

**Александрова К.В.,**  
доктор хімічних наук, професор,  
завідувач кафедри біологічної хімії  
Запорізького державного медичного університету

**Михальченко Є.К.,**  
асистент кафедри біологічної хімії  
Запорізького державного медичного університету

**Левіч С.В.,**  
кандидат фармацевтичних наук,  
старший викладач кафедри біологічної хімії  
Запорізького державного медичного університету

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 7-ЗАМІЩЕНИХ 3-БЕНЗИЛ-8-ПРОПІЛКСАНТИНІВ

У статті представлені результати експериментального дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 3-бензил-8-пропілксантину, що були вперше синтезовані на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету. Авторами були встановлені певні закономірності взаємозв'язку «будова – біологічна дія». Одержані дані можуть бути використані для подальшого пошуку сполук з протимікробними властивостями серед похідних ксантину.

**Ключові слова:** протимікробна активність, протигрибкова активність, похідні ксантину.

В статье представлены результаты экспериментального исследования противомикробных и противогрибковых свойств производных 3-бензил-8-пропилксантина, которые были впервые синтезированы на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета. Авторами были установлены некоторые закономерности взаимосвязи «строение – биологическое действие». Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего поиска соединений с противомикробной активностью среди производных ксантина.

**Ключевые слова:** противомикробная активность, противогрибковая активность, производные ксантина.

In the article are represented results of experimental research of antibacterial and antifungal properties of 3-benzyl-8-propylxanthine derivatives, that had been synthesized at the department of Biological chemistry of Zaporizhzhia State Medical University. Authors found some dependences in the «structure – activity» relationship. Obtained data could be used for the further search of compounds with antibacterial properties among derivatives of xanthine.

**Key words:** antibacterial activity, antifungal activity, xanthine derivatives.

**Вступ.** За даними ВООЗ більш ніж 50% захворювань людини викликають мікроорганізми (віруси, бактерії, гриби та ін.), глисти та інші паразити, знешкодження яких в організмі проводиться як системою імунітету так і лікарськими засобами. В клінічній практиці широке застосування для боротьби з мікроорганізмами знайшли природні та напівсинтетичні антибіотики, а також окремі класи сполук, що отримують шляхом цілеспрямованого синтезу [1, с. 502]. Проте, незважаючи на високу хіміотерапевтичну дію, протимікробні препарати викликають ряд побічних ефектів: алергічні реакції, суперінфекції (дисбактеріоз, послаблення імунітету), токсичні явища (диспепсія, флебіти, порушення функції печінки та нирок) тощо [2, с. 196], а їх масове та нерациональне застосування спричинює виникнення та поширення досить стійких штамів мікроорганізмів [3; 4]. Тому, щорічно у світі збільшуються витрати на лікування ускладнень антибактеріальної терапії, що викликані резистентними мікроорганізмами, а протягом останніх років у всіх країнах світу розроблюються різні заходи боротьби з антибіотикорезистентністю [4].

На сьогодні в Україні, як і всьому світі, бракує розробок нових лікарських засобів з антибактеріальною та фунгіцидною активностями відносно патогенних мікроорганізмів [5 с. 642; 6, с. 8]. При цьому пошук принципово відмінних ліків, що не матимуть структурної тотожності з вже існуючими антибіотиками, набуває все більшої актуальності [4].

Перспективними у якості потенційних антибактеріальних і протигрибкових засобів можуть стати нові синтетичні похідні 3-Р-ксантину, які, як відомо, володіють широким спектром біологічної дії [7, с. 167; 8, с. 24].

**Мета роботи.** Метою нашої роботи було дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей нових похідних 3-бензил-8-пропілксантину.

**Матеріали та методи.** Чутливість мікроорганізмів до похідних ксантину, що досліджувалися, визначалися згідно з методичними рекомендаціями «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» [9, с. 21].

Дослідження протимікробної активності новосинтезованих похідних ксантину проводили на колекції індикаторних тест-штамів мікроорганізмів, що були отримані із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький ОЛЦДСЕСУ» («Запорізький обласний лабораторний Центр Державної Санітарно-Епідеміологічної служби України»). Для первинного скринінгу сполук використовували еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань: *Escherichia coli* (ATCC 25922) – кишкова паличка, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) – золотистий стафілокок та *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) – синьогнійна паличка. Для вивчення про-

тигрибкової активності використовували дріжжеподібні гриби роду кандиди – *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Під час дослідження готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробірку по 0,1 мл мікробної зависі ( $10^6$  м.к./мл). Протимікробна та протигрибкова активності оцінювались за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), мінімальною бактерицидною концентрацією (МБЦК) та мінімальною фунгіцидною концентрацією (МФЦК) – найменшої кількості сполуки, яка затримувало або припиняло ріст бактерій або грибів після вирощування.

