

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2H-ПІРАНО[2,3-С]ПІРИДИНІВ НА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2H-ПІРАНО[2,3-С]ПІРИДИНУ НА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA* – У роботі наведено результати дослідження впливу похідних різних груп, а саме похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів на адгезивні властивості грибів роду *Candida*. Результати дослідження довели перевагу окремих похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів порівняно з існуючими протигрибковими засобами (“Ністатин” та “Флуконазол”) щодо впливу на адгезивні властивості грибів роду *Candida*. Відібрано ряд перспективних речовин з максимальною дією на адгезивні властивості грибів роду *Candida* з метою подальших досліджень у напрямку створення на їх основі нових ефективних протигрибкових засобів.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2H-ПІРАНО[2,3-С]ПІРИДИНА НА АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* – В работе приведены результаты исследования влияния производных различных групп 2H-пірано[2,3-с]піридина на адгезивные свойства грибов рода *Candida*. Результаты исследования доказали преимущество отдельных производных 2H-пірано[2,3-с]піридина по сравнению с существующими противогрибковыми средствами (“Нистатин” и “Флуконазол”) относительно влияния на адгезивные свойства грибов рода *Candida*. Отобрано ряд перспективных веществ с максимальным воздействием на адгезивные свойства грибов рода *Candida* с целью дальнейших исследований в направлении создания на их основе новых эффективных противогрибковых средств.

EFFECT OF DERIVATIVES 2H-PIRANO[2,3-С]PYRIDINE ON ADHESIVE PROPERTIES OF *CANDIDA SPP.* FUNGI – This paper gives the results of research on the impact of derivatives of different groups of 2H-pirano[2,3-c]pyridine in the adhesive properties of *Candida spp.* fungi. The results proved the superiority of certain derivatives of 2H-pirano[2,3-c]pyridine in comparison with existing antifungal means (“Nystatin” and “Fluconazole”) to influence the adhesive properties of *Candida spp.* fungi. A number of substances were selected with a maximum effect on the adhesive properties of *Candida spp.* fungi for further research towards building on the basis of new effective antifungal products.

Ключові слова: адгезивні властивості, гриби роду *Candida*, 2H-пірано[2,3-с]піридини.

Ключевые слова: адгезивные свойства, грибы рода *Candida*, 2H-пірано[2,3-с]піридини.

Key words: adhesive properties, *Candida spp.* fungi, 2H-pirano[2,3-c]pyridines.

ВСТУП Одним з актуальних і перспективних напрямків сучасно мікробіології є вивчення адгезивного процесу мікроорганізмів. Адгезія є негативним, але, безумовно, необхідним етапом інфекційного процесу. У процесі інфекційних уражень адгезія важлива не тільки для запуску патологічного процесу, але і для всіх наступних ушкоджень клітин макроорганізму і є важливим патогенетичним механізмом. Багатоклітинні організми в процесі еволюції виробили систему захисту, яка обмежує адгезію [4, 6].

Збудниками інфекцій часто є мікроби, які володіють достатньо вираженою адгезивністю. З іншого боку, від адгезії залежить склад, стабільність і захисні властивості мікрофлори організму. Адгезія відіграє вирішальну роль в життєдіяльності мікроорганізмів різних

екологічних ніш і є необхідною умовою колонізації організму хазяя на нормальною мікрофлорою. Адгезія і колонізація – пускові механізми інфекційного процесу. Природний спосіб життя більшості мікроорганізмів пов'язаний з їх закріпленням на субстратах, тому, щоб викликати хворобу, вірус, бактерія або найпростіші мають бути здатними прикріпитись до поверхні чутливих тканин організму хазяя на. Вчені намагаються довести значення адгезії у виникненні інфекційного процесу. Загальноприйнятим є те, що попередженню колонізації патогенними бактеріями є заміщення їх мікробами – антагоністами. Умовно-патогенним грибам роду *Candida*, як і багатьом патогенним грибам, притаманні фактори патогенності, які значною мірою пов'язані з адгезивними властивостями. Саме такі властивості зумовлюють зростання етіологічно ролі грибів роду *Candida* в розповсюдженні грибової інфекції [1, 3 – 5]. У зв'язку з цим актуальним завданням є пошук речовин, які б впливали на адгезивні властивості мікроорганізмів та на процес адгезії в цілому.

