

3. ВОЗ. Неинфекционные заболевания. URL : [https://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/ru/](https://www.who.int/topics/chronic_diseases/ru/) (Дата обращения 20.12.2019).

4. Доповідь про стан навколишнього природного середовища у Рівненській області за 2017 рік. 2018. 236 с. URL : [http://www.ecorivne.gov.ua/report\\_about\\_environment](http://www.ecorivne.gov.ua/report_about_environment).

5. Волощук О.В., Антомонов М.Ю., Гуцук І.В. Аналіз рівня захворюваності населення Рівненської області. *Довкілля та здоров'я*. 2017. № 1 (81). С. 27-31.

#### REFERENCES

1. Resolution of the UNO General Assembly. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015. 44 p. URL : <http://www.un.org/ru/documents/ods.asp?m=A/RES/70/1>.

2. Ministry of Economic Development and Trade of Ukraine. Цілі сталого розвитку: Україна. Національна доповідь, 2017. Tsili staloho rozvytku: Ukraina. Natsionalna dopovid [Sustainable Development Goals: Ukraine. National Report, 2017]. Kyiv ; 2017 : 83-89. URL : [http://un.org.ua/images/SDGs\\_NationalReportUA\\_Web\\_1.pdf](http://un.org.ua/images/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf) (in Ukrainian).

3. WHO. Noncommunicable diseases. URL : [https://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/ru/](https://www.who.int/topics/chronic_diseases/ru/) (Дата обращения 20.12.2019).

4. Доповідь про стан навколишнього природного середовища у Рівненській області за 2017 рік. 2018. 236. URL : [http://www.ecorivne.gov.ua/report\\_about\\_environment](http://www.ecorivne.gov.ua/report_about_environment) (in Ukrainian).

5. Voloshchuk O.V., Antomonov M.Yu. and Hushchuk I.V. *Dovkillia ta zdorovia (Environment and Health)*. 2017 ; 1 (81) : 27-31 (in Ukrainian).

Надійшло до редакції 12.10.2019

УДК 582.282.23:57.017.4:541.4:616.37-008.64

<https://doi.org/10.32402/dovkil2020.01.039>

## SENSITIVITY TO SYNTHETIC AROMACYCLIC AMINO SPIRITS OF CANDIDA ISOLATED IN THE PATIENTS WITH TYPE I DIABETES

Osypchuk N.O., Nastenko V.B., Shyrobokov V.P., Korotkyi Yu.V.

## ЧУТЛИВІСТЬ ДО СИНТЕТИЧНИХ АРОМАЦИКЛІЧНИХ АМІНОСПИРТІВ ІЗОЛЯТІВ CANDIDA, ЩО ВИДІЛЕНІ ВІД ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-го ТИПУ

<sup>1</sup>ОСИПЧУК Н.О.,  
<sup>1</sup>НАСТЕНКО В.Б.,  
<sup>1</sup>ШИРОБОКОВ В.П.,  
<sup>2</sup>КОРОТКИЙ Ю.В.

<sup>1</sup>НМКУ ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна  
<sup>2</sup>Інститут органічної хімії  
НАН України, м. Київ, Україна

3 а останні десятиліття кандидоз значно поширився в усьому світі і є важливою причиною захворюваності та смертності, зокрема серед тяжкохворих пацієнтів [1].

### ЧУТЛИВІСТЬ ДО СИНТЕТИЧНИХ АРОМАЦИКЛІЧНИХ АМІНОСПИРТІВ ІЗОЛЯТІВ CANDIDA, ЩО ВИДІЛЕНІ ВІД ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-го ТИПУ

<sup>1</sup>Осипчук Н.О., <sup>1</sup>Настенко В.Б., <sup>1</sup>Широбоків В.П.,  
<sup>2</sup>Короткий Ю.В.

<sup>1</sup>НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ, Україна

Похідні ароматичних аміноспиртів є перспективною групою речовин з антифунгальним ефектом.

**Мета роботи** — дослідити чутливість клінічних ізолятів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених із суббіотопів ротової порожнини від хворих на цукровий діабет 1-го типу, до синтетичних ароматичних аміноспиртів та комерційних антимікотиків.

**Матеріали і методи.** У роботі використано бібліосемантичний, мікроскопічний, мікологічний, статистично-аналітичні методи.

**Результати і обговорення.** Виділено 90 ізолятів представників роду *Candida*. Частота виділення дріжджоподібних грибів у біотопі ротової порожнини становила 66,1%. Рівень орального кандидозу серед пацієнтів з ЦД 1-го типу становив 5,1%. Серед представників роду *Candida* у складі суббіотопів порожнини рота виявлено *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, при цьому 67,8% становить *C. albicans*, 10,0% – *C. glabrata*, 16,7% – *C. krusei*, 3,3% – *C. tropicalis*, *C. kefyr* – 2,2%. Серед сполук найвищу активність мала Кс22, яка у концентрації 0,24-0,97 мг/мл пригнічувала 59,0% штамів. Серед комерційних антимікотиків найвищу активність проявив амфотерицин В. Флуконазол та інтраконазол характеризувалися неефективністю щодо клінічних штамів.

**Висновок.** Частота виділення дріжджоподібних грибів у біотопі ротової порожнини у пацієнтів з ЦД 1-го типу становила 66,2%. Серед ідентифікованих кандидатів в усіх досліджуваних суббіотопах ротової порожнини превалювала *C. albicans* (67,8%). Клінічні ізоляти стійкі до ітраконазолу (100%) та флуконазолу (81,7%). Усі ізоляти виявилися чутливими до амфотерицину В (75,3%). Похідні алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу мали високу антикандидозну активність щодо усіх видів клінічних ізолятів.

**Ключові слова:** кандидоз, *Candida*, аміноспирти, ітраконазол, флуконазол, амфотерицин В.

© Осипчук Н.О., Настенко В.Б., Широбоків В.П.,  
Короткий Ю.В. СТАТТЯ, 2020.

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне метаболічне та дегенеративне порушення, яке характеризується хронічною гіперглікемією та спричиняє тривалі ускладнення, такі як ретинопатія, нейропатія, нефропатія, зміни у судинах. Нині ЦД називають однією з найбільших загроз для здоров'я населення у XXI столітті.

