

Тези доповідей конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями»

ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ К НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 4Н-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3- d]ПИРИМИДИНА

Щербак О. Н., Андреева И. Д., Казмирчук В. В.
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И. И. Мечникова НАМН», г. Харьков

Цель. Изучение скорости формирования резистентности грибов родов *Candida* и *Aspergillus* к новым синтетическим конденсированным соединениям с пиримидиновым фрагментом.

Материалы и методы. Объект исследования – новые производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина. Проведено изучение производных из групп: N-арилацетамидов – соединения 1{125}, тионов – 2{133}, 4-алкилсульфанила – 3{136} и ацетамидов – 4{149}. Моделирование формирования резистентных вариантов патогенов к новым производным проведено на тест-штаммах грибов *C. albicans* ATCC 885-653, *C. rugosa* Скляр -2/1 и *A. niger* ATCC 704. Динамика развития устойчивости микроорганизмов к новым соединениям изучалась *in vitro* путем тридцатикратных пассажей тест-культур на питательных средах в присутствии суббактериостатических концентраций исследуемых веществ. В качестве контроля использованы субстанции гексетидина, флуконазола, кетоконазола и итраконазола. Критерием оценки была кратность возрастания исходных минимальных ингибирующих концентраций (МИК).

Результаты. Установлено, что устойчивость штаммов *C. albicans* ATCC 885-653, *C. rugosa* Скляр-2/1 и *A. niger* ATCC 704 к новым производным 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина формировалась в 2-4 раза медленнее, чем к препаратам сравнения, и не достигала высоких значений. Тридцатикратное культивирование тест-штаммов в присутствии новых соединений снизило чувствительность патогенов к соединению 1{125} в 4 раза, а к соединениям 2{133}, 3{136} и 4{149} – в 2 раза. В средах с противогрибковыми препаратами кетоконазолом и итраконазолом исходная МИК в отношении представителей рода *Candida* увеличилась в 8 раз, с флуконазолом – в 8-16 раз, с гексетидином – в 4 раза. Резистентность штамма *A. niger* ATCC 704 в присутствии гексетидина, кетоконазола и флуконазола возросла в 8 раз по сравнению с исходной МИК, а в результате воздействия итраконазола – в 4 раза.

Выводы. В результате тридцатикратного культивирования грибов родов *Candida* и *Aspergillus* на средах с возрастающими концентрациями производных 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина экспериментально доказано медленное формирование резистентности возбудителей микозов к новым синтетическим соединениям, что

свидетельствует о перспективности дальнейших исследований веществ данного химического ряда с целью создания на их основе новых лечебно-профилактических антифунгальных средств.

ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4Н-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3- d]ПИРИМИДИНА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ Андреева И. Д., Щербак О. Н., Казмирчук В. В., *Журавель И. А.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И. И. Мечникова НАМН», г. Харьков
*Национальный фармацевтический университет
МЗ Украины, г. Харьков

"Классическими" возбудителями нозокомиальных инфекций являются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. Наряду с известными патогенами, играющими ведущую роль в этиологии нозокомиальных инфекций, в этиологии нозокомиальных ангиогенных инфекций все большее значение приобретают *Candida* spp. Полирезистентность возбудителей внутрибольничных инфекций к антибактериальным препаратам является глобальной проблемой. В рамках "Глобальной стратегии по сдерживанию антимикробной резистентности", принятой ВОЗ в 2001 г., большая роль уделяется поддержке разработок новых антибиотиков, не имеющих структурного сходства с уже существующими. Перспективными в качестве источника потенциальных антибактериальных и противогрибковых средств являются производные конденсированных азотсодержащих гетероциклов, содержащих пиримидиновый фрагмент.

Цель исследования – изучение антибактериальной и противогрибковой активности новых соединений, относящихся к комбинаторным библиотекам на основе базовой структуры 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина.

