

for congenital malformations occurrence are the result of a deviation from normal human organogenesis. The definitive syntopic effect on the formation and reduction of thyroid gland duct makes sublingual bone, especially during the 8<sup>th</sup> week of human prenatal development. Since glandular tissue, that is derived from pharyngeal pockets, migrates during prenatal development, the remnants of glandular tissues can often be delayed in the course of their displacement. In scientific literature of recent years there is direct evidence, indicating the inherited nature of various congenital anomalies of development, in particular the congenital medial and lateral fistulas and cysts of neck, as well as the possibility of their appearance in the absence of hereditary factors that can cause teratogenic effects.

Clinically, medial cysts manifests in the form of small painless tumor-shaped formations of round shape, with a smooth surface and a dense-elastic consistency. Branchyogenic cysts have slow grow, the first symptoms appear in the period from 3 months to 6 years. The content of cysts is viscous, transparent (in the absence of infection), the wall consists of fibrous tissue, lined by a multilayer flat epithelium, (epitheliocytes are usually located in 3-5 layers). Prismatic ciliated epithelium, which firstly extends from the inside of the cyst, malignates into flat due to high pressure.

Dermoid neck cyst belong to the group of teratoma; inside they are filled with sebaceous and sweat glands, lined with keratinized epithelium. These cysts are located on the places of fusion of embryonic cavities, which go deep into the folds of the epidermis. Dermoid cysts are formed as a result of damaging ectoderm, when its part is separated from the core mass. Such cysts may occur under the tongue and inside its mass, under the muscles of the bottom of oral cavity, in the nasal region, and in supramaxillary region.

The incidence of congenital defects of human neck is not critically high, but remains stable. There are controversial points of view on the timing and sources of their development, which remains an urgent issue for further in-depth anatomical studies. A comprehensive, multidisciplinary approach to embryogenesis and formation of congenital neck malformations will lead to a qualitatively new level in their prevention, timely diagnosis and effective surgical treatment without postoperative complications.

**Key words:** prenatal ontogenesis, congenital anomalies of the neck, fetus, human.

Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 07.05.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-83-86

УДК 579.6

Юнгін О. С.

### АНТИФУНГАЛЬНІ АГЕНТИ У РОЗРІЗІ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*

Київський національний університет технологій та дизайну (м. Київ)

olga.suslova11@gmail.com

В Україні, як і в усьому світі, останнім часом помітно збільшується захворюваність населення на мікози. Цьому значною мірою сприяють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Зниження загального опору організму супроводжується розвитком опортуністичної мікрофлори, одним із сталих представників якої є *Candida spp.* [1]. Важливо, що до числа інфекцій з найвищим рівнем смертності входять шпитальні кандидози. В зоні ризику – пацієнти після хірургічного втручання, катетеризовані пацієнти та хворі на діабет. За даними окремого клінічного дослідження [2] серед 294 досліджених пацієнтів, 168 (57.1%) виявилися інфікованими *Candida albicans*, 64 (21.7%) – *Candida parapsilosis*, 28 (9.5%) – *Candida tropicalis*, й 26 (8.8%) – *Candida glabrata*. Серед ізолятів здатність формувати біоплівку була виявлена у 71.4% штамів *C. tropicalis* (у 20 з 28), 23.1% штамів *C. glabrata* (у 6 з 26), 22.6% штамів *C. albicans* (у 38 із 168), та 21.8% штамів *C. parapsilosis* (у 14 з 64). Автори зазначають, що оскільки для лікування пацієнтів була застосована неадекватна антифунгальна терапія, близько половини пацієнтів померли протягом 30 днів.

Труднощі в діагностиці кандидозної інфекції обумовлені особливостями морфологічних, культуральних, біохімічних та антигенних характеристик збудника, його мінливістю і постійним пристосуванням до умов навколишнього середовища [3]. Складність лікування інвазивних кандидозів полягає також у

тому, що нерідко це змішані, фунго-бактеріальні інфекції.

Вважається [4], що найбільш актуальними мішенями антифунгальних агентів є компоненти клітинної стінки (глюкан, манан, хітин, білки та ліпіди); плазматична мембрана, ергостерол, синтез ДНК та РНК, реакції окисного фосфорилування, АТФази мітохондріальних та вакуолярних мембран (табл.).

