

О. В. Руццак

Біотехнологічний науково-навчальний центр Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, вул. Дворянська 2, м. Одеса, 65082, Україна

Противірибкові препарати, що використовуються для лікування кандидозів, включають полієни, азоли, ехінокандіни, алліаміни і флуцитозін. Ці препарати надають фунгіцидну або фунгістатичну дію, за рахунок порушення основних процесів метаболізму в клітинах грибів. Сьогодні необхідно розробити нові терапевтичні підходи для терапії кандидозних інфекцій і відповідно створення більш ефективних антимікотиків, до яких ще не сформована стійкість у клінічних штамів *C. albicans* [3]. Крім того, сьогодні обмеженість спектра вже використовуваних противірибкових препаратів обумовлена серйозними побічними ефектами, що виникають у пацієнтів [5].

Розвиток *C. albicans* може відбуватися у вигляді декількох морфологічних форм: у вигляді дріжджів, що брунькуються, псевдогіфів і істинних гіфів [7]. «Перемикання» з дріжджеподібної форми на утворення гіфів індукуються різними факторами, насамперед, пов'язаними з перебуванням клітин в організмі господаря (температура 37 ° С, нейтральне або лужне середовище, наявність білків), які активують складну мережу сигнальних шляхів [9]. Незважаючи на те, що останні дослідження показали, що перехід дріжджі-гіфи (Д-Г) не завжди відбувається при розвитку системних кандидозів, подібний диморфізм досі розглядають в якості одного з факторів патогенності *C. albicans*. [10]. Крім того, утворення гіфів необхідно *C. albicans* для уникнення фагоцитозу, проникнення в тканини організму, а також для колонізації медичних пристроїв шляхом формування біоплівки [6].

В даний час переорієнтація впливу препаратів з метаболічних процесів мікроорганізмів на фактори, що визначають вірулентність мікроорганізмів, є новим напрямком у створенні та розробці як протибактеріальних, так і антимікотичних засобів [3].

Припускають, що стійкість до препаратів, дія яких спрямована на механізми вірулентності, а не на метаболізм мікроорганізмів, розвиватиметься менш інтенсивно. Але за умови, що селективний тиск діє на мішені, несуттєві для зростання збудника, а необхідні тільки для колонізації ім внутрішнього середовища організму господаря [2]. Серед факторів патогенності *C. albicans*, які можуть служити мішенями для дії нових антимікотичних препаратів, розглядають аспарагінові протеази, фосфоліпази, інозит-фосфорит-церамід-синтазу і еластазу, що продукуються ними.

Вже відома велика кількість молекул, здатних моделювати перехід Д-Г клітин *C. albicans*, що робить їх перспективними в якості основи для розробки нових противірибкових препаратів. Наприклад, нізін – протимікробний пептид з сімейства лантібіотиків, що продукується деякими штамми *Lactococcus lactis* підвид *lactis* [1].

Нізін має деякі властивості, подібні з іншими пороутворюючими антибактеріальними пептидами [4]. Механізм дії нізіна полягає у одночасній взаємодії з мембранозв'язаним попередником ліпіда II клітинної стінки, і утворенням пор у цитоплазматичній мембрані. Дослідження показали, що нізін проявляє високу антибактеріальну активність щодо грампозитивних, і, меншою мірою, грамнегативних бактерій [8], та здатний гальмувати перехід з дріжджеподібної в гіфальну форму. Таким чином, можливість блокування механізмів Д-Г трансформації клітин *C. albicans* за допомогою нізіна на тлі відсутності токсичного впливу на організм людини може визначити новий перспективний напрямок у розробці ефективних антимікотичних препаратів.

Література

1. Breukink E. The lantibiotic nisin, a special case or not? / E. Breukink, B. de Kruijff // Biochim Biophys Acta. – 1999. – Vol. 1462. – P. 223–234.
2. Calugi C. Novel small molecules for the treatment of infections caused by *Candida albicans*: a patent review / C. Calugi, A. Trabocchi, A. Guarna // Expert Opin. Ther. Pat. – 2011. – Vol. 21. – P. 381–397.
3. Cowen L. E. Evolution of drug resistance in *Candida albicans* / L. E. Cowen., J. B. Anderson, L. M. Kohn // Annu. Rev. Microbiol. – 2002. – Vol. 56. – P. 139–165.
4. Garcera M. J. In vitro pore-forming activity of the lantibiotic nisin. Role of protonmotive force and lipid composition / M. J. Garcera, M. G. Elferink, A. J. Driessen, W. N. Konings // Eur. J. Biochem. – 2003. – Vol. 212. – P. 417–422.
5. Miceli M. H. Emerging opportunistic yeast infections / M. H. Miceli., J. A. Diaz, S. A. Lee // Lancet. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 142–151.
6. Nobile C. J. Function of *Candida albicans* adhesin Hwp1 in biofilm formation / C. J. Nobile, J. E. Nett., D. R. Andes., A. P. Mitchell // Eukaryot. Cell. – 2006. – Vol. 5. – P. 1604–1610.
7. Sudbery P. The distinct morphogenic states of *Candida albicans* // P. Sudbery., N. Gow., J. Berman // Trends Microbiol. – 2004. – Vol. 12. – P. 317–324.
8. Van Heusden H. E. Lipid II induces a transmembrane orientation of the pore-forming peptide lantibiotic nisin / H. E. Van Heusden, B. de Kruijff, E. Breukink // Biochemistry. – 2002. – Vol. 41. – P. 12171–12178.
9. Whiteway M. Morphogenesis in *Candida albicans* / M. Whiteway, C. Bachewich // Annu. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 61. – P. 529–553.
10. Zheng X. Hgc1, a novel hypha-specific G1 cyclin-related protein regulates *Candida albicans* hyphal morphogenesis / X. Zheng, Y. Wang // EMBO J. – 2004. – Vol. 23. – P. 1845–1856.