Материалы и методы. Проведен первичный микробиологический скрининг 155 новых производных 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина, синтезированных и охарактеризованных на кафедре органической химии Национального фармацевтического университета МЗ Украины. Изучаемые вещества по химическому строению были условно разделены на четыре группы: N-арилацетамиды, тионы, 4-алкилсульфанилпроизводные и ацетамиды 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина. В зависимости от структуры заместителя соединениям были присвоены коды. Растворы исследуемых веществ готовились в концентрации 1000,0 мкг/мл, в качестве растворителя использовался диметилсульфоксид. В качестве препаратов сравнения использованы субстанции противомикробных средств триметоприма и гексетидина (производных пиримидина). Определение противомикробной и антиканцерогенной активности новых соединений проводили

Тези доповідей конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями»

стандартным методом последовательных серийных разведений в питательном бульоне с последующими дозированными высевами на агар Мюллер-Хинтона. При исследовании использовались эталонные тест-культуры микроорганизмов – основных возбудителей нозокомиальных инфекций: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *C. albicans* ATCC 885-653. Тестирование проводилось в объеме 1мл каждого разведения веществ с конечной концентрацией исследуемого микроорганизма 5×10^5 КОЕ/мл. Определялись минимальные ингибирующая и бактерицидная концентрации (МИК та МБцК).

Результаты исследования. В ходе первичного микробиологического скрининга 129-ти производных *N*-арилацетамидов 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина установлена высокая противомикробная активность соединений **1{4}**, **1{19}**, **1{20}**, **1{25}**, **1{30}**, **1{33}** в отношении *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и соединений **1{110}**, **1{112}**, **1{116}**, **1{117}**, **1{123}** – **1{128}** – в отношении *C. albicans* ATCC 885-653 (МИК и МБцК веществ - в диапазоне 15,6 – 31,25 мкг/мл, МИК и МБцК препаратов сравнения - 31,25 - 62,5 мкг/мл). Из 6-ти исследованных производных тионов наиболее активным было соединение **2{133}**, проявившее высокую противомикробную активность в отношении всех изученных референтных штаммов микроорганизмов (МИК в пределах 7,8 – 31,25 мкг/мл) и оказавшееся более активным по сравнению с контрольными препаратами (МИК в диапазоне 31,25 – 125,0 мкг/мл). Наибольшую чувствительность к производному тионов **2{133}** проявил штамм *C. albicans* ATCC 885-653 (МИК и МБцК вещества – 7,8 мкг/мл, МИК и МБцК препаратов сравнения 62,5 – 125,0 мкг/мл). Подобное действие было характерным и для 4-алкилсульфанилпроизводного **3{136}**, оказавшего наиболее активным среди остальных 11-ти исследованных веществ данной группы. Большинство изученных 4-алкилсульфанилпроизводных (более 80 %) проявили высокую активность в отношении *C. albicans* ATCC 885-653 (МИК и МБцК веществ в пределах 7,8 – 31,2 мкг/мл, МИК и МБцК препаратов сравнения - 62,5 – 125,0 мкг/мл). Замена арилацетамидного фрагмента в структуре веществ из группы ацетамидов на алкилацетамидный привела к значительному снижению противомикробного действия (МИК и МБцК веществ более 125,0 мкг/мл, МИК и МБцК препаратов сравнения 62,5 – 125,0 мкг/мл) , вместе с тем практически все производные ацетамидов проявили высокую антикандидозную активность (МИК и МБцК соединений в пределах 3,9 – 31,2 мкг/мл по сравнению с показателями контроля 62,5 – 125,0 мкг/мл).

Выводы. Результаты первичного микробиологического скрининга 155 новых веществ, относящихся к комбинаторным библиотекам на основе базовой структуры 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина, доказали перспективность дальней-

шего изучения свойств наиболее активных соединений с конечной целью создания на их основе эффективных антибактериальных и противогрибковых средств для профилактики и лечения нозокомиальных инфекций.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА СПІВСТАВЛЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДА- НИХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Гаврилюк А.О.

