

“ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ 2019”



**Сборник материалов
сателитной дистанционной научно-практической
конференции
студентов и молодых ученых**



**Минск, БГМУ
2019**

УДК 61:615.1:001(043.2)

ББК 5:52.82.72

Ф 94

Рецензенты: докт. мед. наук, проф. Артишевский Н.И.; канд. мед. наук, доц. Беспальчук П. И.; канд. мед. наук, доц. Борис А.Н.; канд. мед. наук, доц. Борисенко Л.Г.; канд. мед. наук, доц. Борисова Т.С.; канд. мед. наук, доц. Буцель А.Ч.; докт. мед. наук, проф. Висмонт Ф.И.; канд. мед. наук, доц. Гриб В.М.; канд. биол. наук, доц. Замбржицкий О.Н.; канд. мед. наук, доц. Журавков Ю.Л.; канд. мед. наук, доц. Курак Т.А.; канд. мед. наук, доц. Логинова И.А.; канд. мед. наук, доц. Месникова И.Л.; канд. мед. наук, доц. Павлович Т. П.; докт. мед. наук, проф. Походенько-Чудакова И.О.; канд. мед. наук, доц. Романенко З.В.; канд. мед. наук, доц. Савченко М.А.; канд. мед. наук, доц. Солтан М.М.; канд. мед. наук, доц. Статкевич Т.В.; докт. мед. наук, проф. Терехова Т.В.; докт. мед. наук, проф. Трисветова Е.Л.; канд. мед. наук, доц. Хомич С.Ф.; канд. мед. наук, доц. Якубовский С.В.

Редакционный совет: А.В. Давидян, И. Ю. Пристром, Е.А. Подголина, С.Г. Лепешко, И.В. Ядевич, Г.Э. Повелица

Фундаментальная наука в современной медицине 2019: материалы сателл. дистанц. науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых / под редакцией А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта - Минск: БГМУ, 2019 - с. 491

ISBN 978-985-21-0250-6

Сборник содержит научные статьи, отражающие результаты собственных исследований молодых учёных и студентов, посвящённые актуальным вопросам современной медицины.

ISBN 978-985-21-0250-6

ISBN 978-985-21-0250-6



УДК 61:615.1:001(043.2)

ББК 5:52.82.72

Ф 94

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ 3,5-R-4-((5-НИТРОФУРАН-2-ИЛ)МЕТИЛЕНАМИНО)-1-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛИЙ ГАЛОГЕНИДОВ

Британова Т. С., Гоцуля А. С.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, кафедра естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, г. Запорожье

Ключевые слова: триазол, нитрофураны, противомикробные, противогрибковые свойства.

Резюме. Изучена чувствительность тест-штаммов микроорганизмов к 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триазолий галогенидам с использованием метода серийных разведений в жидкой питательной среде. Установлено влияние замены заместителей в структуре синтезированных веществ на противогрибковую и противомикробную активности.

Resume: The sensitivity of microorganism test strains to the 3,5-R-4-((5-nitrofuran-2-yl)methylenamino)-1-R₁-4H-1,2,4-triazolium halogenides derivatives was studied using the serial dilution method in liquid medium. It has been established how the replacement of radicals affects antifungal and antimicrobial activities.

Актуальность. Несмотря на наличие большого арсенала средств противомикробного и противогрибкового действия, инфекционные заболевания продолжают оставаться практически значимой проблемой для всех возрастных категорий. На их долю приходится не менее 70% общей заболеваемости и более 80% – в структуре детской и неонатальной смертности. В связи с этим проблема поиска новых соединений, обладающих противомикробной и противогрибковой активностью, продолжает оставаться актуальной. Происходит это вследствие ряда причин, а именно: высокой токсичности существующих лекарственных средств, развитием резистентности бактерий к применяемым антимикробным препаратам [1, 4, 5].

Цель. Изучение противомикробной и противогрибковой активности 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триазолий галогенидов.

