

Решение проблемы антибиотикорезистентности при кандидозных инфекциях с помощью антимикотиков нового поколения

Институт ботаники НАН Азербайджана,

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Проблема антибиотикорезистентности за последние годы приобрела особое значение. Невосприимчивость организмов к действию антибиотиков привела к поиску новых эффективных лекарственных средств. Лечение грибковых инфекций, и прежде всего кандидоза, также одна из ключевых проблем в современной медицинской микологии. Поскольку лечение грибковых заболеваний, особенно инвазивных микозов, связано главным образом с полиеновыми антибиотиками, являющимися продуцентами микроорганизмов *Streptomyces* (*Actinomyces*), то решением этой задачи стало формирование новых форм антигрибковых препаратов, более эффективных, чем их предшественники. Из полиеновых антибиотиков были использованы пимарицин, амфотерицин В, нистатин, трихомицин и кандидин. Молекулярная трансформация антимикотиков проводилась с помощью методов химической модификации и генной инженерии. Были использованы культуры клеток, зараженные различными представителями рода *Candida*. Проведенное тестирование бензильных производных пимарицина на шести культурах рода *Candida* показало, что наибольшая антифунгальная активность имела место в случае, если в качестве химического радикала в молекуле выступает нитрогруппа или галоген

в фенильном кольце. Оказалось, что эти производные более эффективны против возбудителей кандидоза, чем исходный пимарицин. Весьма эффективно было проведено исследование нанопроизводных нистатина и пимарицина в отношении ряда тест-культур рода *Candida*. Эти нанопроизводные обладают высокой антигрибковой активностью по отношению к этим грибкам и значительно повышают стабильность и биофармацевтические свойства этих антибиотиков по отношению к возбудителям кандидоза на основании протестированных 11 видов рода *Candida* – *C. albicans*, *C. utilis*, *C. tropicalis*, *C. crusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. Guillermondii*. Таким образом, химическая модификация дает возможность получить менее токсичные производные антибиотиков с улучшенными химиотерапевтическими свойствами и с расширенным спектром биологической активности. Исходный амфотерицин В имеет самый широкий спектр применения. Модификация амфотерицина В с помощью бензоксаборолов проводилась либо по карбоксильной группе макролактонного кольца в положении С16, либо по аминогруппе аминсахара. Получена серия гибридных соединений – моно- и димодифицированных производных амфотерицина В. Изучение биологической активности полученных соединений выявило у большинства соединений высокую антифунгальную активность *in vitro* в отношении дрожжевых культур *Candida*. Наибольшую активность проявили димодифицированные борольные производные, для модификации которых по карбоксильной группе С16 был использован диметиламиноэтиламид. По некоторым показателям, в частности, по активности, они превосходили исходный антибиотик амфотерицин В. Из-за нефро- и гематоксичности были проделаны попытки модифицировать его малотоксичные производные на основе методов химического синтеза и генной инженерии. На основе генно-инженерных работ со штаммом бактерии *Streptomyces noursei* были получены новые генно-инженерные макролидные антибиотики. Исследование молекулярно-генетического механизма действия показало, что под действием липосомальной формы амфотерицина В происходит угнетение биопленок грибов *Candida albicans* одновременно с блокированием экспрессии гена MET3. После суточного инкубирования биопленок с липосомальным амфотерицином отсутствовала РНК, которая транскрибируется геном MET3, что указывает на блокирование этого гена. Результаты экспериментов показывают, что использование липосомальных антимикотиков является высокоэффективным относительно грибов *Candida albicans* и дают возможность прогнозировать их применение для повышения эффективности фармакологического действия

антигрибковых препаратов и уменьшения их терапевтической дозы. Доступность молекул антибиотиков к химической модификации и создание производных с помощью генной инженерии позволяют получить новые лекарственные препараты с улучшенными физико-химическими свойствами для более целесообразного использования в клинике. Суммируя вышеизложенные данные, хотелось бы отметить, что создание новых химически модифицированных и генно-инженерных препаратов с более эффективными терапевтическими показателями, открывает новые перспективы для решения проблемы антибиотикорезистентности.