2017 року поширеність діабету у дорослому віці (20-79 років) у світі становила майже 425 мільйонів, і Всесвітня організація охорони здоров'я та Міжнародна федерація діабету передбачили, що кількість дорослих людей у світі з діабетом зросте майже до 629 мільйонів до 2045 року [3, 4]. Цукровий діабет, серцеві та легеневі захворювання часто супроводжуються кандидозом [5-7].

На сьогоднішній день виявлено взаємозв'язок між цукровим діабетом і кандидозом. Нові фактори довкілля, спосіб життя та мінливість мікроорганізмів створюють все більше умов для значної сприйнятливості хворих на ЦД до мікозів [8, 9].

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* – це представники нормальної мікробіоти людського організму, зокрема біотопу ротової порожнини. При цукровому діабеті кандиди починають наднормово використовувати глюкозу для свого метаболізму, і рівень обсіменіння значно зростає. Таким чином, кандидозостійство переходить в опортуністичну інфекцію.

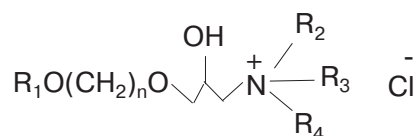
З кожним роком серед пацієнтів з ЦД 1-го типу збільшується показник грибової колонізації з домінуванням *Candida albicans* без клінічних проявів. За даними літературних джерел, від 25,3% до 80% хворих на цукровий діабет мають кандидозний стоматит, що пов'язано зі зниженою резистентністю слизової оболонки порожнини рота [10].

Для лікування кандидозної інфекції рекомендовано застосовувати різні антиміотики. Найпопулярнішими інгібіторами *C. albicans* залишаються азоли, але ці препарати неефективні щодо представників non-*albicans* [11]. Полієнові антиміотики характеризуються високою токсичністю, що зменшує їхній спектр застосування. Все вищесказане спонукає до пошуку нових альтернативних сполук з високим антиміотичним ефектом. Експериментальні дослідження показали, що похідні ароматичних аміноспиртів володіють достатньою активністю щодо музейних штамів дріжджоподібних грибів [12]. Огляд літератури підтверджує ефективність даної групи сполук щодо клінічних штамів *Candida spp.*, що робить актуальним вивчення антифунгальної активності похідних аміноспиртів до штамів, виділених у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу [13].

**Мета** нашої роботи – дослідити чутливість клінічних ізолятів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених із суббіотопів ротової порожнини від хворих на цукровий діабет 1-го типу, до нових синтетичних алкіл(арилоксиетокси)аміноспиртів та комерційних антиміотиків.

**Матеріали та методи.** Збір матеріалу здійснено на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», виділення чистої культури та ідентифікація грибних агентів, визначення чутливості штамів до ново-

синтезованих речовин та антиміотиків проведено на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця. Відібраний матеріал проходив мікроскопічне вивчення з подальшим висівом на поживні середовища з метою виділення чистої культури та ідентифікації дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Чутливість ізолятів порівняльно досліджували щодо похідних алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу загальної формули,



де  $R_1$  – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси,  $R_2, R_3$  – (4- $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_4$ ),  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-2;  $R_1$  – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси,  $R_2$  – метил,  $R_3$  – циклогексил,  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-3;  $R_1$  – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси,  $R_2, R_3$  –  $(\text{CH}_2)_6$ ,  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-14;  $R_1$  – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси,  $R_2, R_3$  – (метил),  $R_4$  – (4-F-бензил),  $n = 2$ , Кр-18;  $R_1$  – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси,  $R_2, R_3$  – (метил),  $R_4$  – (4-F-бензил),  $n = 0$ , Кр-4;  $R_1$  – 2,4-дитретбутилфенокси,  $R_2, R_3$  –  $(\text{CH}_2)_4$ ,  $R_4$  –  $(\text{CH}_2)_4$ ,  $n = 0$ , Кр-8;  $R_1$  – 2,4-дитретбутилфенокси,  $R_2, R_3$  –  $(\text{CH}_2)_4$ ,  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-15;  $R_1$  – 2,4-дитретбутилфенокси,  $R_2, R_3$  – (4- $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_4$ ),  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-16;  $R_1$  – 2,4-дитретбутилфенокси,  $R_2, R_3$  –  $(\text{CH}_2)_6$ ,  $R_4$  – бензил,  $n = 2$ , Кс-22.

Досліджувані сполуки синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України канд. ім. наук Коротким Ю.В. Для

SENSITIVITY TO SYNTHETIC AROMACYCLIC AMINO SPIRITS OF CANDIDA ISOLATED IN THE PATIENTS WITH TYPE I DIABETES

<sup>1</sup>Osyphuk N.O., <sup>1</sup>Nastenko V.B.,  
<sup>1</sup>Shyrobokov V.P., <sup>2</sup>Korotkyi Yu.V.

<sup>1</sup>O.O. Bohomolets NMU, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry, NASU, Kyiv, Ukraine

The derivatives of aromatic amino spirits are a promising group of the substances with antimycotic effect.

**Objective:** The aim of the study was to investigate the sensitivity of clinical isolates of yeast-like fungi of *Candida* genus, obtained from oral subbiotopes of the patients with type I diabetes, to synthetic aromacyclic amino spirits and commercial antimycotics.

**Materials and methods:** We applied the bibliosemantic, microscopic, mycological, statistical and analytical methods in the study.

**Results and discussion:** 90 isolates of the representatives of *Candida* genus were isolated. The frequency of the isolation of yeast fungi in the oral biotope made up 66.1%. The level of oral candidiasis among patients with type I diabetes was 5.1%. *C. albicans*,

*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* were indicated in the subbiotopes of oral cavity among the representatives of *Candida* genus, *C. Albicans* takes 67.8%, *C. Glabrata* – 10.0%, *C. Krusei* – 16.7%, *C. Tropicalis* – 3.3%, *S. kefir* – 2.2%. Among the compounds, Kc22 had the highest activity, which, at the concentration of 0.24-0.97 µg/ml, inhibited 59.0% of the strains. Amphotericin B showed the highest activity among commercial antimycotics. Fluconazole and itraconazole were ineffective against clinical strains.