Задачи:

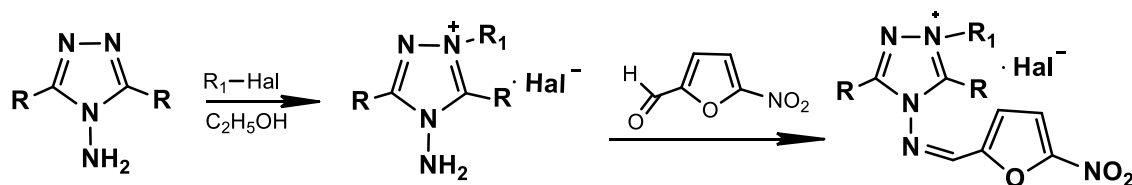
1. Определение противомикробной и противогрибковой активности 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триазолий галогенидов;
2. Выявление взаимосвязи между химической структурой соединений и противомикробной и противогрибковой активностью.

Материалы и методы. Производные 5-нитрофурана обладают выраженной активностью относительно возбудителей кишечных инфекций, а производные 1,2,4-триазола находят свое применение как противомикробные и противогрибковые средства [6, 7].

Фармацевтические науки

При определении противомикробной и противогрибковой активности производных 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триаголий галогенидов в опытах *in vitro* использовали метод «серийных разведений» в жидкой питательной среде, с последующим определением минимальной ингибирующей (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБцК). В качестве питательной среды использовался аминокептид, предварительно разведенный водой, рН среды – 7,2. Микробная нагрузка для бактерий 2,5 · 10⁵ клеток аминокептидной 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из исследуемых концентраций 250 мг/мл. Для выращивания грибов использовалась среда Сабуро (рН 6,5 – 6,7). Нагрузка 500 000 репродуктивных телец в 1 мл [2].

Результаты и их обсуждение. Целевые продукты реакции были получены по описанным ранее методикам (рис. 1) [3].



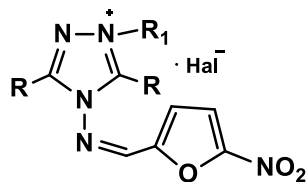
Hal = Cl, Br; R = H, CH₃;

R₁ = C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, CH₂CONH₂, CH₂CO-C₆H₄-OCH₃-4, CH₂COOH

Рис. 1 – Схема синтеза 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триаголий галогенидов

Синтезированные 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триаголий галогениды были интересны как потенциальные источники биологически активных субстанций с противомикробной и противогрибковой активностью [3].

Табл. 1 - Противомикробная и противогрибковая активность 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триаголий галогенидов



№ п/п	R	R ₁		KP*	PV*	ST*	SF*	EC*	PA*	SA*	CA*
1.	H	-	МИК	125	125	62,5	31,3	31,3	62,5	62,5	31,3
			МБцК	250	125	62,5	125	125	125	125	125

Фармацевтические науки

2.	H	C ₃ H ₇	МИК	125	250	62,5	31,3	125	62,5	125	125
			МБЦК	250	125	62,5	31,3	125	62,5	125	62,5
3.	H	C ₄ H ₉	^M ИК	25	25	2,5	2,5	50	2,5	2,5	2,5
			МБЦК	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5
4.	H	C ₅ H ₁₁	МИК	62,5	125	125	62,5	125	62,5	62,5	125
			МБЦК	62,5	62,5	125	31,3	125	125	125	125
5.	H	C ₆ H ₁₃	МИК	125	125	125	125	125	62,5	250	125
			МБЦК	250	125	62,5	62,5	125	125	125	31,3
6.	H	C ₈ H ₁₇	МИК	125	125	125	250	125	31,3	62,5	31,3
			МБЦК	250	125	125	125	125	31,3	62,5	31,3
7.	H	CH ₂ CONH ₂	МИК	125	250	125	250	125	31,3	62,5	62,5
			МБЦК	250	250	62,5	125	125	62,5	62,5	125
8.	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₃ - OCH ₃ -4	МИК	250	125	250	125	125	125	125	62,5
			МБЦК	62,5	125	125	250	125	31,3	125	62,5
9.	H	CH ₂ COOH	МИК	250	125	125	125	125	125	62,5	62,5
			МБЦК	125	62,5	31,3	62,5	62,5	125	62,5	62,5
10.	H	C ₁₀ H ₂₁	МИК	250	125	125	62,5	125	125	31,3	125
			МБЦК	62,5	125	125	62,5	62,5	125	31,3	125
11.	CH ₃	-	МИК	31,3	31,3	62,5	15,6	31,3	31,3	7,8	15,6
			МБЦК	125	31,3	250	62,5	62,5	125	31,3	31,3
12.	CH ₃	C ₃ H ₇	МИК	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	125
			МБЦК	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	125
13.	CH ₃	C ₅ H ₁₁	МИК	125	250	250	250	125	125	125	62,5
			МБЦК	250	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5
14.	CH ₃	C ₈ H ₁₇	МИК	125	125	125	62,5	31,3	125	61,5	125
			МБЦК	250	250	250	62,5	62,5	250	125	125
15.	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	МИК	250	125	62,5	62,5	125	125	125	62,5
			МБЦК	125	250	125	62,5	125	62,5	62,5	62,5
16.	CH ₃	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	МИК	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	62,5	15,6	62,5
			МБЦК	62,5	62,5	62,5	31,3	31,5	125	31,3	62,5
17.	CH ₃	CH ₂ COOH	МИК	125	250	125	125	250	250	125	125
			МБЦК	125	62,5	31,3	31,3	62,5	62,5	62,5	125