Однак, останні дані свідчать, що більшість інфекцій, спричинених мікроорганізмами роду *Candida*, пов'язані з формуванням біоплівки. Біоплівки – біологічні угруповання з високим ступенем організації, в яких мікроорганізми утворюють структуровані, координовані та функціональні угруповання. В цих біологічних угрупованнях клітини вбудовані в поза-клітинний матрикс. Види роду *Candida* утворюють полірезистентні біоплівки, які є важливим чинником їх здатності викликати захворювання [6].

З поглибленням розуміння ролі біоплівок в патогенезі мікозів на передній план почали виступати мішені, пов'язані з їх формуванням: молекули кворум-сенсінгу, екзополімерний матрикс, екзогенна ДНК [7,8]. Поліморфізм *C. albicans*, що проявляється в переході від форми дріжджів до гіф та псевдогіф є критичним для вірулентності мікроорганізму та корелює зі зміною факторів навколишнього середовища [9]. При дослідженні кворум-сенсінгу у еукаріот було показано, що головною молекулою для *C.*

**Мішені дії антифунгальних препаратів (за [5])**

Мішень	Хімічний клас	Антифунгальний агент
клітинна стінка	прадиміцин	BMS-181184
синтез 1,3-b - D-глюкану	ехінокандіни	каспофунгін
синтез хітину	ніккоміцин	ніккоміцин K,Z,T
клітинна мембрана синтез егостеролу	полієни	амфотерицин В, ністатин, гризеофульвін
скваленоепоксидаза	аліламіни	нафтифін*, тербінафін
D <sup>14</sup> - редуктаза/ D <sup>7</sup> D <sup>8</sup> - ізомераза	морфоліни	аморолфін*
14a - деметилаза	азолі: - імідазолі - триазолі - бістриазолі	клотримазол*, еконазол*, кетоконазол, міконазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол
фактор елонгації 2	солдаріни	GM-193663, GM-237354
синтез ДНК/РНК	піримідіни	флюцитозин
мітоз		гризеофульвін

**Примітка:** \* – препарати для зовнішнього застосування.

*albicans* у цьому процесі є фарнезол. Він також відіграє ще кілька ролей у фізіології *C. albicans*. Наприклад, індукує шкідливий вплив на клітини-хазяїна та інші мікроорганізми та відповідає за морфологічну пластичність [10]. Також є припущення, фарнезол відіграє роль фактору вірулентності [11]. Крім фарнезолу, молекулою кворум-сенсінгу дріжджів роду *Candida* є ароматичний спирт тирозол, що контролює ріст, морфогенез та формування біоплівки [12].

Найбільшою групою антифунгальних препаратів, що зараз представлена на фармацевтичному ринку України, є численні похідні імідазолу та триазолу. Антифунгальні антибіотики наразі представлені ністатином та натаміцином. Також серед антифунгальних препаратів зустрічаються саліцилова кислота, тербінафін, нафтифін, ундециленова кислота [13].

Майже всі мікроорганізми здатні протистояти фармакотерапевтичним втручанням завдяки швидкій еволюції генетичних механізмів, що веде до формування резистентності та викликає необхідність перегляду стратегії й тактики застосування антифунгальних препаратів [14].

Численні похідні азолів вважаються найбільш ефективними проти дріжджів, однак дуже важливо при цьому враховувати спектр їх активності, фармакокінетичний профіль і токсичність [15]. Також до уваги слід взяти резистентність, що дуже швидко виникає при застосуванні азолів [16]. Полієнові антибіотики, такі як ністатин, натаміцин, леворин, амфотерицин В при місцевому застосуванні активні переважно щодо *Candida* spp. [17]. Ці лікарські засоби мають ряд протипоказань і небажаних побічних ефектів, тому їх призначення, дозування і тривалість прийому має визначатися тільки лікарем. Пацієнтам, які приймають пероральні антимікотичні препарати, слід суворо дотримуватися схеми і режиму лікування, не припиняти призначений курс терапії самостійно, приймати препарат через однакові проміжки часу і не пропускати прийом дози. Невідповідне

вживання лікарських засобів призводить до формування резистентних штамів збудників та зниженню ефективності лікування.

