

АКТИВАЦИЯ ПРОЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ФОСФОЛИПИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФОСФОЛИПАЗ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Герловский Д.О., Расич В.А., Литвинко Н.М.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

Существует ряд проблем, которые ограничивают применение многих лекарственных веществ: низкая растворимость, биоразлагаемость, побочные эффекты, токсичность. Использование технологий модификации препаратов prodrugs, предусматривающих конъюгацию фосфолипидов с производными нуклеозидов, облегчает проникновение веществ через мембрану, повышает действенность препарата, предоставляет возможность направленной доставки к мишени, снижает токсичность. В представленной работе технологию prodrugs применяли к неларабину [5]. В качестве микроорганизма-мишени выбран штамм *Candida sake*, который является возбудителем спондилодисцита у пациентов на гемодиализе [2] и вульвовагинального кандидоза [3]. Известны случаи заболевания грибковым эндокардитом, вызванным *C. sake*, у пациентов с ревматической недостаточностью митрального клапана после операции [1]. Целью данной работы являлось изучение возможности активации пролекарств под действием факторов вирулентности – фосфолипаз самих микроорганизмов.

Показано методом диффузии в агарозный гель, что штамм *Candida sake* обладает фосфолипазной активностью. Установлено, что липоконъюгат димиристоилфосфатидилнеларабин, изученный как потенциальное пролекарство разными методами в составе мицеллярной и ламеллярной фаз, проявил антимикробную активность по отношению к грибам рода *Candida*. Мицеллярная липоформа препарата оказалась более эффективной: значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), полученные *in vitro*, находятся в диапазоне 0,05-0,125 мкмоль/мл. Такие препаративные липоформы неларабина начинали действовать через 10 ч и показали блокировку скорости роста микроорганизма в 10 раз по сравнению с контролем. Живых клеток *C. sake* после 24 ч инкубации с исследуемым димиристоилфосфатидилнеларабином обнаружено не было. Длительное время проявления антимикробного эффекта вероятнее всего связано с необходимостью наработки фосфолипазы микроорганизмом для фосфолиполиза. Различия в действии мицеллярных и липосомальных форм препарата подтверждают ранее установленную роль межфазной поверхности «липид-вода» в активации реакций фосфолиполиза. Полученные результаты обсуждаются в свете того, что данное пролекарство с учетом диапазона установленной МИК не уступает по эффективности другим антимикробным препаратам: к примеру, такие значения для флуконазола колеблются от 0,0004 до 0,209 мкмоль/мл [4].

Библиографические ссылки

1. Anuradha, S. *Candida sake* – A Rare Cause of Fungal Endocarditis / S. Anuradha – P. 2.
2. *Candida sake* as the causative agent of spondylodiscitis in a hemodialysis patient / A. Palmisano [et al.] // The Spine Journal. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. e12-e16.
3. Epidemiological phenotypic characteristics of vaginal yeasts at the Comoros / C. Farina [et al.] // Mycoses. – 2009. – Vol. 52, № 5. – P. 458-461.
4. Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol / R.A. Cordeiro [et al.] // Med Mycol. – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 53-59.
5. Sanford, M. Nelarabine / M. Sanford, K.A. Lyseng-Williamson // Drugs. – 2008. – Vol. 68, № 4. – P. 439-47.