель: зав. кафедрой микробиологии СПХФУ, доцент,
к.б.н. Ананьева Е. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), кафедра микробиологии, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дитиадиазолы, микозы, метод серийных разведений, минимальная ингибирующая концентрация.

Резюме: данное исследование посвящено синтезу новых гетероциклических соединений – производных дитиадиазолов, установлению их строения и изучению антимикробной активности на широком спектре тест-микроорганизмов. В результате проведенной работы были выявлены соединения с высокой антифунгальной активностью.

Resume: this study is devoted to the synthesis of new heterocyclic compounds - dithiadiazole derivatives, the identifying of their structure and the study of the antimicrobial activity on a wide range of test microorganisms. As a result of the work carried out, compounds with high antifungal activity were identified.

Актуальность: распространение грибковых заболеваний является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, процент заболеваемости увеличивается с каждым годом, и на 2016 год составил 23,6%.

Ситуация усугубляется возникновением резистентных штаммов возбудителей, в то время как рынок антифунгальных препаратов представлен относительно небольшим спектром антимикотиков [1].

Наиболее значимыми являются такие микозы как:

Кандидоз, основным возбудителем которого является *C. albicans*; криптококкоз, часто встречающийся как оппортунистическая инфекция при СПИДе и вызываемый *Cr. neoformans*. Реже встречается аспергиллёз, возбудителем которого является *Asp. fumigatus* [2].

Цель: получение новых гетероциклических соединений – производных группы азолов, обладающих потенциальным антимикробным действием.

Задачи: 1. Синтезировать новые производные дитиадиазолов; 2. установить строения полученных веществ; 3. изучить антимикробной активности полученных производных и выявление соединений с выраженным антифунгальным действием.

Материалы: Стерильная жидкая и плотная питательная среда Сабуро, стерильный мясопептонный агар и стерильный мясопептонный бульон, стерильная вода, диметилсульфоксид (ДМСО), исследуемые вещества.

Методы: синтез дитиадиазолов осуществляется путем взаимодействия, замещенного N'-арилтиобензгидразида (а) с тионилхлоридом. Таким образом, были получены производные с различными заместителями.

Фунгистатическим действием в отношении грибов рода *Candida* обладают только соединения № 1 и 2, заместители которых содержат фтор. Наибольшей эффективностью обладает соединение № 3 с бензильным фрагментом. Его активность превышает действие флуконазола в отношении *C. albicans* и *C. tropicalis* в 2 и 8 раз соответственно. Также выделено соединение № 2 с фторфенилом, эффективность которого в отношении *C. tropicalis* выше, чем флуконазола в 4 раза.

Показано наличие антифунгальной активности сопоставимой с действием флуконазола и превышающей его в отношении *Cr. luteolus* – дрожжей, относящихся к роду *Cryptococcus*, и так же, как патогенные представители этого рода *Cr. neoformans* обладают мощной капсулой. Введение нитрофенила в соединении № 4 привело к снижению МЦК по сравнению с флуконазолом в 32 раза. Соединение № 3 оказалось также эффективнее флуконазола в 4 раза. Статический эффект имеется у соединений № 3 и № 6. Соединение № 6 содержит фенильный заместитель. После рассмотрения противомикробной активности соединений в отношении дрожжеподобных грибов, было изучено их действие на мицелиальные грибы. В результате, выявлены соединения (№ 1 и 4), обладающие фунгицидным действием на *Asp. brasiliensis*, однако, их эффективность была ниже, чем у препарата сравнения – вориконазола.

Таблица 2. Антифунгальная активность производных дитиадиазолов, мкг/мл в отношении дрожжей *C. albicans*, *C. tropicalis* и *Cr. luteolus*, а также мицелиального гриба *Asp. brasiliensis*

Соединение №	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>Cr. luteolus</i>		<i>Asp. brasiliensis</i>	
	МИКст	МИКц	МИКст	МИКц	МИКст	МИКц	МИКст	МИКц
1	31,3	125	31,3	125	-	125	125	250
2	31,3	125	7,8	15,6	-	15,6	250	-
3	-	7,8	-	7,8	7,8	15,6	125	-
4	-	250	-	125	-	1,95	-	125
5	-	250	-	250	-	62,5	250	-
6	-	125	-	250	15,6	62,5	250	-
флуконазол		16		62,5		62,5		-
вориконазол							-	31,3

Таким образом, нами были выявлены производные дитиадиазолов, обладающие высокой антифунгальной активностью.

Выводы:

1. Синтезированы новые производные дитиадиазолов. С помощью современных методов анализа ЯМР ^1H и ^{13}C , рентгеноструктурного анализа доказана их структура.

2. Показано наличие антифунгальной активности у исследуемых соединений № 1-6 в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Наибольшей эффективностью обладает соединение № 3 с бензильным заместителем, которое превышало активность препарата сравнения флуконазола в отношении *C. albicans* и *C. tropicalis* в 2 и 8 раз соответственно. Соединение № 2 с 4-фторфенильным заместителем показало эффективность в отношении *C. tropicalis* превышающую в 4 раза эффективность флуконазола.

3. Установлена высокая противогрибковая активность соединений № 3 и № 4, содержащих бензильный и 4-нитрофенильный фрагменты в отношении дрожжей *Cr. luteolus*. Введение 4-нитрофенильного заместителя в структуру дитиадиазола привело к снижению МИКц по сравнению с флуконазолом в 32 раза (МИКц = 1,95 мкг/мл). Соединение № 3 оказалось также эффективнее флуконазола в отношении *Cr. luteolus* в 4 раза (МИКц = 15,6 мкг/мл).

4. Установлено, что соединения № 1 и 4, обладают фунгицидным действием на мицелиальный гриб *Asp. brasiliensis*, однако, их эффективность была ниже, чем у препарата сравнения – вориконазола.

5. В результате скрининга противогрибковой активности производных триазолов (соединения № 7-10), показана их слабая эффективность в отношении дрожжей *C. albicans*.

Литература

1. Минухин, В. В. Оппортунистические микозы: метод. указания для студентов II-III курсов/ В. В. Минухин, Т. Н. Замазий, Н. И. Коваленко. – Харьков: ХНМУ, 2016. – 56 с.
2. Иванова, Л. В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор)/ Л. В. Иванова, Е. П. Баранцевич, Е. В. Шляхто// Проблемы медицинской микологии. – 2011. -Том 13, №1. – С. 14-17.
3. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н.Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев, О.Л. Верстакова, М.В. Журавлева, В.К. Лепехин, Н.В. Коробов, В.А. Меркулов, С.Н. Орехов, И.В. Сакаева, Д.Б. Утешев, А.Н. Яворский. – Гриф и К, Москва 2012. –944 с.