Зростання захворюваності на кандидоз і висока частота кандидоносійства у людей виявляє необхідність вивчення біологічних властивостей у грибів роду *Candida*, та їх адгезія на епітеліальних клітинах є першим і обов'язковим етапом розвитку кандидозу.

Метою роботи було дослідити вплив похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів на адгезивні властивості грибів роду *Candida*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження були похідні 2H-пірано[2,3-с]піридинів. В експерименті було використано 10 референтних тест-штамів грибів роду *Candida*, які були отримані з філії Національного музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України».

Адгезивні властивості вивчали згідно з методикою В.І. Бірліса [2]. Контрольні пробірки містили розчини розчинника ДМФА, фізіологічного розчину. Для достовірності результатів експерименту крім препаратів порівняння – субстанцій протигрибкових препаратів “Ністатин” і “Флуконазол” були також використані розчинник сполук ДМФА та фізіологічний розчин, які не вплинули на адгезивні властивості досліджених тест-штамів.

Ступінь адгезивності штамів грибів роду *Candida* оцінювали за показником адгезивності мікроорганізмів [2].

З метою дослідження впливу 2H-пірано[2,3-с]піридину на процес адгезії штамів грибів роду *Candida*, з кожної групи, що вивчається хімічних сполук були відібрані речовини, які проявили значну фунгістатичну та фунгіцидну активність. Для вивчення впливу на адгезивні властивості грибів роду *Candida* похідних 2H-пірано[2,3-с]піридину в якості тест-мікроорганізмів використовували референтні тест-штами грибів роду

Candida. Контрольні пробірки містили розчинник ДМФА, фізіологічний розчин, які не вплинули на адгезивні властивості досліджених штамів. Усі штами, які використані при дослідженні, були високоадгезивними (ІАМ $4,47 \pm 0,4 - 4,67 \pm 0,06$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ У проведених дослідженнях було визначено ступінь впливу 2H-пірано[2,3-с]піридин на адгезивність збудників грибкової інфекції. Високий ступінь впливу виявили сполуки групи похідних 2-N²-ариліміно-3-N¹-арилкарбоксамідо-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-5-іл)-метилацетатів (ІАМ 4,47-4,71 – 1,87-2,35 відповідно). Індекс адгезивності досліджених тест-штамів грибів роду *Candida* в результаті дії сполук даної групи, а саме сполук 3(1), 3(26), 3(27), 3(29), 3(30) вірогідно знижувся на 49,1-58,8 % ($p \leq 0,01$). В той же час у контролі відсоток зниження індексу адгезивності досліджених штамів був значно нижчим: у ністатину – 21-25 %, у флуконазолу – 21,5-28,7 % ($p \leq 0,05$). Під впливом речовин порівняння індекс адгезивності тест-штамів знизився до середнього рівня (ІАМ 4,47-4,71 – 3,36-3,55 відповідно). З цієї групи найбільш виражену адгезієінгібуючу активність проявили сполуки 3(1) та 3(26).

