

но досвід (експериментальний і клінічний) ефективної і безпечної фармакокорекції (нефропатологічних станів) з урахуванням часу доби і сезонів року.

**Ключові слова:** біоритми, десинхронози, хронофармакологія, нефрологія.

## CHRONOBIOLOGICAL, CHRONOPATHOLOGICAL AND CHRONOPHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS IN NEPHROLOGY

*S.M. Drogoz, A.V. Kononenko, M.P. Timofeyev, S.M. Dmitriyenko*

**Abstract.** The paper deals with the chronobiological specific characteristics of uropoiesis and their pathological disorders. Knowledge of these data is the basis for efficacy and safety of pharmacotherapy of the renal disease. The paper presents the experience (experimental and clinical) of effective and safe pharmacocorrections (nephropathological conditions) with due regard for the time of the circadian period and season of the year.

**Key words:** biorhythms, desynchronization, chronopharmacology, nephrology.

National University of Pharmacy (Khar'kov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 108-110

Надійшла до редакції 14.08.2012 року

© С.М. Дрогозов, А.В. Кононенко, М.П. Тимофеев, С.В. Дмитриенко, 2012

УДК 547.853.3

*А.В. Дубищев<sup>1</sup>, А.А. Осипова<sup>1</sup>, А.О. Осипов<sup>2</sup>*

## ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Россия

<sup>2</sup> Самарский государственный университет, Россия

**Резюме.** Для исследования на антимикробную активность предлагается ряд вновь синтезированных соединений, производных тетрагидропиримидина. Показано, что некоторые из соединений являются перспе-

ктивными в связи с проявлением активности в отношении *S. aureus*.

**Ключевые слова:** тетрагидропиримидин, антимикробная активность, скрининг.

**Введение.** В последние годы производные 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидина привлекают значительное внимание. Прежде всего, это связано с их высокой и разнообразной биологической активностью. Так, среди эфиров и амидов 2-оксо- и 2-имино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот обнаружены эффективные модуляторы кальциевых каналов, что позволяет использовать их для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, сердечная аритмия и стенокардия [6]. Кроме этого указанные соединения проявляют противобактериальную активность [2], что может быть продемонстрировано на примере пипемидовой кислоты, хинолона, обширно применяющегося при лечении инфекций мочевыводящих путей.

Таким образом, синтез ранее неизвестных производных 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидина, в том числе содержащих дополнительные фармакофорные группы (например, сложноэфирные, амидные, нитрогруппа), с целью поиска среди них биологически активных препаратов весьма перспективен.

**Цель исследования.** Направленный синтез структур, сходных по строению с пипемидовой кислотой и скрининг их антимикробной активности.

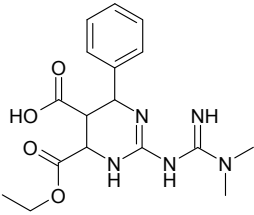
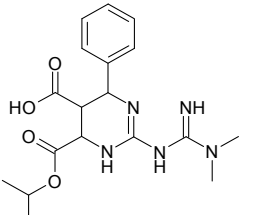
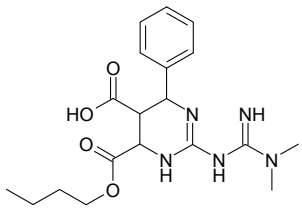
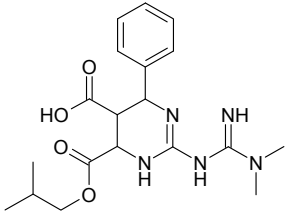
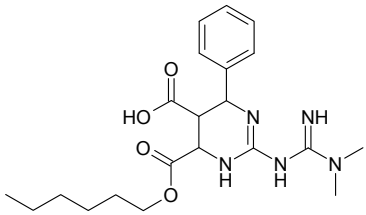
**Материал и методы.** В работе использовались синтезированные авторами по собственной методике соединения, производные тетрагидропиримидина. *Физико-химические методы.* Использовался ряд стандартных физико-химических методов для определения чистоты и подлинности синтезированных соединений [3-5]. *Математические методы.* Прогнозирование биологической активности новых соединений проведено с помощью программы *PASS Professional*. *Микробиологические методы.* Метод двойных серийных разведений на жидких питательных средах согласно методическим указаниям [1], в качестве тестовых культур использовались музейные штаммы *ATCC (American Typical Culture Collection)* и клинические штаммы — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показаны и обоснованы механизмы образования

