

**Суворова З.С.**

*молодший науковий співробітник,  
Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ АНТИФУНГАЛЬНОЇ ДІЇ ПОХІДНОГО АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ – СПОЛУКИ КВМ-176**

Протягом останніх десятиліть час інфекційні хвороби займають провідне місце серед загальної захворюваності населення. Кількість патологій інфекційного генезу не тільки не зменшується, але й має тенденцію до збільшення. За даними ВООЗ летальність від інфекційних хвороб складає понад 1 млн. випадків, значний рівень смертності відмічається як серед дорослого населення, так і серед дітей [1].

В сучасних умовах для боротьби з інфекційними захворюваннями бактеріальної, вірусної та грибової етіології використовується більше 30 груп антимікробних засобів (понад 200 препаратів).

Проте не зважаючи на достатню кількість препаратів антимікробної дії, проблема профілактики та лікування захворювань, викликаних мікроорганізмами, в повній мірі не вирішена. Зростання кількості інфекційних патологій, обумовлених резистентними штамми збудників, мікст-інфекцій, наявність побічних ефектів значною мірою обмежують застосування антибіотиків та свідчать про необхідність розробки та впровадження в клінічну практику нових безпечних та ефективних препаратів.

В цьому плані перспективними є похідні арилаліфатичних аміноспиртів. Представники цієї групи сполук виявляють широкий спектр фармакологічної активності, зокрема і антимікробну дію [2].

Мета роботи – встановити спектр антифунгальної активності сполуки похідного арилаліфатичних аміноспиртів (шифр КВМ-176).

Чутливість грибів до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-176 визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [3].

Похідне арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-176 синтезоване в Інституті органічної хімії НАН України к. фарм. н. Ю.В. Коротким.

Для встановлення спектру антифунгальної активності сполуки КВМ-176 були використані наступні тест-штами мікроорганізмів: *Candida albicans* NCTC 885/663, *C. parapsilosis* УКМу-73, *C. glabrata* УКМу-2383, *C. tropicalis* УКМу-2473, *Absidia spinosa*, *Paecilomyces variotii*, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger*, *Trichoptyton mentagrophytes*.

Спектр антифунгальної активності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-176 відносно дріжджоподібних грибів наведено у табл. 1.

Таблиця 1

**Антифунгальна активність (МІК, мкг/мл) сполуки КВМ-176 відносно дріжджоподібних грибів**

Мікроорганізми	КВМ-176	Флукона- зол [4, 5, 7]	Кетокона- зол [4-6, 8, 9]	Амфотери- цин В [4, 8, 9]
<i>C. albicans</i> NCTC 885/663	0,3	0,5	0,6	0,5
<i>C. parapsilosis</i> УКМу-73	20,0	0,5-4,0	0,03-0,5	0,25-4,0
<i>C. glabrata</i> УКМу-2383	20,0	1,0-4,0	0,25-4,0	0,5-1,0
<i>C. tropicalis</i> УКМу-2473	20,0	0,5-2,0	0,2	0,25

Джерело: використано автором згідно даним [4-9]

Наведені в табл. 1 дані свідчать, що сполука КВМ-176 проявляє широкий спектр антикандидозної дії. Діапазон МІК складає (0,3–20,0) мкг/мл по відношенню як до *C. albicans*, так і до штамів *C. non-albicans*. За ступенем вираженості інгібуючого ефекту відносно до *C. albicans* досліджена сполука наближається до дії антифунгальних препаратів – флуконазолу, кетоконазолу та амфотерицину В.

Як відомо, мікози здатні обумовити не тільки дріжджоподібні, а й умовно-патогенні міцеліальні гриби, представники родів *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium* тощо [10].

Проведені експерименти щодо активності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-176 відносно міцеліальних грибів показали, що ступінь інгібуючого ефекту та тривалість дії залежать від виду тест-мікроорганізма, МІК знаходиться в межах

(6,25 – >50,0) мкг/мл (табл. 2). У порівнянні з референтними препаратами сполука КВМ-176 за своєю дією наближається за дією до 5-флуороцитозину.

Таблиця 2

**Антифунгальна активність (МІК, мкг/мл) сполуки КВМ-176 відносно міцеліальних грибів**

Мікроорганізм	КВМ-176	Амфотерицин В	5-флуороцитозин
<i>A. niger</i>	>50,0	5,0	16,0-32,0
<i>P. variotii</i>	6,25	1,25	0,125-0,25
<i>A. spinosa</i>	>50,0	5,0	>64,0
<i>P. chrysogenum</i>	50,0	2,5	-

Примітки: «—» – дані відсутні; «>» – більше наведеному значенню.