Під впливом похідних 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арикарбоксамідів (сполуки 1(1), 1(3), 1(22), 1(24), 1(21)), адгезивні властивості штамів *C.pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33, *C.parapsilosis* ВКПГУ 488/10, *C.kefyr* 85/2, *C.famata* 18/2 вірогідно ($p \leq 0,01$) знизились на 56,2-59,3 %, щодо інших штамів, що досліджувались, ІАМ сполуками цієї групи знизився на 40,2-51,1 %. В той же час під впливом ністатину ІАМ штамів знизився на 21,0-25,1 %, флуконазолу – на 21,0-28,7 % порівняно з вихідними показниками. В результаті дії сполук даної групи тест-штами *C.pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33, *C.parapsilosis* ВКПГУ 488/10, *C.kefyr* 85/2, *C.famata* 18/2, *C.albicans* АТСС 885-623 стали низькоадгезивними, а штами *C.famata* 40 б/з, *C.rugosa* (Скляр-2/1), *C.catenulata* (Скляр-27), *C.albicans* (Скляр-20) – середньоадгезивними. При дослідженні групи похідних 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арикарбоксамідів найбільш активно інгібували процес адгезії сполуки 1(3) та 1(9).

Значно інгібували адгезивну активність *C.pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33 та *C.parapsilosis* ВКПГУ 488/10, за винятком сполуки 2(28), всі похідні 2-N²-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N¹-арикарбоксамідів, що вивчалися, а адгезивну активність *C.kefyr* 85/2, *C.famata* 40 б/з – всі речовини даної групи ($p ? 0,01$). Щодо музейного тест-штаму *C.albicans* АТСС 885-623, у ході дослідження усі сполуки даної групи проявили високу інгібуючу дію, ІАМ знизився на 56,7-59 % порівняно з вихідними даними ($p ? 0,01$), що значно більше, ніж у контролі (ністатин – на 24,9 %, флуконазол – на 28,7 %). Щодо штаму *C.rugosa* (Скляр-2/1), то майже всі сполуки, що вивчали, проявили помірну інгібуючу адгезивну активність співвідносно з контролем, за винятком сполуки 2(26), яка виявила високу адгезієінгібуючу активність. Щодо інших штамів грибів роду *Candida*, то половина сполук даної групи продемонструвала ви-

соку адгезієінгібуючу активність, а інша половина – середню. Найбільш активними сполуками були 2(26) та 2(19).

Всі вивчені похідні 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамідів, за винятком речовини 4(11), проявили високу інгібуючу активність щодо штаму *C.pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33 (50,6-58 %) порівняно з вихідними показниками. Сполука 4(11) виявила помірну інгібуючу активність на адгезивні властивості цього штаму співвідносно з контролем. Сполуки 4(2), 4(8), 4(9) значно знижували адгезивні властивості штамів *C.parapsilosis* ВКПГУ 488/10 та *C.famata* 40 б/з (на 53,1 - 58,2 %) порівняно з вихідними рівнями ($p ? 0,01$). Інші сполуки даної групи продемонстрували помірну інгібуючу активність, аналогічну контрольним показникам. Такою ж мірою похідні 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамідів здійснювали інгібіцію адгезії штаму *C.albicans* АТСС 885-623. Високоінгібуючу активність проявили сполуки 4(8), 4(9), 4(12), знижуючи адгезивні властивості даного штаму на 52,5-58 % порівняно з вихідними показниками. Інші представники цієї групи інгібували адгезію *C.albicans* АТСС 885-623 помірно, що не відрізняло їх від контролю. Найактивнішою сполукою в групі похідних 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамідів стала сполука 4(2), яка значно знижувала адгезивні властивості 50 % досліджуваних штамів грибів роду *Candida*, в інших 50 % – помірно.

Деяко нижчу активність щодо адгезивних властивостей вивчених штамів грибів роду *Candida* здійснювали похідні 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-тіоамідів та особливо 5-гідроксиметил-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів. Взагалі представники групи 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-тіоамідів здійснювали помірне зниження адгезивної активності досліджених тест-штамів. Лише відносно штаму *C.pseudotropicalis* ВКПГУ 601/33 спостерігалась висока інгібуюча активність цієї групи: речовини 6(2), 6(3), 6(8) знижували адгезивні властивості даного штаму на 54,4-56,8 % порівняно з вихідним показником та перевищували контрольний рівень. Серед хімічних сполук похідних 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-тіоамідів слід виділити сполуку 6(8), яка значно знижувала адгезивні властивості 60 % досліджених тест-штамів грибів роду *Candida*.