**Conclusions:** The frequency of the isolation of yeast fungi in the oral biotope in the patients with type I diabetes made up 66.2%. *C. albicans* is a predominant candid in all studied oral subbiotopes (67.8%). Clinical isolates are resistant to itraconazole (100%) and fluconazole (81.7%). All isolates were sensitive to amphotericin B (75.3%). Alkyl (aryloxyethoxy) dialkyl-aminopropanol derivatives had high anticandidous activity against all types of clinical isolates.

**Keywords:** candidiasis, *Candida*, amino spirits, itraconazole, fluconazole, amphotericin B.

отримання сполук використано спрямований синтез.

Комерційними препаратами порівняння обрано амфотерицину В та похідні азолів (флуконазол, ітраконазол).

Обстежено 68 пацієнтів з діагнозом цукровий діабет 1-го типу. Збір матеріалу для мікробіологічного дослідження здійснювали з 4 суббіотопів порожнини рота: слизова оболонка щоки, дорсальна поверхня язика, кут рота (межа слизової та шкіри), ділянка піднебіння. Збір матеріалу здійснювали стерильними ватними турундами на дерев'яних паличках. Зібраний матеріал поміщали у транспортне середовище (бульйон Сабуро, середовище Еймса), а потім засівали на тверде поживне середовище Сабуро).

Мікроскопічні препарати фарбували простими методами з використанням метиленового синього або фуксину.

Ідентифікацію кандид проведено з використанням тест-систем ID 32 test strips

компанії bioMerieux та Hi-Crome *Candida* Agar/Modified. Хромогенний агар для грибів *Candida* є селективним і диференційним середовищем, яке сприяє швидкому виділенню грибів із змішаних культур і дозволяє диференціювати за кольором і морфологією колоній культури *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* і *C. glabrata*. Хромогенне середовище дає можливість швидко (протягом 48 годин) попередньо ідентифікувати гриби. *C. albicans* утворюють гладкі зелені колонії, *C. tropicalis* – ясно-зелені опуклі колонії, *C. glabrata* – рожеві, а *C. krusei* – білі розпливчасті колонії.

Дослідження антимікотичного впливу алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу на кандиди здійснювалося мікрометодом серійних розведень з метою визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) у рідкому поживному середовищі RPMI 1640 [14].

Для експерименту використовувалася добова культура

грибів *Candida*, що вирощена у рідкому глюкозовмісному середовищі. Для статистичного порівняння використовувалися референт-штами *C. albicans* (ATCC 10231), *C. glabrata* (№ 199) та *C. krusei* (RN 71062). Еталонні штами мікроорганізмів отримано від ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Інституту мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України.

Дослідження мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) проводилося методом мікро-розведення у полістероловій планшетці, що давало можливість визначити ступінь чутливості грибів до антимікозної дії аміноспиртів та препаратів порівняння. Першочергово підготовлено інокулят культури за стандартом МакФарланда  $1 \times 10^4$  КУО/мл у середовищі RPMI 1640 [14]. Використовуючи титрування розчинів досліджуваних сполук, одержали низку подвійних розведень від 500 мкг/мл до 0,24 мкг/мл. Результати

отримували за 24 години інкубації у термостаті.

Відсутність ознак росту у лунці з найбільшим розведенням препарату вважалася за МІК. Для контролю досліду із такої лунки відбиралось 10 мкл середовища з розведенням у 90 мкл фізіологічного розчину з подальшим перенесенням на середовище Сабура та наступною інкубацією. Відсутність ознак росту вважалася позитивним результатом.

**Результати і обговорення.** Від 272 суббіотопів виділено 90 ізолятів представників роду *Candida*. Частота виділення дріжджоподібних

грибів у біотопі ротової порожнини становила 66,1%. Рівень орального кандидозу серед пацієнтів з ЦД типу 1 становить 5,1% (кількісний показник у межах  $10^2$ - $10^3$  КУО). Серед представників роду *Candida* у складі суббіотопів порожнини рота виявлено *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, при цьому 67,8% становить *C. albicans*, 10,0% – *C. glabrata*, 16,7% – *C. krusei*, 3,3% – *C. tropicalis*, *C. kefir* – 2,2%. Видовий склад грибів роду *Candida*, виділених із 4-х суббіотопів ротової порожнини, представлено у таблиці.

Відповідно до даних таблиці найбільший рівень колонізації кандидами серед суббіотопів спостерігається на слизовій оболонці стінки язика (рис. 1).

При дослідженні задньої стінки язика виділено 31 штаб, з них *C. albicans* – 21, *C. krusei* – 6, *C. tropicalis* – 1, *C. glabrata* – 3. Показник обсіменіння даного суббіотопу

становить 34,4%. Нижчий рівень обсіменіння спостерігали на слизовій оболонці щоки – 32,2%. З 29 штамів ідентифіковано *C. albicans* – 20, *C. glabrata* – 3, *C. krusei* – 5, *C. tropicalis* – 1. У суббіотопі кута рота та у зоні піднебіння частота зустрічності представників роду *Candida* не перевищила 16,7%. Із кута рота ізольовано *C. albicans* – 9, *C. krusei* – 3, *C. kefir* – 1, *C. glabrata* – 1, *C. tropicalis* – 1. Із зони піднебіння було виділено 15 штамів, з яких *C. albicans* – 11, *C. krusei* – 2, *C. glabrata* – 2.

Таким чином, серед усіх ізольованих штамів переваляючим в усіх чотирьох суббіотопах є *C. albicans*.

