

Противогрибковая активность пиллар[5]аренов, функционализированных терпеноидными остатками**Научный руководитель – Соколова Евгения Александровна****Букаринова Юлия Олеговна***Студент (магистр)*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт экологии и природопользования, Казань, Россия
E-mail: leontiewa.yulia_mikbio@mail.ru

Рост заболеваемости грибковыми инфекциями, особенно среди иммунокомпрометированных пациентов, обуславливает необходимость совершенствования антимикотической терапии [1]. Полиеновый антибиотик нистатин обладает высокой эффективностью благодаря специфическому связыванию с эргостеролом клеточной мембраны грибов. Однако его клиническое применение ограничено крайне низкой растворимостью в водных средах, что снижает биодоступность и требует повышения рабочих концентраций, увеличивая риск побочных эффектов. Прямая химическая модификация молекулы нистатина с целью повышения растворимости зачастую приводит к утрате его мембранотропной активности, поскольку мишенью препарата является эргостерол. В связи с этим актуальной задачей становится разработка систем адресной доставки, способных сольубилизовать гидрофобный нистатин без ущерба для его фармакологических свойств.

Перспективным подходом является использование супрамолекулярных носителей на основе макроциклических соединений – пиллар[n]аренов, способных образовывать комплексы «хозяин-гость» с гидрофобными молекулами [2]. В данной работе предложена гибридная система доставки, в которой пиллар[5]арен функционализирован терпеноидным (фарнезильным) остатком. Выбор терпеноидного фрагмента обусловлен его высоким сродством к липидным бислоям биологических мембран, что позволяет ему выполнять функцию липофильного «якоря», направляющего комплекс к мембране гриба [3].

Биологическая эффективность разработанных систем была оценена на клинических изолятах *Candida* sp. и *Saccharomyces cerevisiae*. В работе сравнивали свободный нистатин, наноккомплекс нистатина с пиллар[5]ареном (комплекс 1) и наноккомплекс нистатина с пиллар[5]ареном, содержащим фарнезильный фрагмент (комплекс 2). Установлено, что свободный нистатин проявляет ингибирующую активность со значениями минимальных подавляющих концентраций (МИК) 7,81 мкг/мл для *S. cerevisiae* и 3,91 мкг/мл для *Candida* sp. Комплекс 2 продемонстрировал вдвое более высокую активность в отношении *Candida* sp. (значение МИК снизилось до 1,95 мкг/мл). В отношении *S. cerevisiae* активность комплекса 2 сохранилась на уровне свободного нистатина (3,91 мкг/мл). Напротив, комплекс 1, лишенный терпеноидного фрагмента, не проявлял значимой ингибирующей активности: значения МИК для обоих штаммов превысили 125 мкг/мл.

Таким образом, функционализация пиллар[5]арена терпеноидным остатком позволяет решить проблему низкой растворимости нистатина и повысить его биодоступность, что открывает новые перспективы в борьбе с грибковыми инфекциями.

Источники и литература

- 1) Brown G.D. Hidden killers: human fungal infections. / Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. // Sci Transl Med. 2012 V.19;4(165) <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>

- 2) Ogoshi, T. Pillar-Shaped Macrocyclic Hosts Pillar[n]Arenes: New Key Players for Supramolecular Chemistry. / Ogoshi, T, Yamagishi T, Nakamoto Y.// Chemical Reviews. 2016 V.116 (14). P. 7937–8002. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00765>
- 3) Chavan, P. S. Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts. / P. S. Chavan, S. G. Tupe, Dr // Food Control. 2014.V. 46. P. 115–120