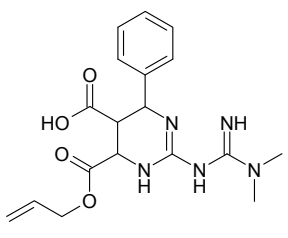
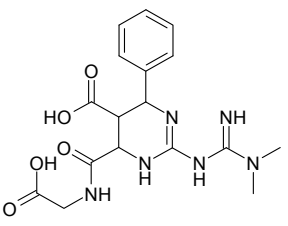
© А.В. Дубищев, А.А. Осипова, А.О. Осипов, 2012

Таблица

Антимикробная активность синтезированных соединений *in vitro*

№ п/п	Структурная формула	Микроорганизм	МПК мкг/мл
1	2	3	4
I	 <p>2-(<i>N'</i>,<i>N''</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-этиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	2
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans.</i>	125
II	 <p>2-(<i>N'</i>,<i>N''</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-изопропиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	125
III	 <p>2-(<i>N'</i>,<i>N''</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-бутиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans.</i>	60
IV	 <p>2-(<i>N'</i>,<i>N''</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-изобутиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	4
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	125
V	 <p>2-(<i>N'</i>,<i>N''</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-гексиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	500
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	500

## Продолжение таблицы

VI	 <p>2-(N',N''-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-аллиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	500
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps.aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	250
VII	 <p>6-(карбоксиметилкарбомойл)-2-(N',N''-диметилгуанидино)-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps.aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	60

Примечание. МПК — минимальная противомикробная концентрация

ключевого интермедиата и конечных продуктов, обосновано образование конформеров.

По оценке PASS Professional вероятность проявления антимикробной активности составила 40 %, что позволило рекомендовать соединения к её поиску. В результате изучения антимикробной активности к соединениям, установлено, что большинство из них не проявляют активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. У соединений Va, Vd наблюдалась высокая активность в отношении *S. aureus*, у соединения Vc в отношении грибов рода *Candida*. В отношении грибов рода *Candida* исследуемые вещества оказали умеренное действие. Увеличение радикала (гексил) вызывает снижение активности к *S. aureus*. К веществам, показавшим наивысшую активность, не было выявлено формирования резистентности у исследуемых культур при пассаже в течение четырех недель.

#### Выводы

1. Для полученных соединений проведено прогнозирование возможных видов биологической активности в программе *PASS Professional 2007*, оценено соответствие правилу Липинского.

2. Установлено, что соединения пригодны для дальнейшего изучения их биологической активности в связи с высокой вероятностью ее проявления, низкой вероятностью проявления токсических эффектов и высоким структурным сходством с лекарственными веществами.

3. Проведено испытание антимикробной и противогрибковой активности новых соединений, в результате которого установлено, что данные структуры могут быть перспективными для дальнейшего изучения антистафилококковой и

противогрибковой активности с модификацией активных фармакофоров.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Планируется провести модификацию соединений в соответствии с полученными результатами с целью расширения спектра активности, введение нитро- и фтор-заместителей в различные положения, определение антимикробной активности *in vitro* синтезированных вновь соединений.

#### Литература

1. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Утверждены и введены в действие главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 04.03.2004г.
2. Sharma P. Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential antimicrobial agents / P. Sharma, N. Rane, V.K. Gurram // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 16. – P. 4185-4190.
3. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy [et al.] // *Adv Drug Del Rev.* – 2001. – Vol. 46. – P. 3-26.
4. Spectral Database for Organic Compounds SDBS [Online]. URL: [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi).
5. Castillo A.M. Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems / A.M. Castillo, L. Patiny, J. Wist // *J. of Magnetic Resonance.* – 2011. – Vol. 209, № 2. – P. 123-130.
6. Li J.J. *Contemporary drug synthesis* / J.J. Li // John Wiley & Sons, 2004. – 238 p.

**ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИНІВ З АНТИМІКРОБНИМИ  
ВЛАСТИВОСТЯМИ***А.В. Дубіщев, А.А. Осипова, А.О. Осипов*

**Резюме.** Для дослідження на антимікробну активність пропонується ряд новосинтезованих сполук, похідних тетрагідропіримідину. Показано, що деякі зі сполук є перспективними у зв'язку з проявом активності стосовно *S. aureus*.

**Ключові слова:** тетрагідропіримідин, антимікробна активність, скринінг.

**A SEARCH FOR PERSPECTIVE TETRAHYDROPYRIMIDINES WITH THE  
ANTIMICROBIAL PROPERTIES***A.V. Dubischev, A.A. Osipova, A.O. Osipov*

**Abstract.** A series of new synthetic compounds, derivatives of tetrahydropyrimidine, are proposed for an antimicrobial activity research. It is shown that some of the compounds are perspective in connection with a manifestation of activity in relation to *S. aureus*.

**Key words:** tetrahydropyrimidine, antimicrobial activity, screening.

State Medical University (Samara, Russian Federation),  
State University (Samara, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 110-113

Надійшла до редакції 09.09.2012 року

---

© А.В. Дубіщев, А.А. Осипова, А.О. Осипов, 2012

УДК 616.61-002.3-003.7-036.12+616-002-002-02

*В.Н. Ельський, С.Н. Шамраев, А.Г. Кривобок, С.А. Сохин***ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ  
КАЛЬКУЛЕЗНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ТИПА ВОСПАЛЕНИЯ В ПОЧКАХ**

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

---

**Резюме.** С целью уточнения этиологической структуры возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита у больных с серозным и гнойным воспалительным процессом в почках проанализированы 243 случая хронического пиелонефрита и МКБ. Выделены три группы пациентов с серозным, гнойным воспалительным процессом в почках, но без клиники бактериального шока, гнойным воспалительным процессом в почках и с клиникой тяжелого сепсиса и бактериального шока. Установлено, что для обструктивного пиелонефрита, вызванного мочекаменной болезнью, характерна дина-

мическая структура возбудителей. Серозное и гнойное воспаление почечной ткани могут вызывать разные возбудители, но наиболее частым из них является кишечная палочка. С тяжестью воспалительного процесса и почечной деструкции характер возбудителей меняется. Наиболее тяжело протекает воспаление, вызванное синегнойной палочкой. Для мочевой флоры больных пиелонефритом характерна высокая резистентность к часто используемым антибактериальным препаратам.

**Ключевые слова:** инфекция, пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

---

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) среди всех заболеваний почек занимает второе место, она в 95 % случаев сочетается с пиелонефритом [1, 3]. Оба эти заболевания наблюдаются в любом возрасте, но наиболее часто в трудоспособном возрасте [2, 3]. Частые обострения и прогрессирование нефропатий ведут к развитию сепсиса, бактериального шока и почечной недостаточности, и это подчеркивает социальную значимость проблемы [1-4]. Определение типов возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам при калькулезном пиелонефрите имеет важное значение для выбора оптима-

льной антибиотикотерапии и улучшения исхода нефропатий и качества жизни пациентов.

**Цель исследования.** Уточнение этиологической структуры возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита у больных с серозным и гнойным воспалительным процессом в почках.

**Материал и методы.** Проанализированы 243 случая хронического пиелонефрита и МКБ у больных, у которых в моче был выявлен один тип возбудителя. Все больные проходили лечение в клинике урологии Донецкого национального медицинского университета за последние 6 лет. Мужчин было 84 % (204), женщин 16 % (39). В

---

© В.Н. Ельський, С.Н. Шамраев, А.Г. Кривобок, С.А. Сохин, 2012