

5. Просветов Р.С. Некоторые особенности стоматологических заболеваний у студентов РУДН / Просветов Р. С., Торшин В.И. Морозов В.С. // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI Веке». – 2009. – № 8 (Т.11). – С. 341.

6. Орехова Л. Ю. Основы профессиональной гигиены полости рта: метод. указания / Орехова Л. Ю. [и др.] – СПб.: СПбГМУ, 2004. – 56 с.

**Мельник А.Ю., Васечко О.О.**

*студенти,*

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
ННЦ «Інститут біології та медицини»*

### **ВПЛИВ АНТИМІКОТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ФОРМУВАННЯ ГІФ У ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA***

Згідно з даними ВООЗ, за останні десятиліття захворюваність на мікози в світі зросла більш ніж у 2 рази і має тенденцію до подальшого росту. Серед мікотичних інфекцій кандидоз займає одне з провідних місць як серед позалікарняних, та нозокоміальних інфекцій [1, с. 55]. Значне зростання захворюваності на кандидоз обумовлене, перш за все, тим, що ця інфекція є опортуністичною і зазвичай вражає хворих з імунодефіцитними станами, ендокринопатією, патологією шлунково-кишкового тракту і вторинним авітамінозом. Його пов'язують також з імунодефіцитом, викликаним хіміотерапією онкологічних захворювань, трансплантацією органів та тканин, широким використанням антибіотиків тощо [2, с. 2].

Одним із основних збудників кандидозу є *Candida albicans* [3, с. 22]. Особливістю цих грибів є здатність до трансформації в міцеліальну форму, що забезпечує цим мікроорганізмам інвазію в тканини макроорганізму. Інвазія грибів в тканинні структури здійснюється завдяки механічним та ферментним факторам і супроводжується утворенням ростових трубочок [4, с. 3; 5].

Вплив антифунгальних засобів на морфологічні зміни *C. albicans* залежить від різних факторів, зокрема параметрів росту культури, середовища та концентрації препаратів. Так, за літературними даними інгібування утворення ростових трубочок азоловими препаратами спостерігалось тільки при дії у дозах, що перевищували 100 мкг/мл [6, с. 3306–3307]. Тому, при розробці нових антифунгальних лікарських засобів в межах доклінічних досліджень є доцільним визначати вплив перспективних сполук на формування ростових трубочок у збудників. Перспективними для створення антифунгальних препаратів є похідні арилаліфатичних аміноспиртів, оскільки вони проявляють широкий спектр антимікробної дії [7, с. 59–60].

Метою роботи було встановити вплив нового похідного арилаліфатичних аміноспиртів сполуки КВМ-294 на формування ростових трубочок грибами роду *Candida* у порівнянні з офіційними антимікотиками.

Дослідження проведені з використанням тест-штамів дріжджоподібних грибів *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*. В роботі використаний флуконазол – резистентний штам *C. albicans*.

Антифунгальну активність сполуки КВМ-294, екзодерилу та флуконазолу оцінювали за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), яку визначали методом серійних розведень в середовищі Сабуру.

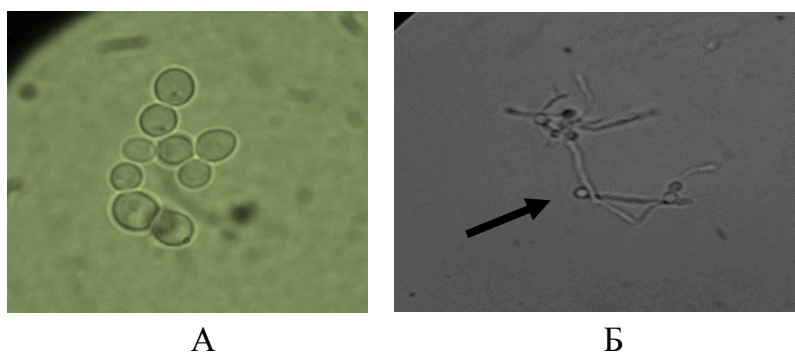
Вплив сполуки КВМ-294 та препаратів порівняння на утворення ростових трубочок вивчали за методом Larone [8, с. 16–18]. Експерименти проведені з використанням рідкого та щільного поживного середовища Сабуру.

В експериментах використані 1-добові культури, які вирощували на щільному поживному середовищі Сабуро. Густину інокуляту визначали спектрофотометрично на КФК-2 при 540 нм. Посівна доза становила  $10^6$  грибних елементів на 1,0 мл поживного середовища. Концентрація сполуки КВМ-294 становила 14,0 мкг/мл (1,0 МІК), екзодерилу – 500 мкг/мл, та флуконазолу – 50,0 мкг/мл. У середовище, яке містило 20 % кінської сироватки (gibco® by life technologies™), додавали культури грибів, після цього досліджуваний матеріал інкубували протягом 2,5 год в термостаті при 37° С, оскільки в цей час бластоспори формують ростові трубочки та утворюють гіфи [8, с. 97–100]. Після закінчення терміну інкубації готували препарат «роздавлена крапля» та мікроскопіювали при збільшенні  $\times 1000$ .

Робота виконана на базі ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (лабораторія фармакології протимікробних засобів, керівник – д.мед.н. Вринчану Н.О).

Отримані дані щодо впливу сполуки КВМ-294 та антимікотиків на утворення ростових трубочок наведено на рис. 1 та рис. 2.