Дослідження мінімальної інгібуючої концентрації комерційних антимікотиків та похідних алкіл(арил)оксипрокси)діалкіламінопропанолу щодо клінічних ізолятів кандид дозволило визначити ступінь активності даної групи засобів щодо цих дріжджоподібних грибів та

Таблиця

**Видовий склад грибів роду *Candida* у складі суббіотопів порожнини рота хворих на ЦД 1-го типу**

Суббіотоп Вид	Стінка язика		Слизова оболонка щоки		Кут рота		Зона піднебіння		Загалом штамів	
	n*	%	N	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	21	67,7	20	69,0	9	60,0	11	73,4	61	67,8
<i>C. glabrata</i>	3	9,7	3	10,4	1	6,7	2	13,3	9	10,0
<i>C. tropicalis</i>	1	3,2	1	3,4	1	6,7	-	-	3	3,3
<i>C. krusei</i>	6	19,4	5	17,2	3	19,9	2	13,3	15	16,7
<i>C. kefir</i>	-	-	-	-	1	6,7	-	-	1	2,2
Загалом	31	100	29	100	15	100	15	100	90	100

Примітка: \* – абсолютне число штамів.

**Частота виявлення грибів роду *Candida* у суббіотопах порожнини рота**

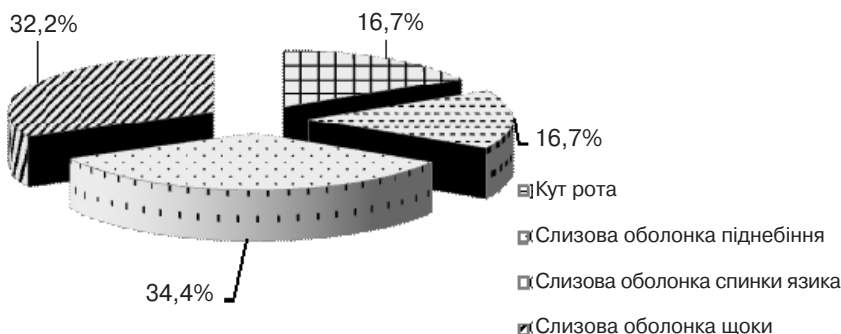


Рисунок 1

дало можливість порівняти ці показники з музейними штамми.

Ефективність досліджуваних сполук відрізнялася залежно від штаму та виду. Синтезовані сполуки показали більшу ефективність, ніж комерційні препарати.

Чутливість досліджено в усіх клінічних ізолятів та відповідних музейних штамів. Серед сполук найвищу активність мала Кс22, яка у концентрації 0,24-0,97 мкг/мл

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К СИНТЕТИЧЕСКИМ АРОМАЦИКЛИЧНЫМ АМИНОСПИРТАМ ИЗОЛЯТОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА**

<sup>1</sup>Осипчук Н.А., <sup>1</sup>Настенко В.Б.,  
<sup>1</sup>Широбоков В.П., <sup>2</sup>Короткий Ю.В.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Институт органической химии НАН Украины, г. Киев

Производные ароматических аминокислот являются перспективной группой веществ с антифунгальным эффектом.

**Цель:** исследовать чувствительность клинических изолятов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных из суббиотопов ротовой полости больных сахарным диабетом 1-го типа к синтетическим ароматическим аминокислотам и коммерческим антимикотикам.

**Материалы и методы исследования.**

В работе использованы следующие методы: библиосемантический, микроскопический, микологический, статистически-аналитические.

**Результаты и их обсуждение.** Выделено 90 изолятов представителей рода *Candida*. Частота выделения дрожжеподобных грибов в биотопе ротовой полости составляла 66,1%. Уровень орального кандидоносительства среди пациентов с СД 1-го типа составлял 5,1%.

Среди представителей рода *Candida* в составе суббиотопов полости рта обнаружены *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, при этом 67,8% составляли *C. albicans*, 10,0% – *C. glabrata*, 16,7% – *C. krusei*, 3,3% – *C. tropicalis*, 2,2% – *C. kefyr*. Среди соединений высокой активностью обладала Кс22, которая в концентрации 0,24-0,97 мкг/мл угнетала 59,0% штаммов. Среди коммерческих антимикотиков высокую активность проявил амфотерицин В. Флуконазол и итраконазол характеризовались неэффективностью по отношению к клиническим штаммам.

**Выводы.** Частота выделения дрожжеподобных грибов в биотопе ротовой полости у пациентов с СД 1-го типа составляла 66,1%. Среди идентифицированных кандид во всех исследуемых суббиотопах ротовой полости превалировала *C. albicans* (67,8%). Клинические изоляты были устойчивы к итраконазолу (100%) и умеренно устойчивы к флуконазолу (81,7%). Все изоляты оказались чувствительными к амфотерицину В (75,3%). Производные алкил (арилоксиетоксы) диалкиламинопропанола обладали высокой антикандидозной активностью в отношении всех видов клинических изолятов.

**Ключевые слова:** кандидоз, *Candida*, аминокислоты, итраконазол, флуконазол, амфотерицин В.

пригнічувала 59,0% штамів. Середній показник МІК щодо цих мікроорганізмів становив  $(1,98 \pm 0,56)$  мкг/мл, натомість інгібуєчий вплив щодо референс-штаму дорівнював  $(2,60 \pm 0,86)$  мкг/мл. Концентрації 3,9 мкг/мл було достатньо, щоб спричинити пригнічувальний вплив на 96,0% штамів.

Концентрації 1 мкг/мл було достатньо для сполуки Кр19, щоб проявити антикандидозну дію щодо 45,0% клінічних штамів. Речовина у концентрації 3,90 мкг/мл Кр19 була здатна інгібувати 92,0% мікроскопічних грибів. Середня концентрація сполуки, що пригнічувала виділені штами, становила  $(2,44 \pm 0,58)$  мкг/мл, для музейного штаму –  $(3,25 \pm 0,65)$  мкг/мл.

Сполука Кс2 у концентрації 1 мкг/мл інгібувала 44,0%

штамів, а зі збільшенням цього показника до 4 мкг/мл призупинявся ріст 90,0% ізолятів. Середні значення концентрації цієї речовини, що пригнічувала клінічні штами *C. albicans*, визначено на рівні  $(2,69 \pm 0,59)$  мкг/мл, що значно менш ефективно порівняно з музейним мікроорганізмом –  $(1,62 \pm 0,33)$  мкг/мл. Схожий ефект спостерігався у сполуки Кр8. Концентрація 0,97 мкг/мл є МІК для 41,0% клінічних штамів, а 3,9 мкг/мл інгібувала 96,0% штамів. МІК референтного штаму становила  $(2,92 \pm 0,98)$  мкг/мл, що незначно перевищило МІК для клінічних ізолятів –  $(2,56 \pm 0,55)$  мкг/мл.