В якості розчинника для сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні речовини доводили до концентрації 1 мг/мл.

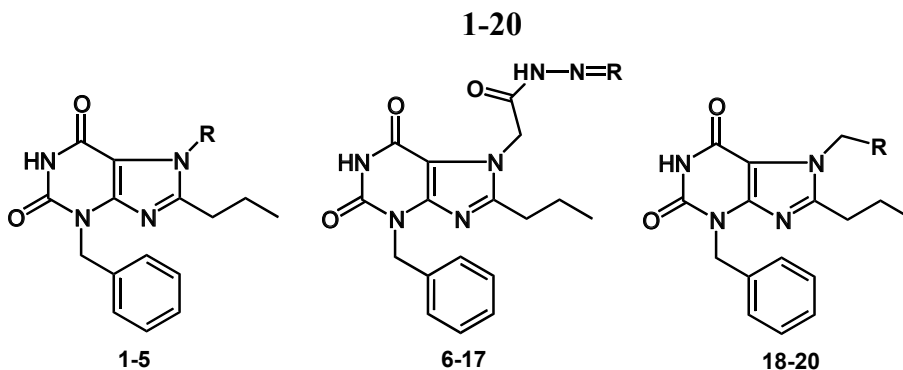
Контроль протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів проводили згідно наказу № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [10, с. 77]. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [11, с. 111].

**Результати та їх обговорення.** За даними проведених досліджень, які наведені в таблиці 1, було встановлено, що вихідний 3-бензил-8-пропілксантин **1** (базова сполука) по відношенню до мікроорганізмів, що вивчались, виявляє помірну протимікробну активність.

Введення залишку оцтової кислоти в положення 7 ксантинового біциклу, а також заміна карбоксильного гідроксилу на амідну групу у самому за-

Таблиця 1

Протимікробна та протигрибкова активність 3-бензил-8-пропілксантинів 1-20



№	R	<i>E.coli</i>		<i>S.aureus</i>		<i>Paeruginosa</i>		<i>C.albicans</i>	
		МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл
1	H	100	200	50	100	50	100	25	50
2		100	200	50	100	50	100	25	50
3		100	200	50	100	50	100	25	50
4		100	200	50	100	50	100	25	25
5		100	200	50	100	50	100	25	50
6		50	100	50	100	50	100	25	50
7		100	200	50	100	50	100	25	50
8		50	100	50	100	50	100	25	50
9		100	200	50	100	50	100	25	50
10		100	200	100	200	50	100	50	50
11		50	100	50	100	50	100	25	50

Продовження таблиці 1

12		100	200	50	100	50	100	25	50
13		100	200	50	100	50	100	12,5	25
14		100	200	50	100	50	100	25	50
15		50	100	50	100	50	100	25	50
16		50	100	50	100	50	100	25	50
17		100	200	100	200	50	100	25	50
18		100	200	100	200	50	100	25	50
19		100	200	100	200	50	100	25	50
20		100	200	25	50	100	100	12,5	25

міснику (сполуки **2** і **3**), не призвело до збільшення протимікробної активності. Введення пропільного замісника до залишку кислоти (сполука **4**) дещо збільшує МФЦК в порівнянні до вихідної сполуки. Нарощування фенілтіосемікарбазидного фрагменту не призводить до посилення протимікробної дії. Натомість іліденгідразиди **6** та **8** проявляють трохи кращу антимікробну активність по відношенню до *Escherichia coli* порівняно з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином **1**.

Наявність атомів галогенів в бензиліденовому фрагменті мало різноманітний ефект. Так, введення атому Брому до ароматичного кільця (сполука **10**) значно не впливало на антимікробну активність, трохи збільшуючи МІК по відношенню до *Candida albicans* (МІК становила 50 мкг/мл). Присутність ж атому Флуору (сполука **11**) покращувало показник мінімальної інгібуючої концентрації по відношенню до *Escherichia coli* (МІК становила 50 мкг/мл) у порівнянні з вихідною сполукою. При цьому введення другого атому Флуору (сполука **12**) мало протилежний ефект та дещо зменшувало активність по відношенню до *Escherichia coli*. Комбінація в заміснику атомів Фтору та Хлору (сполука **13**) значно підвищувало фунгіцидну дію в порівнянні з вихідним 3-бензил-8-пропілксантином **1**.

