

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ФТОРФЕНІЛПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

О. А. Бігдан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

Резюме. *Вивчено протигрибкову активність нових S-похідних 1,2,4-тріазолів із залишками фторфенільних фрагментів на різних культурах грибів за різною концентрацією речовин. За результатами дослідження встановлено деякі закономірності впливу замісників при різних функціональних групах синтезованих молекул на показники протигрибкової активності.*

Ключові слова: *S-похідні 1,2,4-тріазолів із залишками фторфенільних фрагментів, протигрибкова активність.*

Вступ. Однією з основних задач фармацевтичної хімії є пошук нових високоефективних і менш токсичних біологічно активних сполук [3, 9-11, 14]. Серед синтетичних лікарських засобів важливе місце займають похідні 1,2,4-тріазолу [5]. В даний час в медицині широко застосовуються такі лікарські препарати, до складу яких входить структура 1,2,4-тріазолу: флуконазол, рибавірин, тразадон та інші. У класичному довіднику (Негвер, 1987) описано більш 10 похідних 1,2,4-тріазолу, що виявляють: протигрибкову, антибактеріальну, антивірусну, гипотензивну, аналептичну, антидепресивну та інші види активності. Наявність величезної кількості матеріалу з хімії та біологічній дії похідних 1,2,4-тріазолу дозволяє розглядати їх як один з найбільш перспективних класів біологічно активних сполук з широким спектром біологічної дії [1, 2, 4, 6, 8]. Методологія синтезу та біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу досить різноманітна [13, 15, 16].

Особливу зацікавленість викликає дослідження протигрибкової активності похідних 1,2,4-тріазолу. Літературні джерела свідчать о багатьох лікарських засобах [5] та біологічно активних молекулах [9-12], які містять у своєму складі ядро 1,2,4-тріазолу, проявляючи при цьому протигрибкову активність [10].

З нашої точки зору інтерес викликає поєднання в одній молекулі структурних фрагментів 1,2,4-тріазолу і різноманітних замісників, що містять фторфенільні залишки. Подібний «симбіоз» може призвести до посилення біологічної активності або появи нової. Таким чином, метою нашої роботи було вивчення протигрибкової активності нових молекул ряду S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, що містять фторфенільні замісники.

Методи дослідження. Дослідження проводились на базі лабораторії СЕС і науково-дослідної лабораторії кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії з 15 травня по 2 червня 2014 року. Матеріалом

для дослідження слугували розчини фторфенілпохідних 1,2,4-тріазолу з димексидом.

Дослідження проводили відповідно до чинної інструкції для медичного застосування дисків з протигрибковими препаратами для визначення чутливості до лікарських засобів. Для проведення дослідів були використані готові диски з картону, попередньо виварені та просочені розчинами досліджуваних речовин.

Для визначення чутливості використовували поживний агар Мюллера-Хинтона з додаванням глюкози 0,4 г/мл та метиленового синього 5 мг/мл. Розплавлене середовище розливали по 15 мл у стерильні чашки Петрі, діаметром 100 мм, розташованих на горизонтальній поверхні. Перед зараженням поверхню застиглої середовища підсушували упродовж 30-40 хв. Інокулянт готували із чистої 5-денної культури грибів, які виростили на поверхні щільного поживного середовища.

Інокулянт, загальним об'ємом 1 мл та кількістю спор 10^6 , наносили на поверхню агарового середовища і рівномірно розподіляли шляхом її похитування. Залишок рідини видаляли піпеткою. Напіввідкриті чашки Петрі підсушували при кімнатній температурі упродовж 10-15 хвилин. Диски за допомогою пінцета розташовували на поверхні зараженого поживного середовища на однаковій відстані один від одного та приблизно на відстані 2 см від краю чашки. Чашки інкубували у термостаті впродовж 24-72 годин, при температурі 30-35 °С з перевернутим догори дном. За допомогою лінійки або вимірювача (кронциркуля, штангенциркуля) проводили вимірювання діаметра зони затримки росту навколо дисків, включаючи при цьому діаметр самих дисків з точністю до 1 мм. При не різко окреслених краях зон або зонах з подвійними контурами проводили вимірювання зони по найбільш чіткому контуру.

Результати й обговорення. На протигрибкову активність досліджено 10 сполук різних класів фторфенілпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіону. При цьому застосовано три концентрації відповідних похідних (0,1%, 0,2% та 0,5%). Дослідження щодо вивчення фізико-хімічних властивостей зазначених сполук нами описані раніш [7].

Аналізуючи результати дослідження (таблиця 1), слід зазначити, що вихідний тіол (БКП-43), водорозчинна сіль (БКП-32) не виявляють протигрибкової активності до жодної культури грибів. Поступова модифікація молекул, яка заснована на введенні до їх структури нітрофенільного (БКП-60, БКП-74), диметоксифенільного (БКП-63), гідроксифенільного (БКП-67), дифторфенільного (БКП-70, БКП-71), нітрофуранового (БКП-73) та бромфенільного (БКП-86) замісників призводить до появи активності. При

цьому сила протигрибкової дії залежить від характеру радикалів при ядрі 1,2,4-тріазол-3-тіолу.

Найбільш ефективними протигрибковими речовинами в даному випадку виявились сполуки БКП-70 та БКП-86, молекули яких містять три атоми Фтору та атом Броду відповідно (таблиця 1).