Ще однією групою антифунгальних агентів є ехінокардини, що є інгібіторами синтезу  $\beta$ -(1,3)-глюкан синтази; результат їх дії проявляється в пошкодженні клітинних стінок грибів. *In vitro* та *in vivo* ехінокардини активно пригнічують ріст більшості видів *Candida* spp. Резистентність зустрічається у випадках мутацій у глюкан-синтазі у *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*, *C. tropicalis* та *C. parapsilosis*. Більшість випадків резистентності виникають через 3-4 тижні терапії, але й навіть після короткотермінового застосування повідомляють про появу стійких мутантів, що свідчить про можливе перенесення резистентності. Крім того, спостерігається, що така резистентність найчастіше виникає у штамів *C. glabrata*, які вже є резистентними до флуконазолу [18]. До переваг ехінокардинів відносять: широкий спектр дії, низьку токсичність, тривалий період напіввиведення. Важливо, що застосування ехінокардинів не потребує корекції дози залежно від віку чи статі. До недоліків відносять ембріотоксичність, тож слід уникати вживання в період вагітності, а в зв'язку з гепатотоксичністю необхідно корегувати дозу у випадку захворювань печінки [19].

Біоплівки *Candida* spp. зазвичай є резистентними до похідних азолів, антифунгальних антибіотиків та ехінокардинів. Так, наприклад, мікроорганізми роду *Candida* у формі біоплівки протистояли концентрації флуконазолу в 1000 разів вищій, ніж мінімальна інгібуюча концентрація для планктонної культури [20]. Для пригнічення біоплівки *Candida* spp. препаратом амфотерицином В чи препаратами ряду ехінокардинів потрібно застосовувати у 2-25 разів вищі концентрації цих сполук у порівнянні з мінімальною інгібуючою концентрацією для планктонної культури. Тобто препарати різних класів антифунгальних агентів мають різну ефективність пригнічення біоплівкоутворювання [21]. Значно ефективнішою в боротьбі

з біоплівками роду *Candida* є комбінована терапія – поєднання синергетичних агентів. Показано, що ця стратегія є успішною для ряду класів лікарських препаратів. Так, наприклад, додавання кальциневрину (циклоспорин А або такролімус) робило культуру *C. albicans* у формі біоплівки чутливою до флуконазолу [22].

Цікавою і перспективною групою для боротьби з мікроорганізмами роду *Candida* є речовини, що взаємодіють з нуклеїновими кислотами. Вони можуть впливати як на планктонну культуру, проникаючи в генетичний апарат, так і на біоплівку – через взаємодію з екзогенною ДНК. Є свідчення, що екзогенна ДНК є ключовою складовою в формуванні та підтриманні біоплівки *C. albicans* [23]. Наразі серед інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот представлені бісамідіни та флуцитозин. Флуцитозин є аналогом піримідину. Він переноситься в клітини дріжджів цитозинними пермеазами, де відбувається його деамінування у 5-фторурацил і фосфорилування до 5-фтордезоксиридину монофосфату. Цей фторований нуклеотид інгібує тимідилат синтазу і тим самим перешкоджає синтезу ДНК. Також 5-фтордезоксиридину монофосфат може далі фосфорилуватися та вбудовуватися в РНК, таким чином впливаючи на РНК та синтез білку [24]. Однак, у *Candida* дуже швидко формується резистентність, якщо 5-фтордезоксиридину монофосфат застосовувати як монотерапію. Формування резистентності пов'язано з мутаціями у генах *FCY2*, *FCY1*, *FUR1* [18].

Бісамідіни є новими молекулами, ефективними проти широкого спектру грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Унікальність їх механізму дії зумовлена високою афінністю бісамідинів до ділянок ДНК, багатих на А-Т пари [25]. Прикріплюючись до ДНК бісамідіни унеможливають подальшу реплікацію молекули та інгібують біосинтез РНК, що призводить до швидкої загибелі клітини. Є свідчення, що бісамідіни можуть використовуватися і як антифунгальні агенти [26].

Незважаючи на те, що антифунгальні засоби на фармацевтичному ринку України представлені численними сполуками та їх комбінаціями, висока частота мутацій, поява нових штамів мікроорганізмів та виникнення резистентності до препаратів, що широко застосовуються, зумовлюють потребу в пошуку нових активних фармацевтичних інгредієнтів та розробці нових препаратів на їх основі [27].