Сполуки Кс3 та Кс15 мали схожу протикандидозну дію. 33,0-34,0% штамів пригнічувалися цими сполуками у

концентрації 1 мкг/мл, а сполуки у концентрації 3,9 мкг/мл інгібували 93,0% штамів. МІК для досліджуваних штамів становила  $(2,65 \pm 0,58)$  мкг/мл для Кс3, що на рівні з Кс15 –  $(2,47 \pm 0,57)$  мкг/мл.

Для *C. albicans* ATCC 10321 МІК сполук дорівнювали  $(3,25 \pm 0,65)$  мкг/мл для Кс3 та  $(1,30 \pm 0,33)$  мкг/мл для Кс15, що є найбільш ефективним щодо референтного мікроорганізму серед усіх досліджуваних аміноспиртів.

Антимікробний ефект сполуки Кс14 у концентрації 1 мкг/мл спостерігався проти 26,0% клінічних штамів, а у концентрації 3,9 мкг/мл сполука пригнічувала вже 85,0% випробуваних штамів кандид. МІК сполуки для цих мікроорганізмів становила  $(3,07 \pm 0,63)$  мкг/мл, що було майже на рівні музейного

штаму – (2,92±0,98) мкг/мл.

Антигрибковий ефект Кр4 та Кр18 щодо 5,0-10,0% штамів спостерігався за концентрації до 1 мкг/мл, проте підвищення концентрації до 4 мкг/мл збільшувало спектр впливу до 85,0%. Середня МІК щодо референтного мікроорганізму та клінічних ізолятів варіювала у межах 3-4,3 мкг/мл.

Сполука Кс16 характеризувалася найнижчою пригнічувальною активністю. Концентрація 1,95 мкг/мл пригнічувала лише 15,0% ізолятів. Інгібування 85,0% штамів спостерігалось лише у разі збільшення концентрації сполуки до 7,81 мкг/мл. МІК щодо клінічних штамів стано-

вила (6,22±0,85) мкг/мл, що значно перевищує цей показник для референтного штаму – (2,27±0,87) мкг/мл.

Серед усіх комерційних антимікотиків найвищу активність проявив амфотерицин В. Даний полієновий антибіотик інгібував 26,0% штамів *C. albicans* у концентрації (0,24-0,98) мкг/мл. Проте 30,0% штамів були малочутливими до даного препарату, а МІК перевищила 31,25 мкг/мл. МІК для музейного штаму становила (0,40±0,08) мкг/мл. Флуконазол та інтраконазол характеризувалися неефективністю щодо клінічних штамів. Середня МІК цих препаратів перевищила 100 мкг/мл. Детальну інформацію рівня чутливості *C. albicans* до антифунгальних засобів подано на рисунку 2.

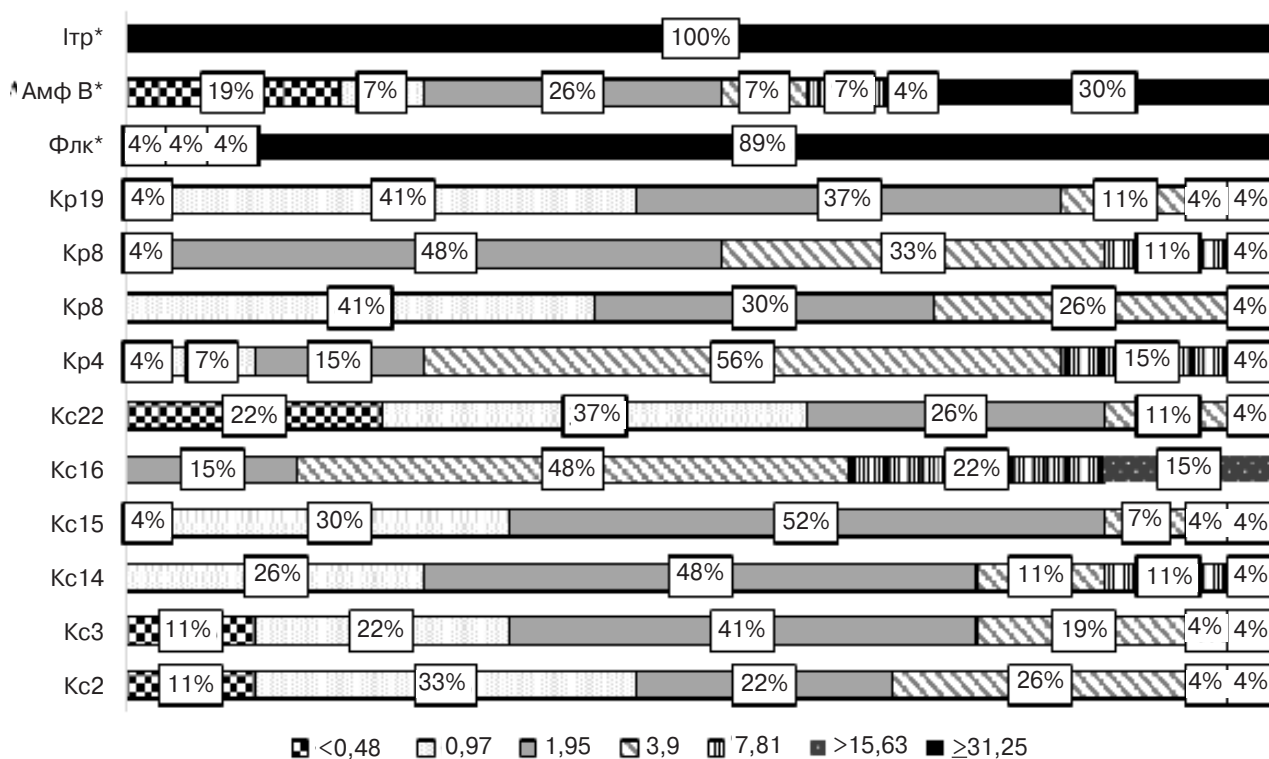
Представники non-*albicans* характеризувалися вищою резистентністю до лікарських засобів, ніж штам *albicans*. Якщо порівнювати між собою, то *C. krusei* характеризувалася вищою чутливістю до похідних арил ациклічних аміно-

