

УДК 615.4:579.63

**СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ЗАХВОРЮВАНЬ, ВИКЛИКАНИХ ДЕРМАТОФІТАМИ І ДРІЖДЖЕПОДІБНИМИ
ГРИБАМИ****Білецька В. Л., Кисель А. А., Качан Р. В.**

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета. Створення лікарських засобів на основі нових діючих речовин (ДР) для лікування та профілактики інфекцій, спричинених дріжджеподібними грибами *Candida albicans* та дерматофітами, для мінімізації ризику виникнення резистентності патогенних мікроорганізмів до активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Методика. Проведено теоретичне дослідження стану проблеми захворюваності на мікози, проаналізовано основні причини виникнення хвороб, фактори ризику та шляхи передачі. Для визначення фунгіцидної активності АФІ використовували диско-дифузійний метод. Було досліджено найбільш ефективні ДР з фунгіцидною активністю, які рекомендовано використовувати для створення нових лікарських засобів.

Результати. Доведено актуальність та ефективність використання таких засобів на основі нових ДР, як полімерні гуанідинові препарати, що мають чітко виражену фунгіцидну активність та активність саме проти дріжджеподібних грибів *C. albicans* (полігексаметиленгуанідин гідрохлорид, далі ПГМГ Гх). Для профілактики хвороб, спричинених дерматофітами, рекомендовано використовувати засоби на основі Tetranyl U. Для лікування кандидозів ефективно використовувати препарати, ДР яких є ПГМГ Гх.

Наукова новизна. Використання ПГМГ Гх, як протигрибкового засобу, для лікування хвороб, спричинених *C. albicans*. Використання катіонактивних ПАР, а саме Tetranyl U, як речовини, яка буде підсилювати та пролонгувати фунгіцидну дію.

Практична значимість. Використання нових АФІ, які не достатньо поширені на фармацевтичному ринку та рідко застосовуються для лікування хвороб, що спричиняють дерматофіти та дріжджеподібні гриби *C. albicans*. Перевагою є те, що патогенні мікроорганізми не мають стійкості до ПГМГ Гх та Tetranyl U.

Ключові слова: грибові захворювання, дріжджеподібні гриби, дерматофіти, резистентність, місцеве лікування, дезінфікуючі засоби, полімерні гуанідинові препарати

В Україні, як і у світі в цілому, спостерігається неухильне зростання мікозів. Мікози – одна з поширених груп інфекцій, що спричиняються різними видами патогенних та умовно-патогенних грибів (зокрема дерматофітів та дріжджеподібних грибів роду *Candida*). Проблема мікозів на сьогоднішній день поставлена досить гостро: грибові ураження спотворюють шкіру хворого та її придатки, при захворюваннях виникає алергія, уражається багато органів і тканин (у т. ч. розвиваються системні мікози), виникають гранульоми, що порушують функцію багатьох органів [1]. Це пов'язано з негативною дією різних факторів сучасної цивілізації на організм людини і, особливо, на систему імунітету: нераціонального використання антимікробних препаратів широкого спектру дії, складних схем

цитостатичної, гормональної, променевої терапії, епідемії інфекції, обумовленої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), онкопатології, ендокринопатії, несприятливої демографічної ситуації, використання антибіотиків і гормонів у ветеринарії [2].

Постановка завдання

За статистикою понад 31 % населення України хворіють мікозами. У 20 % населення Землі реєструються поверхневі мікози шкіри [3]. Досить часте вживання протигрибкових засобів може призвести до виникнення резистентності патогенних мікроорганізмів до діючих речовин, і, як результат неефективності лікування. Оскільки, грибові захворювання легше попередити, ніж лікувати, тому видається актуальним розроблення нових засобів для профілактики та лікування захворювань, викликаних дерматофітами та дріжджеподібними грибами.

Результати дослідження

Епідеміологічні дослідження показують, що поширеність грибових інфекцій серед населення України є нерівномірною. Чітко виділяються уразливі групи, що відіграють провідну роль у динаміці епідемічного процесу [4].