*(*Klebsiella pneumonia* (KP), *Proteus vulgaris* (PV), *Salmonella typhimurium* (ST), *Shigella flexneri* (SF), *Escherichia coli* (EC), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* (SA), *Candida albicans* (CA)).

Фармацевтические науки

Анализ полученных данных позволил показать зависимость между структурой синтезированных соединений и фармакологическим действием. Следует отметить, что на спектр противомикробного действия среди производных 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триазолий галогенидов существенно не влияет природа заместителя по N₁-атому 1,2,4-триазольного цикла. Однако, замена алкильного радикала на 4-метоксифенильный приводит к увеличению чувствительности к синтезированным веществам *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* почти в 4 раза, а *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* – в 2 раза. Одновременно наблюдается усиление противогрибковой активности по отношению к *Candida albicans* – в 2 раза. Введение метильных заместителей по 5 положению в триазольном цикле значительно увеличивает чувствительность *Staphylococcus aureus* и *Shigella flexneri*.

Выводы:

1. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений в ряду 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R₁-4H-1,2,4-триазолий галогенидов и установлена чувствительность к ним тест-штаммов микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*), палочки Фридендера (*Klebsiella pneumonia*), палочки Бреслау (*Salmonella typhimurium*), палочки Флекснера (*Shigella flexneri*), синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистого стафилокока (*Staphylococcus aureus*), а также противогрибковую активность относительно дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*).

2. Результаты исследований показали, что к данной группе производных чувствительны использованные штаммы микроорганизмов и может в дальнейшем изучаться более углубленно.

Литература

1. Яковлев С. В. Школа по антимикробным средствам для провизора / С. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 1, № 1. – С.7-15.
2. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
3. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних галогенідів 1-R-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно]-4H-1,2,4-триазол-1-іум та 1-R-3,5-диметил-4-[(5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно]-4H-1,2,4-триазол-1-іум / О. І. Панасенко, Т. С. Гоцуля, А. С. Гоцуля, Є. Г. Книш // Ліки-людині : матеріали XXVIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 3 лют. 2011 р. – Х., 2010. – С. 90–91.
4. Пошук нових біологічно активних речовин із протимікробною та протигрибковою активністю в ряду похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками тіофену / В. О. Саліонов та ін. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2017, № 2 (24). – С. 186–190.
5. Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. / D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko // Запорозж. мед. журн. 2017. – № 1. – Р. 105–107.
6. El Rayes S. M. Convenient Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Amino Acid Coupled Triazoles / El Rayes S. M. // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 6759–6772.

Фармацевтические науки

7. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles containing oyl moiety and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities / H. A. Abd El Salam et al. // Monatsh. Chem. – 2017. – Vol. 148, is. 2. – P. 291–304.