спиртів, ніж з *C. glabrata*. Сполуки Кс2, Кс3, Кс15, Кс22 проявляли найвищу проти-грибкову активність до штамів *C. krusei* і у концентрації 3,9 мкг/мл пригнічували 89,0% клінічних ізолятів. Серед них найвищою активністю відзначалися Кс3, Кс22, які у концентрації 1 мкг/мл інгібували третину штамів, а проміжне значення МІК для клінічних штамів становило (3,30±1,61) мкг/мл (для музейного штаму – 10,42±2,61) мкг/мл та (3,28±1,61) мкг/мл (музейний – (18,23±6,89) відповідно. Середня МІК Кс2 щодо музейного штаму становила (5,21±1,30) мкг/мл, що дещо перевищило показники щодо клінічних ізолятів – (3,85±1,53) мкг/мл. Відповідні значення сполуки Кс15 становили (6,51±1,30) мкг/мл щодо референтного штаму та (3,44±1,58) мкг/мл щодо клінічних штамів.

Інгібуючий ефект Кс14, Кс16, Кр4, Кр18 та Кр19 на 90,0% штамів спостерігався у концентраціях 7,81 мкг/мл. Варто зазначити, що Кс16 інгібувала 44,0% штамів у кон-

Рисунок 2

**Чутливість *C. albicans* до антифунгальних засобів**  
(\*Ітр – ітраконазол, Амф В – амфотерицин В, Флк – флуконазол)



центрації 1 мкг/мл. Найвища активність за показником МІК була у Кр4, яка проявляла антимікотичну дію щодо клінічних штамів у концентрації  $(4,06 \pm 1,64)$  мкг/мл.

Середня МІК Кс14, Кс16, Кр18 та Кр19 становила 4-5 мкг/мл, а для Кс16 була найнижчою –  $(6,04 \pm 3,31)$  мкг/мл. МІК відносно музейного штаму Кс14 Кр18 та Кр19 визначалась у діапазоні 5-8 мкг/мл, а для Кс16 дорівнювала аж  $(18,23 \pm 6,89)$  мкг/мл.

Антикандидозний ефект Кр8 для різних ізолятів *C. krusei* визначався у межах від 0,48 мкг/мл до 15,63 мкг/мл. Середня МІК сполуки для клінічних штамів становила  $(5,69 \pm 2,02)$  мкг/мл, що у рази менше, ніж для референтного штаму –  $(20,84 \pm 5,21)$  мкг/мл.

Антимікотик амфотерицин В у концентрації 0,5 мкг/мл пригнічував 66,0% штамів *C. krusei*. 22,0% штамів мали високий показник резистентності – 31,25 мкг/мл. МІК щодо референтного штаму *C. krusei* дорівнювала  $(0,81 \pm 0,16)$  мкг/мл. Особливості протигрибкового ефек-

ту похідних аміноспиртів та комерційних антимікотиків на даний вид кандид подано на рисунку 3.

*C. glabrata* характеризувалася найменшою чутливістю до досліджуваних сполук серед представників кандидат. Для пригнічення 90,0% штамів застосовано концентрації препаратів від 7,81 мкг/мл. Такий вплив на цей вид поп-*albicans* продемонстрували сполуки Кс2, Кс3, Кс15, Кс22, Кр4, Кр8 та Кр19. Інгібуючий ефект цих речовин спостерігався у концентраціях 4,5-5,6 мкг/мл. Найефективнішою антимікотичною сполукою було встановлено Кр8 з МІК  $(4,66 \pm 1,53)$  мкг/мл. Кр16, у свою чергу, проявила найменшу активність у концентрації на рівні  $(9,55 \pm 2,05)$  мкг/мл. Музейний штам *C. glabrata* проявив найвищу чутливість до сполуки Кр18 (МІК –  $(5,21 \pm 1,30)$  мкг/мл). Для порівняння, середня МІК препарату щодо клінічних штамів становила  $(7,81 \pm 1,69)$  мкг/мл. Сполука Кр19 показала МІК  $(6,51 \pm 1,30)$  мкг/мл, для клі-

нічних штамів цей ефект спостерігався за концентрації  $(5,53 \pm 1,47)$  мкг/мл.

Як і до похідних алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу, *C. glabrata* була менш чутливою, ніж усі інші види грибів роду *Candida*.

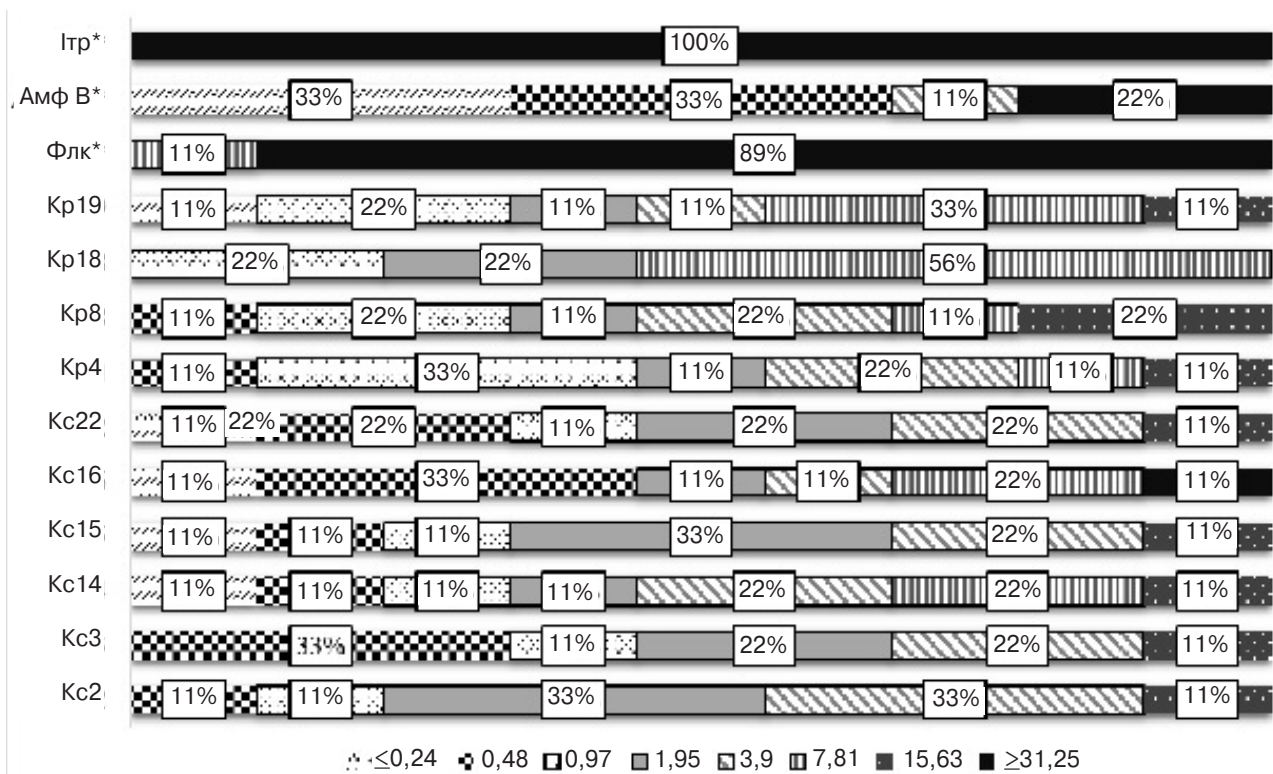
Для даної речовини інгібуючий ефект на клінічні ізоляти спостерігався лише за концентрації від 0,97 мкг/мл, а для референтного штаму –  $(2,28 \pm 0,86)$  мкг/мл.