За останні роки виникло різке зростання рівня частоти та тяжкості грибових інфекцій, у тому числі із хронічним перебігом, глибоких мікозів та тяжких системних мікозів. За даними епідеміологічних досліджень частота виявлення мікозів серед дорослих становить від 7 до 20 %. У осіб без тяжких захворювань і порушень імунітету мікози зустрічаються найчастіше у вигляді локалізованого ураження шкіри, у більшості випадків легко лікуються і не загрожують життю [5].

Опортуністичні інфекції – інфекційні захворювання, що спричиняють мікроорганізми, які зазвичай не здатні призвести до хвороби людини із здоровою імунною системою, але можуть розвиватися у людей з ослабленою імунною системою. На сьогодні спостерігається епідемія опортуністичних інфекцій, серед яких провідне місце займають мікози, збудниками яких є дерматофіти та дріжджеподібні гриби. Мікотичні інфекції здатні погіршити якість життя хворого значною мірою. Зниження працездатності від незначного ступеня до помірного відзначається у 35 % випадків, раптова і тривала втрата працездатності – у 20 % [3]. У 56 % пацієнтів відзначаються ускладнення у вигляді неврозів і депресії, а у 22 % – стійке відчуття сорому через косметичний дефект, спричинений мікотичними інфекціями.

Дерматомикози – це інфекційні захворювання шкіри, викликані грибами-дерматофітами роду *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton*. Дерматофіти

(*Dermatophytes*) представляють собою основну групу патогенних для людини грибів, які пристосувалися до життя у кератиновмісних тканинах. Кератин став основним середовищем їх існування, розмноження, росту і харчування. Деякі дерматофіти (антропофіли) використовують для цього кератиновмісні тканини людини (роговий шар епідермісу, волосся, нігті); інші – тварин і птахів (зоофіли). Деякі види зоофільних дерматофітів можуть одночасно паразитувати у шкірі, волоссі або нігтях людини (зооантропофіли).

Грибкові інфекції шкірних покривів зустрічаються всюди, особливо схильні до них діти та мешканці регіонів з теплим і жарким кліматом. Дерматомікози виникають при контакті з зараженими цим захворюванням людиною або домашніми тваринами, при передачі збудника хвороби через заражені предмети, а також при контакті з землею, в якій живуть гриби-дерматофіти. Характерними ознаками цього захворювання є свербіж та округлої форми ураження шкіри.

Розрізняють такі види уражень шкіри дерматофітами: дерматомікоз волосистої частини голови, бороди та вусів, гладкої шкіри, пахової області (на сідницях, зовнішніх статевих органах і внутрішніх поверхнях стегон), стоп та нігтів.

Онїхомікози вражають не менше 5-10 % населення, а за останні 10 років захворюваність виросла у 25 разів. Онїхомікози на стопах зустрічаються у 3-7 разів частіше, ніж на кистях. Дерматофіти вважаються головними збудниками онїхомікозу взагалі. На їх частку припадає до 70-90 % всіх грибкових інфекцій нігтів. Збудником онїхомікозу може бути будь-який з дерматофітів, але частіше всього два види: *T. rubrum* і *T. mentagrophytes var. interdigitale*. Також досить поширеним збудником онїхомікозів є гриби роду *Candida*.

Кандидоз – хронічна рецидивна хвороба, спричинена дріжджеподібними грибами роду *Candida*, яка тяжко піддається лікуванню [6]. Кандидоз, який свідчить про зниження імунітету організму, належить до опортуністичних мікозів, тобто зумовлюється умовно-патогенними грибами, які входять до складу нормальних мікробіоценозів на правах резидентної (факультативно-резидентної) мікрофлори і набувають клінічного значення лише за досягнення певного рівня обсіменіння. Кандидоз не є ВІЛ-асоційованою інфекцією. *C. albicans* є збудником урогенітального кандидозу (УГК) у 95 % випадків. Вперше гриби роду *Candida* були описані як збудник молочниці у 1842 р. [7].