Джерело: використано автором згідно даним [11]

Однією із найпоширеніших інфекцій шкіри та її придатків є дерматомікози, нерідко у клінічній практиці спостерігаються асоціації оніхомікозів та мікозів стоп. Для встановлення активності сполуки КВМ-176 відносно дерматоміцетів були проведені дослідження з використанням в якості тест-штама *T. mentagrophytes*. Отримані дані наведено в табл. 3.

Таблиця 3

**Антифунгальна активність (МІК, мкг/мл) сполуки КВМ-176 відносно дерматоміцетів**

Мікроорганізм	КВМ-176	Кетоконазол [11]	Флуконазол [12]
<i>T. mentagrophytes</i>	6,25	0,125	2,0-16,0

Джерело: використано автором згідно даним [11,12]

Експериментально встановлено (табл. 3), що вперше синтезоване похідне арилаліфатичних аміноспиртів виявляє активність по відношенню до *Trichoptyton mentagrophytes*, МІК сполуки КВМ-176 – 6,25 мкг/мл. За показником МІК відносно дерматоміцетів сполука за активністю поступається препарату порівняння, кетоконазолу та не поступається за своєю дією – флуконазолу.

Отже, отримані дані щодо антифунгальної активності вперше синтезованого похідного арилаліфатичних аміноспиртів свідчать, що сполука інгібує ріст та розмноження дріжджоподібних, міцеліальних грибів та дерматоміцетів.

Таким чином, похідне арилаліфатичних аміноспиртів проявляє виразну інгібуючу дію та широкий спектр активності, що свідчить про доцільність подальших поглиблених досліджень сполуки для визначення перспективності розробки на її основі нового препарату антифунгальної дії.

### Список використаних джерел:

1. Харитонюк Р. О. Тенденції захворюваності дітей Рівненської області на інфекційну патологію // Современная педиатрия. – 2013. – Т. 4, № 52. – С. 45-46.
2. Фармакологические и токсикологические свойства производных 4-(1,1,3,3-тетраметил бутил) фенокси-3-амино-2-пропанола и их четвертичных солей / Дронова М. Л., Врынчану Н. А., та ін. // The Fourth European Conference on Biology and Medical Sciences – 2015. – С. 144.
3. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007 // Некрасова Л. С., Свита В. М. та ін. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 73 с.
4. Quality Control Limits for Broth Microdilution Susceptibility Tests of Ten Antifungal Agents / Barry A. L., Pfaller M. A. at all // J. Clin. Microbiol. – 2000 – V. 38(9). – P. 3457-9.
5. Mechanisms of fluconazole resistance in *Candida albicans* isolates from Japanese AIDS patients / K. Maebashia, M. Niimib, at all // J of Antimicrob. Chemother. – 2001 – V. 47. – P. 527-536.
6. In vitro studies of activities of some antifungal agents against *Candida albicans* ATCC 10231 by the turbidimetric method / M. T. Blanco, C. Pérez-Giraldo, at all // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1992. – V. 36(4). – P. 898–901.
7. Fluconazole Susceptibilities of *Candida* Species and Distribution of Species Recovered from Blood Cultures over a 5-Year Period / Price M. F., LaRocco M. T., Gentry L. O. // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1994. – V. 38(6). – P. 1422-4.
8. In Vitro Susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* Isolates from Blood Cultures of Neutropenic Patients / Hoban D. J., Zhanel G. G., Karlowsky J. A. // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1999. – V. 43(6) – P. 1463-4.
9. In-vitro susceptibility testing by agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentrations of amphotericin b, fluconazole and ketoconazole against ocular fungal isolates / Therese K. L., Bagyalakshmi R., Madhavan H. N., Deepa P. // Indian J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 24(4). – P. 273-9.
10. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Микозы стоп: рациональный выбор терапии // Здоров'я України. – 2011. – № 17(270). – 82 с.
11. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов / Пер. с англ. – М.: Мир, 2001. – 486 с.
12. Jessup C. J. Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes: Establishing a Medium for Inducing Conidial Growth and Evaluation of Susceptibility of Clinical Isolates / C. J. Jessup, J. Warner, N. Isham, I. Hasan, and M. A. Ghannoum // J Clin. Microbiol. – 2000 – V. 38(1). – P. 341-344.