Як свідчать дані рис. 1 А, в негативному контролі інтактні тест-культури *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ростові трубочки не утворювали. У позитивному контролі (тест-штам *C. albicans*) ростові трубочки формуються без дефектів (рис. 1 Б).

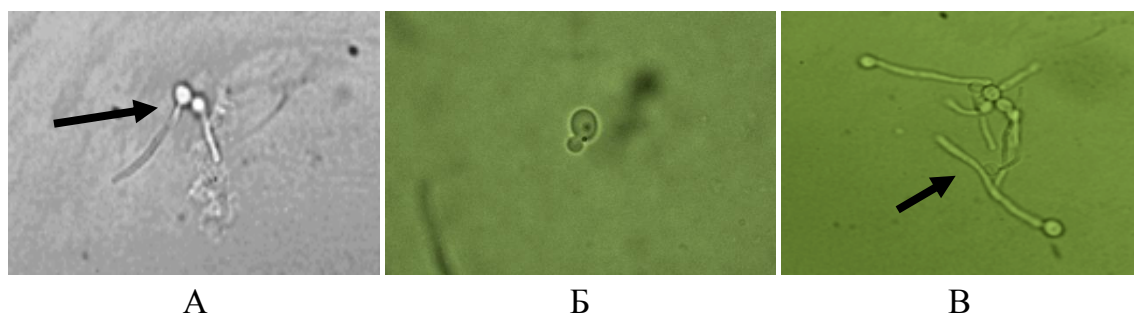


**Рис. 1. Інтактні клітини грибів *Candida***

Примітки: негативний контроль *C. glabrata* (А), позитивний – *C. albicans* (Б); «↑» – ростова трубочка

Джерело: розроблено авторами

Вплив похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-294 та антимікотиків на процес формування ростових трубочок та морфологію клітин *C. albicans* відображено на рис. 2.



**Рис. 2. Формування ростових трубочок *C. albicans* у присутності сполуки КВМ-294 (А), екзодерилу (Б), флуконазолу (В)**

Примітка: «↑» – ростова трубочка.

Джерело: розроблено авторами

Проведені дослідження показали, що при дії на клітини *C. albicans* сполуки КВМ-294 спостерігається порушення формування ростових трубочок, вже при концентрації 1,0 МІК вони були деформовані, укороченої довжини (рис. 2 А). У полі зору виявлене значне зменшення кількості клітин грибів.

Експериментально встановлено, що при дії екзодерилу (рис. 2 Б), відмічається істотне зменшення кількості клітин грибів та порушення формування ростових трубочок. Можливо це зумовлено накопиченням сквалену, проміжного продукту при синтезі ергостеролу, та його токсичного впливу на клітини *C. albicans*.

Представник класу азолів – флуконазол у концентрації 50 мкг/мл не впливає на процес формування ростових трубочок (рис. 2 В).

Отримані дані свідчать, що ростові трубочки, як фактор патогенності, притаманні не всім представникам дріжджоподібних грибів. Найпоширенішим видом, що здатен їх формувати є *C. albicans*.

Таким чином, проведені експерименти показали, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-294 впливає на процес формування ростових трубочок *C. albicans*. Оскільки їх утворення є одним із факторів патогенності дріжджоподібних грибів, то можна припустити про здатність сполуки КВМ-294 вибірково знижувати вірулентність цих мікроорганізмів.

#### Список використаних джерел:

1. Руденко А.В. Влияние антимикотиков на биологические свойства грибов *Candida* / А.В. Руденко, С.А. Залиток // Успехи медицинской микологии. – 2013. – Т. 3. – С. 55–56.
2. Мороз А.Ф. Грибы рода *Candida* (Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам): методические рекомендации / А.Ф. Мороз, И.М. Сеченова. – Москва, 2009. – 56 с.
3. Рибалкін М.В. Розробка складу та технології виробництва імунобіологічного розчину «Кандидоцид» для попередження та лікування кандидозної інфекції / М.В. Рибалкін // Фармаком. – 2014. – № 3. – С. 22–27.
4. Капустина О. А. Факторы патогенности грибов рода *Candida* и возможность их регуляции эфирными маслами / О. А. Капустина, О.Л. Карташова // БОНЦ УрО РАН. – 2013. – № 1. – С. 1–10.
5. Зеленова Е.Г. Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Т.В. Махрова// Медикум. – 2002. – № 1. [Електронний ресурс] / Режим доступу : <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/1/16.php>.
6. Brayman T. G. Sensitive assay for antifungal activity of glucan synthase inhibitors that uses germ tube formation in *Candida albicans* as an end point / T. G. Brayman, J W. Wilks // Antimicrob Agents Chemother. – 2003. – № 47 (10). – P. 3305–3310.
7. Суворова З.С. Синтез, антибактеріальна та протигрибкова активність четвертинних солей 1- [- (1,1,3,3-тетраметилбутил) феноксид]-3-діалкіламіно-2 пропанолу / З.С. Суворова, М.Л. Дронова, О.А. Смертенко, Ю.В. Короткий // «Фармацевтичний журнал». – 2015. – № 1 – С. 56–61.
8. Изенбаев Н.Б. Роль грибов рода кандиды при стоматологических заболеваниях / автореферат – 1995. – С 29.
9. Influence ofazole compounds on adhesion, germ tube formation and virulence of *C. albicans* in cell cultures and infected animals / [K. D. Bremm, J. Hawkins, M. Plempel et al.]; edited by Tumbay [et al.]. – New York: Plenum press, 1991. – P. 97–100.