Грибкові інфекції у теперішній час виявляються серйозною, а в ряді клінічних ситуацій і життєзагрозовою проблемою сучасної медицини. Гриби роду *Candida* займають четверте місце в етіологічній структурі внутрішньолікарняних інфекцій кровотоку, частота виявлення яких складає 7,6 %, летальність при цій патології сягає 40 % [8].

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* – представники нормальної мікробіоти, колонізують шкіру, шлунково-кишковий та уrogenітальний тракти, а зі слизових оболонок людини виділено понад 27 видів (зі 196 визначених сьогодні) грибів роду *Candida* [9-10]. Пригнічення функції Т-лімфоцитів – основний фон розвитку всіх форм кандидозу. Реалізація патогенних властивостей грибів визначається факторами агресії, до яких відносяться адгезія грибкової клітини до біосубстрату, сукупність літичних ферментів, які забезпечують інвазію елементів збудника у живі тканини.

Виділяють наступні форми кандидозу:

- поверхневий, основним проявом якого є враження шкіри, нігтів та слизових оболонок;
- інвазивний, характерними ознаками якого є кандидемія, дисемінований кандидоз органів (гострий та хронічний), кандидозне враження одного органу. Летальність при інвазивних мікозах залишається високою. Фунгемія, викликана грибами роду *Candida*, спричиняє смертність у 40-50 % хворих.

Виникненню та розвитку кандидозу сприяє низка несприятливих чинників або поєднання їх [6].

Екзогенні чинники:

- умови праці на виробництві, що сприяють підвищеному потовиділенню, мацерації шкіри;
- вплив шкідливих речовин на виробництвах (кислот, основ, цементу і т. д.) на шкіру та слизові оболонки;
- вміст у повітрі спор грибів (вирощування глив, печериць і т. д., переробка фруктів, овочів, фармацевтичні заводи, зокрема, виробництво антибіотиків, кондитерські фабрики, виробництво білково-вітамінних концентратів тощо);
- травми статевих органів;
- вплив іонізуючого опромінення;
- легковажність до особистої гігієни (зокрема, статевих органів);
- внутрішньосудинні катетери, перитонеальний діаліз і гемодіаліз, трансплантація органів;
- вік понад 40 років.

Ендогенні чинники:

- хвороби обміну речовин (дисбактеріоз, цукровий діабет, ожиріння, коліт);

- хвороби системи крові, авітамінози, новоутворення, рак;
- хронічні інфекційні хвороби, у т. ч. після курсу антибіотикотерапії з приводу специфічних чи неспецифічних запальних хвороб чоловічих статевих органів;
- вегетодистонія з підвищеним потовиділенням;
- тривалий прийом гормонів, двох і більше антибіотиків, імунодепресантів, антитрихомонадних засобів, цитостатиків [6].

Дріжджеподібні гриби (*C. albicans*) та дерматофіти [11] широко поширені у природі: знаходяться у ґрунті, медичних стаціонарних закладах, на тваринах, предметах (у побуті) і у харчових продуктах. *Candida spp.* – це поширені сапрофіти, які колонізують людський організм і наявні на шкірі, у ШКТ, жіночих статевих органах. Переважна більшість інфікувань *Candida* ендогенного походження, але можлива також трансмісія від людини до людини.

Основні шляхи інфікування грибковими інфекціями:

1. Самозараження (недотримання норм гігієни, наявність шкідливих звичок).
2. Інфікування статевим шляхом.
3. Побутові шляхи зараження:
 - при використанні чужих предметів особистої гігієни: мочалок, рушників, прокладок і так далі;
 - під час купання в одному басейні, походу в сауну, спортзали, громадські туалети та душ.
4. Від матері до дитини (в утробі матері, в процесі народження, новонароджена дитина може заразитися молочницею у перші місяці життя, під час годування груддю) [11].

C. albicans систематично виявляють у здорових осіб у складі нормальної мікробіоти шлунково-кишкового тракту, рота і глотки, на шкірі та слизових оболонках геніталій [12].