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Народження гепатології як клінічної дисципліни збігається у часі із введенням у клінічну практику пункційної біопсії печінки. Морфологічне дослідження біоптатів стало важливим діагностичним інструментом і дозволило верифікувати етіологію захворювання та визначати важкість ураження печінки. Оцінені при біопсії стадія фіброзу, некро-запальна активність у хворих на хронічні вірусні гепатити (ХВГ) сьогодні в значній мірі визначають терапевтичну тактику та прогноз у кожного конкретного пацієнта.

Не з'ясованим також залишається питання щодо оцінки важкості фіброзу печінки у пацієнтів з постійно нормальними рівнями трансаміназ, які складають вагому частку хворих на ХВГ.

Мета дослідження. Вивчення зв'язку між клініко-біохімічними показниками важкості ХВГ та морфологічними ознаками фіброзу печінки.

Матеріали і методи. Було обстежено 255 хворих на ХГВ В, С та В+С, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у гепатологічному центрі Запорізької області та Вінницькому міському гепатологічному центрі. Усім хворим була проведена черезшкірна трепанобіопсія печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів та визначенням індексу гістологічної активності та стадії фіброзу печінки [Knodell, 1981; Ishak, 1995; Bedossa, 2006]. Активність трансаміназ та вміст альбумінів сироватки крові визначали загально прийнятими фотометричними методами, вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), гіалуринової кислоти, трансформуючого фактора росту β -1 (ТФР- β 1) - імуноферментним методом з використанням тест-систем ВСМ Diagnostics. Статистичну обробку даних проводили в «MS Excel XP»

Обговорення. Результати наших досліджень показали, що ступінь віремії, активність АЛТ та вміст прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α в сироватці крові не корелюють із важкістю фіброзу печінки у хворих на ХВГ, і у 40% пацієнтів з постійно нормальними рівнями трансаміназ при біопсії

Тези доповідей конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями»

виявляється виразний фіброз печінки. Показники синтетичної функції печінки - вміст альбумінів в сироватці крові та протромбіновий індекс, а також вміст тромбоцитів в крові обернено корелюють із важкістю фіброзу печінки ($r=-0,37$, $-0,36$ та $-0,41$, відповідно). Найбільшу залежність від стадії фіброзу печінки виявляє вміст складника позаклітинного матриксу печінки гіалуринової кислоти та вміст фіброгенного цитокіну ТФР- $\beta 1$ в сироватці крові ($r=0,49$ та $0,62$, відповідно).

Перспективним напрямком подальших досліджень є, з одного боку, пошук нових неінвазивних методів оцінки важкості фіброзу печінки у хворих на ХВГ та проведення довгострокових досліджень їх валідності, з іншого боку, створення нових підходів до аналізу біоптатів та визначення основних напрямків прогресування хронічних гепатитів, що дозволить в майбутньому оптимізувати існуючі підходи до прогнозування перебігу захворювання.

Література

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – ГЭОТАР: Медицина, 1999. – 864 с.
2. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. / P. Halfon, M. Bourlière, G. Pénaranda [et al.] // *Comp Hepatol.* – 2005. – № 4. – P. 6 - 12.
3. Bedossa P. Liver biopsy: the best, not the gold standard / P. Bedossa, F Carrat // *J Hepatol.* – 2009. – Vol 50. – P. 1–3.
4. Bedossa P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa., T. Poynard // *Hepatol.* – 1996. – № 24. – P. 289–293.
5. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatol.* – 1981. – №1. – P.431–435.
6. Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S L Friedman // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1655–1669.
7. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista., L. Bianchi. [et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – № 22. – P. 696–699.
8. Moreno M. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis / M. Moreno, R. Bataller // *Clin. Liver. Dis.* – 2008. – Vol. 12 (4). – P. 825–852.
9. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis / F. Oberti, E. Valsesia, C. Pilette [et al.] // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 113. – P. 1609 – 1616.
10. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis / V. Croquet, E. Vuillemin, C. Ternisien [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – № 14. – P. 1133–1141.
11. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBsAg-negative chronic hepatitis B / G. Montazeri, A. Estakhri, M. Mohamadnejad [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2005. – №5. – P. 32.
12. Sporea I. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases / I. Sporea, A. Popescu, R. Sirlu // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – № 14 (21). – P. 3396–3402.
13. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease / N. Afdhal, J. McHutchison, R. Brown [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – № 48(6). – P.1000–1007.

СТВОРЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНО-ПОШУКОВОЇ МОДЕЛІ ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ДЕСКРИПТОРІВ MESH BROWSER

Славіна Н.Г.

ДУ «Науково-дослідний протичумний інститут ім.І.І.Мечникова», м.Одеса

При проведенні інформаційного Інтернет-пошуку за допомогою довільних ключових слів, навіть в спеціалізованих бібліографічно-реферативних базах даних, ніколи не можеш бути впевненим, що не залишилися поза увагою важливі для дослідника наукові публікації. Особливо це стосується дуже розгалуженої тематичної структури і великих динамічно зростаючих обсягів публікацій такої предметної сфери, як, наприклад ВІЛ-інфекція. *Мета дослідження.* Розробити тактику підвищення ефективності інформаційного пошуку у спеціалізованій бібліографічно-реферативній базі даних Medline. *Методи дослідження.* Бібліометричний та аналітичний. Для оптимізації пошукового запиту важливе значення має конструювання формули запиту таким чином, щоби обмежити надлишкову кількість виданих для перегляду документів рамками формули. *Результати.* Важливим інструментом для підвищення релевантності видачі затребуваної інформації і перевагою БД Medline, є наявність словника контрольованих термінів/дескрипторів MeSH (Medical Subject Headings). Кожний документ, що потрапляє до БД Medline окреслюється набором дескрипторів із цього словника. «Дерево» дескрипторної системи “MeSH tree” складається із головних «розділів» (Headings) та множини «підрозділів» (subheadings) 2-, 3-, 4-, і т.п рівней. Вхід до MeSH Browser здійснюється через сторінку сайту PubMed (<http://www.nlm.nih.gov>). Ми пропонуємо тактику, яка може допомогти скоротити час і підвищити результативність пошуку через моделювання інформаційно-пошукового об'єкту за напрямком дослідження. Вона складається із декількох етапів: 1. Складають ієрархічний рубрикатор довільних ключових слів, що характеризують тему пошуку. Ключові слова перекладають на англійську мову з дотриманням семантики англомовних періодичних видань; 2. Через пошукове вікно браузера

Тези доповідей конференції «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями»

MeSH виконують пошук ключового слова на відповідність аналогічного дескриптора. Кожний дескриптор/термін тезауруса, забезпечений детальною характеристикою і наводиться у спеціальній таблиці – MeSH Table Translate: Scope (сфера призначення), History (рік появи та змін терміну); Allowable Qualifiers (дозволені визначники); 3. Для кожного дескриптору обов'язково визначають allowable qualifier, що вказує на аспект пошуку (EP – epidemiology, PC – prevention & control, TD – тренд, тощо). 4. Відбирають дескриптори (розділи і підрозділи різних рівней ієрархії) та зазначають зв'язки між ними, створюючи інформаційно-пошукову модель конкретної предметної сфери. 5. Складають формули пошукових запитів; кожен запит має включати один або декілька дескрипторів, обов'язково аспекти визначники. Всі поняття пов'язують між собою за певними синтаксичними правилами пошукового апарату PubMed (<http://nlm.gov/training/resources/meshtri.pdf>). 6. Вивчають динаміку документальних потоків. Здійснюють статистичну обробку даних. 7. Відображують графічно отримані дані, аналізують та надають інтерпретацію динаміки інформаційних процесів. *Висновки.* Моделювання інформаційно-пошукового об'єкту значно підвищує результативність пошуку через обмеження рівня «інформаційного шуму», крім того, спрощує проведення аналітичних досліджень, визначення трендів різних інформаційних потоків, виявлення новітніх напрямів наукових досліджень.