

## СВЕТОИНДУЦИРОВАННОЕ УСИЛЕНИЕ АНТИГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ АМФОТЕРИЦИНА В

А. И. Третьякова<sup>1</sup>, Л. Г. Плавская<sup>1</sup>, А. В. Микулич<sup>1</sup>, И. А. Леусенко<sup>1</sup>,  
В. Ю. Плавский<sup>1</sup>, И. Л. Морозова<sup>2</sup>, Т. Е. Кузнецова<sup>2</sup>, А. Э. Пыж<sup>2</sup>,  
Е. Л. Рыжковская<sup>2</sup>, Н. И. Счастливая<sup>2</sup>, В. С. Улащик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Минск

<sup>2</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

E-mail: v.plavskii@ifanbel.bas-net.by

Амфотерицин В – макроциклический полиеновый антибиотик, считающийся «золотым стандартом» в лечении заболеваний грибковой природы. В клинической практике препарат используется более 50 лет. Однако в последнее время в связи с усилением резистентности и появлением новых устойчивых штаммов эффективность применения указанного соединения значительно снизилась. В данной работе впервые показана возможность усиления фунгицидного действия амфотерицина В (в лекарственной форме «Фунгизон») за счет использования его способности выступать в качестве фотосенсибилизатора при воздействии излучения, соответствующего полосе поглощения лекарственного препарата. Достоинством сочетанного действия антибиотика и света является отсутствие резистентности у патогенной микрофлоры к деструктивному действию интермедиатов, генерируемых сенсибилизатором.

Детальные исследования структуры амфотерицина В показали, что данное соединение в водном растворе представляет собой совокупность мономерных, димерных и олигомерных форм. При этом фотосенсибилизирующая активность препарата обусловлена преимущественно мономерными формами, на что указывает отсутствие фотобиологического эффекта при облучении водных растворов амфотерицина и различных аминокислот излучением, соответствующим полосе поглощения антибиотика. В то же время, при облучении этих соединений в органических растворителях, в которых амфотерицин находится в мономерной форме, четко проявляется фотосенсибилизирующее действие антибиотика.

Отличительная особенность фотоники амфотерицина – запрещенный по правилам симметрии переход  $S_0 \rightarrow S_1$ ; поглощение в УФ и видимой области спектра обусловлено переходом  $S_0 \rightarrow S_2$ . Показано, что регистрируемая флуоресценция водных растворов препарата объясняется, главным образом, испусканием мономеров как в канале  $S_1 \rightarrow S_0$ , так и  $S_2 \rightarrow S_0$ . Вопреки общепринятому мнению, вклад димерных форм во флуоресценцию незначителен. Основанием для вывода об отсутствии флуоресценции у димеров послужили результаты сравнения спектров возбужде-

ния флуоресценции и спектров поглощения очень разбавленных растворов амфотерицина, в которых препарат находится в мономерной форме, и растворов с преобладающим содержанием димерных форм. Кроме того, в спектре флуоресценции концентрированных растворов не удалось обнаружить дополнительных полос, которые можно было отнести к испусканию агрегированных форм препарата. Обнаружена также диссоциация агрегированных форм амфотерицина под действием возбуждающего УФ излучения на мономеры и их последующая флуоресценция как в канале  $S_1 \rightarrow S_0$ , так и  $S_2 \rightarrow S_0$ .

С помощью спектрально-люминесцентных методов установлено, что одной из мишеней фотодинамического действия амфотерицина являются ферменты системы гликолиза, что подтверждается светоиндуцированным ингибированием их активности. Фотодинамическому повреждению ферментов способствует их комплексообразование с амфотерицином. Показано, что в зависимости от типа биосубстрата его повреждение, сенсibilизированное амфотерицином, может реализовываться как по радикальному механизму, так и с участием синглетного кислорода. Сенсibilизированная амфотерицином генерация синглетного кислорода в водных средах подтверждена с использованием флуоресцентного зонда Singlet Oxygen Sensor Green – специфического флуоресцентного сенсора  $^1O_2$ .

Способность амфотерицина выполнять функцию фотосенсibilизатора продемонстрирована также и на клеточном уровне (клетки почки африканской зеленой мартышки BGM) с помощью МТТ-теста. Показано, что при воздействии лазерного излучения синей области спектра (соответствующего полосе поглощения амфотерицина) на клетки, преинкубированные с фотосенсibilизатором, наблюдается их дозозависимая фотодеструкция (снижение выживаемости).

При моделировании контактного дерматита на депилированных участках кожи крыс показано также, что при воздействии излучения, соответствующего полосе поглощения амфотерицина, наблюдается двукратное усиление его фунгицидного действия.

Полученные результаты могут найти широкое применение в медицинской практике для лечения грибковых поражений кожи, полости рта, женской половой сферы и др. Наличие фотосенсibilизатора (амфотерицина В), разрешенного к применению, и фототерапевтической аппаратуры, соответствующей его спектру поглощения, позволяют разработать эффективные медицинские технологии.