Лікування поверхневих мікозів тривале і потребує комплексного підходу. Застосовують системну терапію, місцеву та комбіновану [13]. Місцеву терапію призначають переважно хворим з початковими явищами або ураженнями поодиноких частин тіла, а також у разі протипоказань до застосування лікарських засобів (ЛЗ) системної дії [14].

Місцева терапія має певні переваги перед системною [15]:

- дозволяє застосувати високі конценції антимікотиків, що на три-чотири порядки перевищують концентрації для системних препаратів;
- препарат не всмоктується у системний кровообіг, тому таке лікування безпечне;

- рідко спостерігається розвиток побічних реакцій і токсичних ефектів навіть при тривалому застосуванні антимікотиків;
- призначення місцевої терапії не обмежене супутньою патологією, віком пацієнта, можливою взаємодією при одночасному прийомі інших лікарських засобів;
- дозволяє використати широкий спектр активності, не тільки антимікотичну, але й антимікробну і протизапальну.

Місцеві препарати можна використовувати для протирецидивної профілактики після лікування системним засобом, крім того, місцева терапія дає змогу розширити етіологічні показання до застосування системного препарату більш вузького спектра дії. Застосування препарату місцевої дії має максимальний ефект та мінімально шкідливий вплив на організм (порівняно з антибіотиками) [14]. Зовнішнє застосування ЛЗ дає можливість уникати коливання концентрації діючих речовин у плазмі, що є типовим при повторному застосуванні ліків, які швидко виводяться, а також уникати ефекту первинного проходження через печінку, який відбувається після абсорбції у шлунково-кишковому тракті [16].

На жаль, існує сильна тенденція до рецидиву грибкових інфекцій у багатьох людей навіть після ефективного лікування лікарським засобом. Крім того, існує проблема виникнення резистентності патогенних мікроорганізмів до діючих речовин лікарських засобів, внаслідок чого лікування стає неефективним. Патогенні мікроорганізми легко приживаються, а от позбутися від них складно, тому необхідне комплексне лікування організму, дотримання дієти та здорового способу життя. Саме тому для попередження захворювання необхідна профілактика.

Здебільшого інфікування грибковими патогенами виникає через забруднені мікроорганізмами взуття, килимки, рушники, контактні поверхні лазень, душових, спортзалів, басейнів, під час медичних маніпуляцій та при недотриманні особистої гігієни [17]. Спори або міцелій грибів при потраплянні на шкіру краще за все адаптуються на ділянках з мікротравмами. Поширенню грибкових захворювань сприяють тепло, волога, відсутність вентиляції, а також чисельні детергенти та мила, що видаляють ліпідний шар шкіри разом з бактеріями – природними антагоністами грибів [1]. Довгий час грибкові захворювання протікають безсимптомно, тому протигрибкову дезінфекцію необхідно проводити регулярно.

Значення антисептиків і дезінфікуючих засобів дуже велике. Їх використовують при профілактиці та лікуванні інфікованих ран, та уражень мікроорганізмами шкірних покривів

і слизових оболонок, для обробки води та їжі, для знезараження медичних інструментів, білизни і т. д. Головними вимогами до профілактичних засобів є відсутність місцевої негативної (наприклад, подразливої) дії на тканини, мінімальна всмоктуваність з місця їх нанесення, відсутність алергійного впливу та низька токсичність.

Для лікування кандидозів пропонується застосовувати нові АФІ – представники класу гуанідинів: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид [18-19], які раніше дуже рідко використовувалися для лікування захворювань, викликаних *C. albicans*, а використовувалися переважно для лікування бактеріальних інфекцій. Проте, нещодавні дослідження доводять, що ПГМГ Гх також володіє активністю щодо *C. albicans* (щодо дерматофітів ці засоби не ефективні) та є більш ефективним ніж часто використовувані ДР.

Для профілактики кандидозів, так як і для інфекцій викликаних дерматофітами, необхідно проводити дезінфекцію. З цією метою пропонується регулярно обробляти фунгіцидними препаратами взуття, одяг, побутові предмети тощо та після відвідування басейнів, саун, місць громадського користування.