Флуконазол та ітраконазол не мали достатнього інгібуючого ефекту на представників *Candida* поп-*albicans*.

Результати дослідження чутливості *C. glabrata* до протигрибкових засобів подано на рисунку 4.

Рисунок 3

### Чутливість *C. krusei* до антифунгальних засобів



Примітки: Ітр – ітраконазол, Амф В – амфотерицин В, Флк – флуконазол.

коназолу (81,7%), МІК для яких перевищила 31,25 мкг/мл. Найбільш чутливими усі ізоляти були до амфотерицину В (75,3%).

3. Похідні алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу володіли високою антикандидозною активністю щодо усіх видів клінічних ізолятів. Найбільш ефективною сполукою була Кс22. Середній показник МІК для *C. albicans* становив (1,98±0,56) мкг/мл, а концентрація 1 мкг/мл пригнічувала 59,0% штамів.

Штами non-*albicans*, особливо *C. glabrata*, характеризувалися меншою чутливістю до новосинтезованих сполук, але показники варіювали у межах показника чутливості до амфотерицину В.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Rodrigues C., Rodrigues M., Henriques M. *Candida sp.* Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8 (1). 76. doi: 10.3390/jcm8010076
- Karaa A., Goldstein A. The spectrum of clinical presenta-

tion, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2015. Vol. 16 (1). 1-9. doi: 10.1111/peri.12223

3. King H., Aubert R., Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21 (9). 1414-1431. doi: 10.2337/diacare.21.9.1414

4. Agarwal S., Raman R., Paul P., Rani P., Uthra S., Gayathree R., McCarty C. et al. Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS 1): Study Design and Research Methodology. *Ophthalmic Epidemiology*. 2005. Vol. 12 (2). P. 143-153. doi: 10.1080/09286580590932734

5. Guimarrès T., Nucci M., Mendonça J., Martínez R., Brito L., Silva N., Moretti M. et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012.

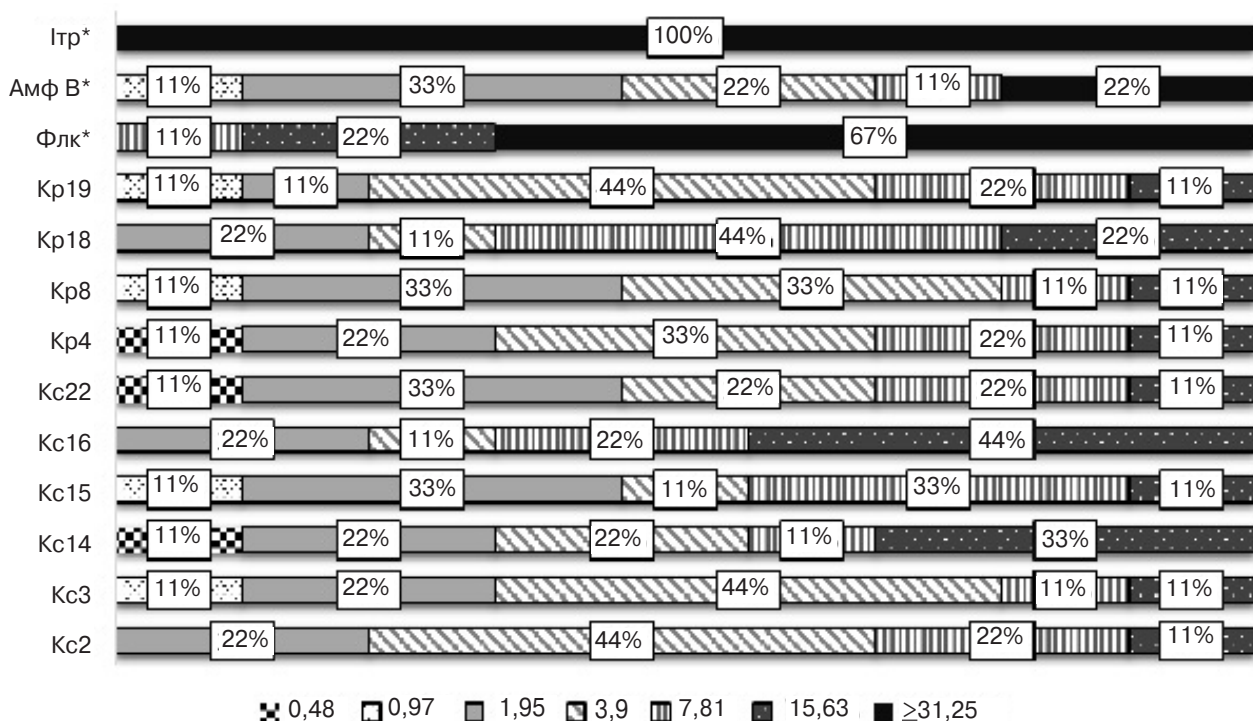
#### Висновки

1. Частота виділення дріжджоподібних грибів у біотопі ротової порожнини у пацієнтів з ЦД 1-го типу становила 66,1%. Рівень орального кандидозу становив 5,1%. Серед представників роду *Candida* у складі суббіотопів порожнини рота виявлено *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*. Серед ідентифікованих кандид в усіх досліджуваних суббіотопах ротової порожнини превалює *C. albicans* (67,8%).