Наявність в бензольному кільці бензиліденгідразидів нітрогенвмісних замісників по різному впливало на протимікробні властивості сполук. Так, введення в *para*-положення бензольного кільця диметиламіногрупи (сполука **14**), що є донором електронів, не впливало на вираженість антибакте-

римальної дії. В той час як електроноакцепторні замісники (нітрогрупи) не значною мірою покращували бактеріостатичні та бактеріоцидні властивості по відношенню *Escherichia coli* (сполуки **15** та **16**).

З даних літератури [12, с. 46; 13, с. 1125; 14, с. 670; 15, с. 552] відомо, що нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки, насамперед похідні 1,2,4-тріазолу, проявляють широкий спектр біологічних властивостей, в тому числі й антибактеріальні. У зв'язку з цим доцільним було поєднання в одній молекулі ксантинового фрагменту з іншими гетероциклічними системами.

Введення до структури ксантинового біциклу залишку ізатину (сполука **17**), а також наявність оксадіазольного фрагменту (сполуки **18** та **19**) не впливало на вираженість протимікробної дії в порівнянні з вихідною сполукою. В той час як комбінація 3-бензил-8-пропілксантину з 5-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазолом (сполука **20**) привело до значного підвищення фунгіцидної активності (МІК становила 12,5 мкг/мл, а МБЦК – 25 мкг/мл).

#### Висновки:

1. Отримані в результаті дослідження дані дозволили, зробити висновок, що похідні 3-бензил-8-пропілксантину виявляють протимікробну дію.

2. Найбільш активними виявилися сполуки **13** та **20**, що проявляють значні протигрибкові властивості та містять у своєму складі атоми Хлору та Флуору або залишок 5-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазолу відповідно.

3. Встановлені певні закономірності взаємозв'язку «будова-протимікробна активність».

**Література:**

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – С. 499-511.
2. Посохова К. А., Вікторов О. П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навч. посібник. – Тернопіль : ТДМУ. – 2005. – 296 с.
3. Тихомиров А. Л. Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ [Электронный ресурс] / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания // Трудный пациент. – 2010. – № 8. – Режим доступа : [http://www.t-pacient.ru/archive/tp8-10/tp8-10\\_682.htm](http://www.t-pacient.ru/archive/tp8-10/tp8-10_682.htm).
4. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] / WHO/CDS/CSR/DRS/ 2001.2a. – Режим доступа : <http://www.anticbiotic.ru/files/pdf/hexesumr.pdf>.
5. Arias C. A. Emergence and management of drug / resistant enterococcal infections / C. A. Arias, B. E. Murray // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2008. – № 6. – P. 637–655.
6. Poroykov V. V. Computer prediction of the substances biological activity: the limits of the possible / V. V. Poroykov // Chemistry in Russia. – 1999. – № 2. – P. 8.
7. Synthesis, anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives / W. A. Elgaher, A. M. Hayallah, O. I. A. Salem, M. A. Alim // Bull. Pharm. Sci. – 2009. – № 5. – P. 153-187.
8. Киреев И. В. Исследование антибактериальной и фунгистатической активности замещенных и аннелированных производных ксантина / И. В. Киреев // Вісник СумДУ. Сер. Медицина. – 2009. – № 1. – С. 22–29.
9. Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» / Ю. Л. Волянський, І. С. Грищенко, В. П. Ширококов [та ін.] // ДФЦ МОЗ України. – 2004. – 38 с.
10. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ від 05.04.2007 р. № 167 // Зб. нормат.-директивних документів з охорони здоров'я. – 2007. – № 4. – С. 76–109.
11. Вивчення протимікробної та протигрибової активності нових похідних ксантиніл-7-ацетатних та ксантиніл-8-тіоацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, О. М. Камишний [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2013. – № 2(77). – С. 109–112.
12. Anandarajagopal P. Antiepileptic and antimicrobial activities of novel 1-(un substituted \substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives / P. Anandarajagopal, J. Anbu Jeba Sunilson, A. Illavarsu [et al.] // Internation Journal of ChemTech Research. – 2010. – Vol. 2 – P. 45-49.
13. Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrazoles / P. Priadarsini, B. Ujwala, C. Venkata Rao, V. Madhava Rao // Der Pharmacia Lettre. – 2012. – Vol. 4(4). – P. 1123-1128.
14. Advances in synthetic aproach to and antifungal activity of triazoles / Kumari Shalini, Nitin Kumar, Sushma Drabu [et al.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2011. – № 7. – P. 668–677.
15. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety / D. J. Prasad, M. Ashok, P. Karegoudar [et al.] // European J. of Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, Is. 2. – P. 551–557.