Висновки

На сьогодні для людини є досить актуальною проблема мікозів, яка потребує системного вирішення: як лікування, так і профілактики. Крім того, активні фармацевтичні інгредієнти, які використовувалися тривалий час, стають неефективними через виникнення резистентності мікроорганізмів-збудників. Тому, пропонується створення препаратів на основі нових діючих речовин: полігексаметиленгуанідин гідрохлорид – для лікування хвороб, викликаних *C. albicans* та Tetranyl U – для профілактики інфекцій, спричинених дерматофітами.

Список використаних джерел

1. Гаврилюк О. І., Скрипська О. В., Дейнека С. Є., Ягодинець П. І. Грибкові захворювання людини та визначення протигрибкової активності нових похідних фенолвмісних сполук / Режим доступу: http://www.rusnauka.com/2_KAND_2014/Medecine/6_151832.doc.htm
2. LaFleur M. D. Novel high-throughput screen against *Candida albicans* identifies antifungal potentiators and agents effective

References

1. Havryliuk, O.I., Skryps'ka, O.V., Dejneka, S.Ye. & Yahodynets', P.I. *Hrybkovi zakhvoriuvannia liudyny ta vyznachennia protyhrybkovoi aktyvnosti novykh pokhidnykh fenolvmisnykh spolut* [Fungal diseases and determination of antifungal activity of new derivatives of phenol-containing compounds]. Retrieved from: http://vvv.rusnauka.tsom/2_KAND_2014/Medetsine/6_151832.dots.htm [in Ukrainian].
2. LaFleur, M.D. Novel high-throughput screen against *Candida albicans* identifies antifungal potentiators and agents effective against biofilms / M. D. LaFleur, E. Lucumi, A. D. Napper, S. L.

- against biofilms / M. D. LaFleur, E. Lucumi, A. D. Napper, S. L. Diamond, K. Lewis // *J Antimicrob Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – Suppl. 4. – p. 820-826.
- Захворюваність на мікози шкіри / Режим доступу: <https://www.jnjconsumer.com.ua/nizoral/vse-o-gribke/stati-o-gribke/zabolevaemost-mikozami-kozhi>
 - Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // . – М.: ООО «Бином-пресс», 2003. – 440 с.
 - Собкова Ж. В. Динамика выделения и видовой состав дрожжеподобных грибов рода *Candida*, изолированных от больных многопрофильного стационара / Ж. В. Собкова, Е. И. Полищук // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* – 2013. – Т. 8, №2. – с. 155-158.
 - Попов І. В. Урогенітальний кандидоз у амбулаторній практиці уролога / І. В. Попов // *Медицина трансп. України.* – 2011. – № 1. – С. 95-98.
 - Enoch D. A. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options [Text] / D. A. Enoch, H. A. Ludlam, N. M. Brown // *J Med Microbiol.* – 2006, Vol.55. – P.809-818.
 - Голубка О. В. Поширеність кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики / О. В. Голубка // *ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України».* – N 2, 2011.
 - Тютюнник В. Л. Вагинальний кандидоз у вагітних: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування / В. Л. Diamond, K. Lewis // *J Antimicrob Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – Suppl. 4. – p. 820–826. [in English].
 - Zakhvoriuvanist' na mikozy shkiry* [The incidence of mycosis of the skin]. Retrieved from: <https://www.jnjconsumer.com.ua/nizoral/vse-o-gribke/stati-o-gribke/zabolevaemost-mikozami-kozhi> [in Ukrainian].
 - Serheev, A.Yu. & Serheev, Yu.V. (2003). *Hrybkovye ynfektsyy. Rukovodstvo dlia vrachej* [Fungal infections. A guide for doctors] Moscow: ООО «Bynom-press» [in Russian].
 - Sobkova, Zh.V. & Polyschuk, E.Y. *Dynamyka vydelenyia y vydovoj sostav drozhzhopodobnykh hrybov roda Candida, yzolyrovannykh ot bol'nykh mnohoprofyl'noho stacyonara* [Isolation dynamics and species composition of yeast-like fungi of the genus *Candida* isolated from patients of a multidisciplinary hospital] *Ukrains'kyj zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine.* - 2013. – Vol. 8, No.2. – P. 155-158 [in Ukrainian].
 - Popov, I.V. *Urohenital'nyj kandydoz u ambulatornij praktytsi uroloha* [Urogenital candidiasis in the outpatient practice of a urologist] *Medytsyna transp. Ukrainy – Medicine trans. Of Ukraine.* – 2011. – № 1. – P. 95-98. [in Ukrainian].
 - Enoch, D.A. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options [Text] / D. A. Enoch, H. A. Ludlam, N. M. Brown // *J Med Microbiol.* – 2006, Vol.55. – P.809-818. [in English].
 - Holubka, O.V. (2011). *Poshyrenist' kandydoziv, zahal'na kharakterystyka zbudnyka, osoblyvosti laboratornoi diahnostryky* [Prevalence of candidiasis, general characteristics of the pathogen, features of laboratory diagnostics] *DU «Instytut mikrobiolohii ta imunolohii im. I.I. Mechnykova AMN Ukrainy» - State Institution «Institute of Microbiology and Immunology. I.I. Mechnikov AMS of Ukraine.* Vol. 2. [in Ukrainian].
 - Tiutunnyk, V.L. (2003). *Vahynal'nyj kandydoz u beremennykh: etyolohyia, patohenez, klynyka, dyahnostryka, lechenye* [Vaginal candidiasis in pregnant women: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment] *Farmateka.* Vol. 11. [in Russian].