Мінімальний вплив на процес адгезії здійснювали представники похідних 5-гідроксиметил-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів. Сполуки даної групи знижували адгезивні властивості грибів роду *Candida* помірно, але, в той же час, вони були співвідносні з контрольними показниками. Лише у тест-штаму *C.albicans* (Скляр-20) більшість досліджених похідних цієї групи знизила індекс адгезивності до низьких цифр (на 48,9-52,8 % порівняно з вихідним рівнем). В той же час, серед представників даної групи, що вивчають не вдалося визначити хімічно сполуки, яка була б найактивнішою щодо процесу адгезії.

Таким чином, доведено, що серед досліджених груп похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів найбільш ак-

тивно на процес адгезії впливали похідні 2- N^2 -ариліміно-3- N^1 -арилкарбоксамідо-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-5-іл)-метилацетатів, 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-3- N -арикарбоксамідів та 2- N^2 -ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-3- N^1 -арикарбоксамідів. За широтою ді особливо слід визначити похідні 2- N^2 -ариліміно-3- N^1 -арилкарбоксамідо-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-5-іл)-метилацетатів, які на 100 % випадків значно інгібували адгезивні властивості всіх досліджених тест-штамів грибів роду *Candida*. Похідні 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-3- N -арикарбоксамідів та 2- N^2 -ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2 H -пірано[2,3-с]піридин-3- N^1 -арикарбоксамідів здійснювали інгібіцію адгезивних властивостей понад 60 % досліджених тест-штамів. Серед досліджених хімічних сполук за здатністю до індексу адгезії майже у кожній групі можна виділити певні сполуки з максимальною дією. Було виділено сполуки 3(1), 3(26), 2(26), 2(19), 1(3), 1(22), 6(8) та 4(2), які позитивно впливають на ступінь адгезивності штамів грибів роду *Candida*, і таким чином, здатні модифікувати фактори патогенності.

ВИСНОВКИ Результати дослідження показали перевагу окремих похідних 2 H -пірано[2,3-с]піридинів порівняно з існуючими протигрибковими засобами ("Ністатин" та "Флуконазол") щодо впливу на адгезивні властивості грибів роду *Candida*. Встановлена здатність

до значно інгібіції адгезії у сполук 2 H -пірано[2,3-с]піридин груп і виявлено ряд перспективних речовин, які максимально знижують адгезивні властивості грибів роду *Candida*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бирюкова С.В. Адгезивный потенциал *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, выделенных из экссудатов воспалительных влунных желез под влиянием озонирования [Текст] / С.В. Бирюкова, Г.М. Большакова // Анализ Мечниковского Института. – № 2. – 2006. – С. 17-21.
2. Брилис В.И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов [Текст] / В.И. Брилис, Т.А. Брилис, Х.П. Ленцер, А.А. Ленцер // Лаб. Дело. – 1986. – № 2. – С. 210-212.
3. Крестецкая С.Л. Чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* к новым производным акридина и фенантридина [Текст] / С.Л. Крестецкая // Тез. конф. молодых ученых (ХМУ), Харьков, 23-25 декабря, 2002. – Х., 2002. – С.79.
4. Лебедева Н.Ю. Адгезивная активность стафилококков различных видов, выделенных из разных экологических ниш организма человека [Текст] // Весн. гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т.8, № 2. – С. 230-233.
5. Смирнов В.В. Адгезивні властивості бактерій роду *Bacillus* компонентів // Мікробіологічний журнал. – 1997. – Т. 59, № 6. – С. 36-43.
6. Towner K.J. Mechanisms of acquired resistance [Text] / K.J. Towner // Antimicrobial chemotherapy. 4th ed. / ed. In: Greenwood D. - Oxford, New York: Oxford University Press. – 2001. – P. 145-155.

Отримано 20.04.10