**Висновки.** Лікування інфекцій, що викликані мікроорганізмами роду *Candida*, ускладнюється їх здатністю формувати біоплівки та резистентністю до наявних препаратів. На сьогодні для успішного лікування таких інфекцій слід застосовувати комбіновану терапію. Нагальним питанням постає пошук антифунгальних агентів, мішенями яких виступали б молекули кворум-сенсінгу, екзополімерний матрикс, екзогенна ДНК. Альтернативними антифунгальними агентами можуть бути сполуки, що взаємодіють безпосередньо з ДНК/РНК мікроорганізму.

### Література

- Dühring S, Germerodt S, Skerka C, Zipfel PF, Dandekar T, Schuster S. Host-pathogen interactions between the human innate immune system and *Candida albicans* – understanding and modeling defense and evasion strategies. *Frontiers in microbiology*. 2015;6:618-25.
- Tumbarello M, Posteraro B, Treccarichi E, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):1843-50.
- Holubka OV. Poshyrenist kandydoziv, zahalna kharakterystyka zbudnyka, osoblyvosti laboratornoi diahnozyk. *Annaly Mechnykovskoho instytutu*. 2011;2:51-9. [in Ukrainian].
- Bossche HV. Anti-Candida Drugs – Mechanisms of Action. *Candida and Candidamycosis*. Springer, Boston, MA; 1991. p. 83-95.
- Vanden Bossche H, Marichal P, Odds F. Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol*. 1994;2:393-400.
- Sardi J, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of medical microbiology*. 2013;62(1):10-24.
- Nett JE, Sanchez H, Cain MT, Andes DR. Genetic basis of *Candida* biofilm resistance due to drug-sequestering matrix glucan. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202(1):171-5.
- Taff HT, Nett JE, Zarnowski R, Ross KM, Sanchez H, Cain MT, et al. A *Candida* biofilm-induced pathway for matrix glucan delivery: implications for drug resistance. *PLoS pathogens*. 2012;8(8):e1002848.
- Gow NAR, Brown AJP, Odds FC. Fungal morphogenesis and host invasion. *Current opinion in microbiology*. 2002;5(4):366-71.
- Machida K, Tanaka T, Yano Y, Otani S, Taniguchi M. Farnesol-induced growth inhibition in *Saccharomyces cerevisiae* by a cell cycle mechanism. *Microbiology*. 1999;145(2):293-9.
- Leonhardt I, Spielberg S, Webera M, Albrecht-Eckardt D, Blässc M, Claus R, et al. The fungal quorum-sensing molecule farnesol activates innate immune cells but suppresses cellular adaptive immunity. *MBio*. 2015;6(2):e00143-15.
- Albuquerque P, Casadevall A. Quorum sensing in fungi – a review. *Medical mycology*. 2012;50(40):337-45.
- Vlasenko IO, Aram D, Davtian LL. Vychennia asortymentu likarskykh zasobiv dlia mistsevoho likuvannia hrybkovykh urazhen, shcho uskladneni keratozom. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2013;6:15. [in Ukrainian].
- Kyrychek LT. Antybyotyky v sovremennoi khymyoterapyi. *Mezhdunarodnyi medytsynskyi zhurnal*. 2003;1:118-21. [in Russian].
- De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs*. 2001;61(1):27-37.
- Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(1):1-12.
- Paczkowska I, Wójtowicz A, Malm A. Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz. *Ter Lek*. 2010;66:539-43.
- Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(3):445-51.
- Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(3):27-8.
- Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Massey R, Holoyda K, Hoff B, et al. Putative role of  $\beta$ -1, 3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(2):510-20.
- Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(6):1773-80.
- Uppuluri P, Nett J, Heitman J, Andes D. Synergistic effect of calcineurin inhibitors and fluconazole against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(3):1127-32.
- Martins M, Uppuluri P, Thomas DP, Cleary IA, Henriques M, Lopez-Ribot JL, et al. Presence of extracellular DNA in the *Candida albicans* biofilm matrix and its contribution to biofilms. *Mycopathologia*. 2010;169(5):323-31.

24. Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *BioMed research international*. 2013;20:13-25.
25. Nguyen ST, Kwasny SM, Ding X, Williams JD, Peet NP, Bowlin TL, et al. Synthesis and antifungal evaluation of head-to-head and head-to-tail bisamidinium compounds. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2015;23(17):5789-98.
26. Shrestha SK, Kril LM, Green KD, Kwiatkowski S, Sviripa VM, Nickell JR, et al. Bis (N-amidinohydrazones) and N-(amidino)-N'-aryl-bishydrazones: new classes of antibacterial/antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2017;25(1):58-66.
27. Koliadenko VH, Korolenko VV, Bondur VV. Protyhrybkovi zasoby: suchasne ta maibutnie. *Ukr. zhurn. dermatol., venerol., kosmetol.* 2004;3:14. [in Ukrainian].

### АНТИФУНГАЛЬНІ АГЕНТИ У РОЗРІЗІ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*

Юнгін О. С.

**Резюме.** В статті проаналізовано наявні антифунгальні засоби, що застосовуються для терапії захворювань, викликаних *Candida spp.* Описано класи препаратів за мішенями їх дії. Окремо розглянуто явище біоплівкоутворення в патогенезі мікозів та нові мішені для антифунгальних препаратів, пов'язані з формуванням біоплівки: молекули кворум-сенсінгу, екзополімерний матрикс, екзогенну ДНК. Особливу увагу акцентовано на препаратах, здатних пригнічувати біоплівкоутворення. Як ще один ефективний підхід з метою підвищення тактики антифунгального захисту розглянуте комплексне застосування препаратів із синергічним механізмом дії.

**Ключові слова:** антифунгальні агенти, біоплівка, *C. albicans*, резистентність.

### АНТИФУНГАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ В РАЗРЕЗЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*

Юнгин О. С.

**Резюме.** В статье проанализированы имеющиеся антифунгальные средства, применяемые для терапии заболеваний, вызванных *Candida spp.* Описаны классы препаратов по мишеням их действия. Отдельно рассмотрено явление биопленкообразования в патогенезе микозов и новые мишени для антифунгальных препаратов, связанные с формированием биопленки: молекулы кворум-сенсинга, экзополлимерный матрикс, экзогенную ДНК. Особое внимание акцентировано на препаратах, способных подавлять образование биопленки. Как еще один эффективный подход с целью повышения тактики антифунгальной защиты рассмотрено комплексное применение препаратов с синергическим механизмом действия.

**Ключевые слова:** антифунгальные агенты, биопленка, *C. albicans*, резистентность.

### ANTIFUNGAL AGENTS IN TERMS OF ACQUIRED RESISTANCE IN *CANDIDA* SPECIES

Iungin O. S.

**Abstract.** As long as in Ukraine and all over the world *Candida spp.* causes dangerous mycosis in immunosuppressive patients new drugs and targets for antifungal treatment needs to be found. In this review it is analysed available antifungal agents used to treat diseases caused by *Candida spp.* including resistant to azoles drugs *C. albicans* and non-*albicans* species. It was also estimated the ratio of *C. albicans* and non-*albicans* species in causing hospital infections. It was shown the ability of hospital *C. albicans* and non-*albicans* species to form biofilms as well. Different classes of drugs are described by the targets of their action focused on cell compartments. Among them are echinocandins, polyenes antibiotics, pyrimidines etc. These groups have been shown as the most effective against azole-resistant *Candida* strains. Also, the phenomenon of biofilm formation in the pathogenesis of mycoses were described as well as new targets for antifungal drugs associated with the formation of biofilms: quorum-sensing molecules, exopolymer matrix, eDNA. These new targets are the promising way for resistant species treatment. The effective way to combat hard infection is to combine antibiofilm and antifungal treatment to make described drugs work. Particular attention is focused on drugs that can suppress the formation of biofilms. Antimicrobial compounds binding with DNA/RNA used as new anti-biofilm drugs. The most effective representatives of this group are diamidines and flucytosine. Fungal quorum-sensing molecules (farnesol and tirosol) could be the potential targets for drug development as these molecules were described as virulent agents and coordinates yeast-host relations. As another effective approach to improve the tactics of antifungal treatment, a comprehensive use of drugs with a synergistic mechanism of action is considered.

**Key words:** antifungal agents, biofilm, *C. albicans*, resistance.

Рецензент – проф. Лобань Г. А.

Стаття надійшла 06.05.2018 року