- Тютюнник // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 62-65.
10. Вринчану Н. О. Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I) / Н. О. Вринчану // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 6 (51). – С. 3-11.
11. Як передається молочниця / Режим доступу: <https://diagnoz.in.ua/venerologiya/yak-k-peredaietsya-molochnicya-mozhliva-per/>
12. Рибалкін М. В., Філімонова Н. І., Стрельников Л. С. Доцільність використання антигенів грибів *Candida* при лікуванні кандидамікозів / М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, Л. С. Стрельников // Український біофармацевтичний журнал. 2014. – № 3 (32). – С. 17-20.
13. Буянова О. В. Клінічний досвід лікування хворих на оніхомікоз / О. В. Буянова, М. С. Волошинович // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 2. – С. 70-72.
14. Зайченко О. І. До проблеми місцевої терапії оніхомікозів / О. І. Зайченко, О. О. Ващенко, Т. Г. Калинюк, К. Ф. Ващенко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 84-86.
15. Ткачова О. В. Дослідження асортименту протигрибкових засобів місцевого застосування для українських пацієнтів / О. В. Ткачова, В. С. Левченко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : зб. наук. пр. – Х., 2016. – С. 602-606.
16. Коритнюк Р. С. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів / Р. С. Коритнюк, Г. В. Загорій, В. О. Тарасенко, Чинамере Укадіке // Фармацевтичний журнал. – 2012. –
10. Vrynchanu, N.O. *Kandydoz. Problemy ta perspektyvy antyfunhal'noi terapii (chastyina I)* [Candidiasis. Problems and prospects of antifungal therapy (part I)] *Farmakolohiia ta likars'ka toksykolohiia – Pharmacology and drug toxicology.* – 2016. – No. 6 (51). – P. 3-11. [in Russian].
11. *Yak peredaiet'sia molochnytsia* [How the thrush is transmitted]. Retrieved from: <https://diagnoz.in.ua/venerologiya/yak-peredaietsya-molochnicya-mozhliva-per/> [in Ukrainian].
12. Rybalkin, M.V., Filimonova, N.I. & Strel'nykov, L.S. *Dotsil'nist' vykorystannia antyheniv hrybiv Candida pry likuvanni kandydamikoziv* [The feasibility of using *Candida* antigens in the treatment of candidiasis] *Ukrains'kyj biofarmatsevychnyj zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal.* – 2014. – No. 3 (32). – P. 17-20. [in Ukrainian].
13. Buianova, O.V. & Voloshynovych, M.S. *Klinichnyj dosvid likuvannia khvorykh na onikhomikoz* [Clinical experience of treatment of patients with onychomycosis] *Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii – Ukr. dermatology, venereology, cosmetology.* – 2008. – № 2. – P. 70-72. [in Ukrainian].
14. Zajchenko, O. I., Vaschenko, O. O., Kalyniuk, T. H. & Vaschenko, K. F. *Do problemy mistsevoi terapii onikhomikoziv* [On the problem of local therapy of onychomycosis] *Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii – Ukr. dermatology, venereology, cosmetology.* – 2008. – № 3. – P. 84-86. [in Ukrainian].
15. Tkachova, O.V. & Levchenko, V.S. *Doslidzhennia asortymentu protyhrivkovykh zasobiv mistsevoho zastosuvannia dlia ukrains'kykh patsientiv* [Investigation of the range of antifungal agents of local use for Ukrainian patients] *Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnolohii ta biotekhnolohii – Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: Coll. Sciences. Kharkiv, –2016, – P. 602-606.* [in Ukrainian].
16. Korytniuk, R. S., Zahorij, H. V., Tarasenko, V. O. & Chynamere, Ukadike *Tekhnolohichna ta fizyko-khimichna kharakterystyka heliv* [Technological and physicochemical characteristics of gels] *Farmatsevychnyj zhurnal – Pharmaceutical*