Сполуки	Зона затримки росту (мм)			
	Candida spp.	Aspergillus f.	Mucor spp.	Aspergillus nigger
БКП-32 0,1%	4	-	-	-
0,2%	4	-	-	-
0,5%	5	-	-	-
БКП-43 0,1%	5	-	-	-
0,2%	12	-	5	-
0,5%	18	12	9	9
БКП-60 0,1%	14	10	14	9
0,2%	20	14	16	12
0,5%	31	18	20	17
БКП-63 0,1%	4	-	4	-
0,2%	12	8	12	9
0,5%	16	12	15	15
БКП-67 0,1%	4	12	14	10
0,2%	15	18	16	15
0,5%	24	22	19	16
БКП-70 0,1%	18	15	16	12
0,2%	25	20	24	14
0,5%	36	35	32	17
БКП-71 0,1%	9	-	6	-
0,2%	15	14	12	8
0,5%	27	18	16	12
БКП-73 0,1%	14	12	11	10
0,2%	24	15	18	15
0,5%	32	21	25	24
БКП-74 0,1%	14	8	12	12
0,2%	19	15	18	14
0,5%	27	19	24	19
БКП-86 0,1%	13	11	12	14
0,2%	19	16	18	20
0,5%	26	20	30	28
Димексид	4	-	-	-

Висновок. Проведені дослідження показали, що найвищу протигрибкову активність практично до всіх культур грибів виявили розчини сполук БКП-70 та БКП-86.

Література

1. Вплив похідних триазолінового ряду на інкубацію, морфологічні показники крові та продуктивність курчат-бройлерів / Пархоменко Л.І., Аль Нурі Ахмед, Єршова Н.А., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Парченко В.В.,

Каплаушенко А.Г. // Сборник научных трудов «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании-2013». Одесса, Т 46., - С. 47-53.

2. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу/ І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1(11). – С. 15 – 17.

3. Книш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S замещенных 1,2,4-триазола: Дис. д-ра фармац. наук. — Х., 1987. — 350 с.

4. Ліннік В.С. Стимуляція яєчної продуктивності перепелів похідними 1,2,4-тріазолу/ Ліннік В.С., Аль Нурі Ахмед, Л.І. Пархоменко та ін. // Науково-технічний Бюлетень Вип.№ 13, 1-2, Львів, 2012.-С. 33-37.

5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Медицина, 1986. – Т. 1. – 621 с. ; Т. 2. – 575 с.

6. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / Парченко В.В. // Фармацевтичний журнал. - Київ, 2012.- №3. – С. 42 – 48.

7. Нові 5-арил-, гетерил-4-алкіл-, арил-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх біологічна активність / Одинцова В.М., Бігдан О.А., Парченко М.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Парченко В.В. // Матеріали за 10-а міжнародна научна практична конференція, «Найновітє научни постижения», - 2014. Том 29. Софія. С. 11-13.

8. Пархоменко Л. І. Вплив румосолу на імунологічні та гематологічні показники крові голубів за ньюкаслської хвороби /Л.І.Пархоменко, І.О.Кононенко,О.І. Панасенко та ін. //Науково-технічний Бюлетень Вип.№ 13, 1-2, Львів, 2012.-С. 430-434.

9. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. д-ра фармац. наук. - Київ, 2005.—396 с.

10. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів: Дис. д-ра фармац. наук. - Запоріжжя, 2014.—683 с.

11. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану: Дис. канд. фармац. наук. – Київ, 2006. – 207 с.

12. Порівняльна оцінка залежності фармакологічної дії від хімічної будови похідних 1,2,4-тріазолу/ І.М. Білай, Є.О. Михайлюк, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний журнал. - Київ, 2012.- №3. – С. 75 – 80.

13. Середньоєфективна доза 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті / І. М. Білай, Є.О. Михайлюк, В.В.

Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запорж. мед. журн. -2014.- №2 (83). – С. 100-102.

14. Фармакобіохімічні характеристики піперидиній 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетату/ В.В. Парченко, Л.І. Пархоменко, В.Й. Іздепський, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запорж. мед. журн. -2013.- №1 (76). – С. 39-41.

15. Antidepressant activity of the 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-((aryl-, hetaryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives / Pruglo E.S., Parchenko V.V., Panasenko O.I., Knysh E.G. // Сборник научных трудов «S-World». – Выпуск 4. Том 53. – Иваново: Маркова АД, 2013 – С. 5-11.

16. SYNTHESIS, PHYSICAL and chemical PROPERTIES of SOME Derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-THIODIAZINE WITH RESIDUE OF FRAGMENTS OF FURAN/ Parchenko V.V., Panasenko O.I., Knysh E.G.// Intellectual Archive, Volume 1, Number 7, November 2012. С. 63-72.

Резюме. *Изучено противогрибковую активность новых S-производных 1,2,4-триазолов с остатками фторфенильных фрагментов на разных культурах грибов при разной концентрации веществ. По результатам исследования установлены некоторые закономерности влияния заместителей при разных функциональных группах синтезированных молекул на показатели противогрибковой активности.*

Summary. *Investigated the antifungal activity of the new S-derivatives of 1,2,4-triazoles with remnants fluorophenyl fragments on the different cultures of fungi at different concentrations of the substances. According to a study set some patterns influence of substituents at the different functional groups of the synthesized molecules on the performance of antifungal activity.*