2. Дослідження чутливості до антимікотичних препаратів продемонструвало найбільшу кількість ізолятів до ітраконазолу (100%) та флу-

Рисунок 4

#### Чутливість *C. glabrata* до антифунгальних засобів



Примітки: Itr – ітраконазол, Амф В – амфотерицин В, Флк – флуконазол.



Vol. 16 (6). P. 442-447.

doi: 10.1016/j.ijid.

2012.02.005

6. Khosravi A., Yarahmadi S., Baiat M., Shokri H.,

Pourkabireh M. Factors affecting the prevalence of yeasts in the oral cavity of patients with diabetes mellitus. *Journal de Mycologie Médicale*. 2008.

Vol. 18 (2). P. 83-88. doi:

10.1016/j.mycmed.

2008.04.002

7. Tang H., Liu W., Lin H., Lai C. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatrics Gerontologie International*. 2015. Vol. 15 (6). P. 688-693.

doi: 10.1111/ggi.12329

8. Belazi M., Velegraki A., Fleva A., Gidarakou I., Papanauum L., Baka D. et al. Candidal overgrowth in diabetic patients: Potential predisposing factors. *Mycoses*. 2005. Vol. 48 (3). P. 192-196.

doi: 10.1111/j.1439-

0507.2005.01124.x

9. Gonzalves R., Miranda E., Zaia J., Giannini M. Species diversity of yeast in oral colonization of insulin-treated diabetes mellitus patients. *Mycopathologia*. 2006.

Vol. 162 (2). P. 83-89. doi:

10.1007/s11046-006-0038-5

10. Левицький А.П., Ніколишин А.К., Ступак О.П., Ступак П.П. Кандидоз слизової порожнини рота у хворих на цукровий діабет типу 1: клініка, діагностика, лікування, профілактика. *Український стоматологічний альманах*. 2010. Т. 2, № 2. С. 22-26.

11. Wiederhold N., Tam V., Chi J., Prince R., Kontoyiannis D., Lewis R. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006.

Vol. 50 (2). P. 469-473. doi:

10.1128/AAC.50.2.469-

473.2006

12. Berkow E., Lockhart S. Fluconazole resistance in

*Candida* species: a current perspective. *Infection and Drug Resistance*. 2017.

Vol. 10. P. 237-245. doi:

10.2147/IDR.S118892

13. Kondoh O., Inagaki Y., Fukuda H., Mizuguchi E., Ohya Y., Arisawa M., Shimma N. et al. Piperazine propanol derivative as a novel antifungal targeting 1,3-b-d-glucan synthase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005. Vol. 8 (11). P. 2138-2141.

14. Arendrup M., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. Vol. 18 (7). P. 246-247.

doi: 10.1111/j.1469-

0691.2012.03880.x

#### REFERENCES

- Rodrigues C., Rodrigues M. and Henriques M. *Candida* sp. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 ; 8 (1) : 76. doi: 10.3390/jcm8010076
- Karaa A. and Goldstein A. *Pediatric Diabetes*. 2015 ; 16 (1) ; 1-9. doi: 10.1111/pedi.12223
- King H., Aubert R. and Herman W. *Diabetes Care*. 1998 ; 21 (9) : 1414-1431. doi: 10.2337/diacare.21.9.1414
- Agarwal S., Raman R., Paul P., Rani P., Uthra S., Gayathree R., McCarty C. et al. *Ophthalmic Epidemiology*. 2005 ; 12 (2) : 143-153. doi: 10.1080/09286580590932734
- Guimarres T., Nucci M., Mendonza J., Martinez R., Brito L., Silva N., Moretti M. et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012 ; 16 (6) : 442-447. doi: 10.1016/j.ijid.2012.02.005
- Khosravi A., Yarahmadi S., Baiat M., Shokri H. and Pourkabireh M. *Journal de Mycologie Médicale*. 2008 ; 18 (2) : 83-88. doi:

10.1016/j.mycmed.2008.04.002

7. Tang H., Liu W., Lin H. and Lai C. *Geriatrics Gerontologie International*. 2015 ; 15 (6) : 688-693. doi:

10.1111/ggi.12329

8. Belazi M., Velegraki A., Fleva A., Gidarakou I., Papanauum L., Baka D. et al. *Mycoses*. 2005 ; 48 (3) : 192-196. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01124.x

9. Gonzalves R., Miranda E.,

Zaia J. and Giannini M.

*Mycopathologia*. 2006 ;

162 (2) : 83-89. doi:

10.1007/s11046-006-0038-5

10. Levytskyi A.P., Nikolysyn A.K., Stupak O.P. and Stupak P.P. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2010 ; 2 (2) : 22-26 (in Ukrainian).

11. Wiederhold N., Tam V., Chi J., Prince R., Kontoyiannis D. and Lewis R. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006 ; 50 (2) : 469-473. doi: 10.1128/AAC.50.2.469-473.2006

12. Berkow E. and Lockhart S. *Infection and Drug Resistance*. 2017 ; 10 : 237-245. doi:

10.2147/IDR.S118892

13. Kondoh O., Inagaki Y., Fukuda H., Mizuguchi E., Ohya Y., Arisawa M., Shimma N. et al. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005 ; 8 (11) ; 2138-2141.

14. Arendrup M., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C. and Hope W. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012 ; 18 (7) : 246-247. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03880.x

Надійшло до редакції 14.01.2020