- № 3. – С. 38-42. Режим доступу:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_3_8
17. Качан Р. В. Профілактика мікозних захворювань / Р. В. Качан, О. А. Андреева, Ю. І. Фордзюн // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. – 2012. – № 2 (64). – С. 48-51.
18. Choi H, Kim KJ, Lee DG Antifungal activity of the cationic antimicrobial polymer-polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its mode of action. *Fungal Biology*. Vol. 121, Issue 1, January 2017, P. 53-60. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007216>
19. Неділько В. В. Визначення впливу полімерної природи гуанідинових антисептиків на антимікробну активність вовновмісних текстильних матеріалів / В. В. Неділько, О. П. Сумська // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. – 2011. – № 2 (58). – С. 139-146.
- Journal. – 2012. – № 3. – P. 38-42. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_3_8 [in Ukrainian].
17. Kachan, R.V., Andreieva, O.A. & Fordziun, Yu.I. *Profilaktyka mikozykh zakhvoriuvan'* [Prevention of mycosis diseases] *Visnyk Kyivs'koho natsional'noho universytetu tekhnolohij ta dyzajnu* – Bulletin of the Kiev National University of Technology and Design. – 2012. – No. 2 (64). – P. 48-51. [in Ukrainian].
18. Choi, H, Kim, KJ, Lee, DG Antifungal activity of the cationic antimicrobial polymer-polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its mode of action. *Fungal Biology*. Vol. 121, Issue 1, January 2017, P. 53-60. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007216> [in English].
19. Nedil'ko, V.V. & Sums'ka, O.P. *Vyznachennia vplyvu polimernoї pryrody huanidynovykh antyseptykiv na antimikrobnu aktyvnist' vovnovmisnykh tekstyl'nykh materialiv* [Determination of the influence of the polymeric nature of guanidine antiseptics on the antimicrobial activity of wool-containing textile materials] *Visnyk Kyivs'koho natsional'noho universytetu tekhnolohij ta dyzajnu* – Bulletin of the National University of Technology and Design, Kiev. – 2011. – № 2 (58). – P. 139-146. [in Ukrainian].

Biletska Viktoriiapogorilaviktoriia26@gmail.comKyiv National University of
Technologies and Design**Kysel Andriy**andreykisel1996@gmail.comKyiv National University of
Technologies and Design**Kachan Roman**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7974-2784>kachanr@gmail.com
Kyiv National University of
Technologies and Design**Создание новых средств для профилактики и лечения заболеваний, вызванных дерматофитами и дрожжеподобными грибами****Билецкая В. Л., Кисель А. А., Качан Р. В.**

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Создание лекарственных средств на основе новых действующих веществ (ДВ) для лечения и профилактики инфекций, вызванных дрожжеподобными грибами *Candida albicans* и дерматофитами, для минимизации риска возникновения резистентности патогенных микроорганизмов к активным фармацевтическим ингредиентам (АФИ).

Методика. Проведено теоретическое исследование состояния проблемы заболеваемости на микозы, проанализированы основные причины возникновения болезней, факторы риска и пути передачи. Для определения фунгицидной активности АФИ использовали диско-диффузионный метод. Были исследованы наиболее эффективные ДВ с фунгицидной активностью, которые рекомендуется использовать для создания новых лекарственных средств.

Результаты. Доказана актуальность и эффективность использования таких средств на основе новых ДВ, как полимерные гуанидиновые препараты, имеющие четко выраженную фунгицидную активность и активность именно против дрожжеподобных грибов *C. albicans* (полигексаметиленгуанидин гидрохлорид, далее ПГМГ Гх). Для профилактики болезней, вызванных дерматофитами, рекомендуется использовать средства на основе Tetranyl U. Для лечения кандидоза эффективно использовать препараты, ДВ которых есть ПГМГ Гх.

Научная новизна. Использование ПГМГ Гх, как противогрибкового средства, для лечения болезней, вызванных *C. albicans*. Использование катионактивных ПАВ, а именно Tetranyl U, как вещества, которые будут усиливать и пролонгировать фунгицидное действие.

Практическая значимость. Использование новых АФИ, которые мало распространены на фармацевтическом рынке и редко применяются для лечения болезней, которые вызывают дерматофиты и дрожжеподобные грибы *C. albicans*. Преимуществом является то, что патогенные микроорганизмы не имеют устойчивости к ПГМГ Гх и Tetranyl U.

Ключевые слова: грибковые заболевания, дрожжеподобные грибы, дерматофиты, резистентность, местное лечение, дезинфицирующие средства, полимерные гуанидиновые препараты

Creation of a new medicinal products for the prevention and treatment of diseases caused by dermatophytes and yeast-like fungi

Biletska V. L., Kysel A. A., Kachan R. V.

Kyiv National University of Technology and Designer

Purpose. Creation of new medicinal products based on new active substances (AS) for the treatment and prevention of infections caused by yeast-like *Candida albicans* and dermatophytes, to minimize the risk of resistance of pathogenic microorganisms to active pharmaceutical ingredients (API).

Methodology. Theoretical study of the condition of the problem of mycosis is carried out, the main causes of diseases, risk factors and ways of transmission are analyzed. Disco-diffusion method was used to determine the fungicidal activity of active pharmaceutical ingredients. The most effective ASs with fungicidal activity that were recommended to be used to create new drugs were investigated.

Findings. Was proved the relevance and effectiveness of the use of such agents on the basis of new active substances, as polymeric guanidine preparations having a pronounced fungicidal activity and activity against the yeast-like fungi *C. albicans* (polyhexamethyleneguanidine hydrochloride, hereinafter PHMG Hc). For the prevention of diseases caused by dermatophytes, it is recommended to use based agents the Tetranyl U. For the treatment of candidiasis effectively apply drugs with active substances PHMG Hc.

Originality. *The use of PHMG Hc as an antifungal agent for the treatment of diseases caused by C. albicans. The use of cationic surfactants, namely Tetranyl U, as substances that will enhance and prolong the fungicidal action.*

Practical value. *The use of new APIs that are not sufficiently widespread in the pharmaceutical market and are rarely used to treat the diseases that cause dermatophytes and yeast-like fungi C. albicans. The advantage is that pathogenic microorganisms are not resistant to PHMG Hc and Tetranyl U.*

Keywords: *fungus diseases, yeast fungi, dermatophytes, resistance, local treatment, disinfectants, polymeric guanidine preparations*