

## ОБЗОР

©Багирова, Касумов

### АНТИГРИБКОВЫЙ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЙ АНТИБИОТИК АМФОТЕРИЦИН В — НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ. МНОГОПРОФИЛЬНАЯ ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

*А.А. Багирова\*, Х.М. Касумов*

Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана,  
AZ1004, Азербайджан, Баку, Патамдартское шоссе, 40; \*эл. почта: arifabaghirova@gmail.com

Настоящий обзор посвящён широкому анализу результатов исследования действия макроциклического антигрибкового полиенового антибиотика амфотерицина В на клеточные мембраны. Многостороннее исследование полиенов показало, что некоторые из них могут оказывать не только антигрибковое, но и противовирусное и противоопухолевое действие. В условиях глобальной пандемии грибковая патология развивается особенно быстро и приводит к инвазивному аспергиллёзу, который способствует осложнению коронавирусной инфекции в области лёгких и даже вторичному заражению инвазивным аспергиллёзом. Процесс лечения инвазивной формы бронхолегочного аспергиллёза напрямую связан с иммуномодулирующими и иммуностимулирующими свойствами макроциклического полиенового препарата амфотерицина В. В статье представлены данные по изучению биологической активности и мембранных свойств амфотерицина В и действия его химически модифицированных производных, а также липосомальных форм амфотерицина В на вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. В основе механизма действия амфотерицина В и его аналогов лежит взаимодействие их с клеточными и липидными мембранами путем формирования в них ионных каналов молекулярных размеров. Важность этих исследований состоит в том, что полиены чувствительны к мембранам, в составе которых содержатся стеринны определенной структуры. Проведённый анализ показал, что патогенные грибковые клетки, в составе мембран которых содержится эргостерин, в 10-100 раз оказались чувствительнее к полиеновым антибиотикам, чем мембраны клеток хозяина, в составе которых содержится холестерин. Высокая стериновая избирательность действия полиенов открывает широкие перспективы использования полиеновых антигрибковых препаратов в практической медицине и фармакологии при лечении инвазивных микозов и профилактике атеросклероза. В связи с этим необходимо отметить, что полиеновые антибиотики являются основным инструментом при изучении биохимического механизма изменения проницаемости клеточных мембран для энергозависимых субстратов. Химическая и генно-инженерная трансформация структуры молекул полиеновых антибиотиков открывает перспективы для выявления и создания новых биологически активных форм антибиотика, обладающих высокой избирательностью действия при лечении патогенных инфекций.

**Ключевые слова:** полиеновые антибиотики (ПА); амфотерицин В; химическая модификация антибиотика

**DOI:** 10.18097/PBMC20216704311

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение амфотерицина В началось в 60-е годы прошлого столетия, когда было обнаружено, что макролидные полиеновые антибиотики (ПА) являются фунгицидными препаратами и могут использоваться в практической медицине в качестве лекарственных средств против грибковых заболеваний [1]. При этом, несмотря на то, что все ПА обладают этими свойствами, некоторые из них наиболее эффективны. Это амфотерицин В, леворин, нистатин, трихомицин и кандидин, обладающие широким спектром применения. Изучение биофизических и биохимических свойств ПА показало, что эти соединения в той или иной степени обладают мембранной активностью. Это проявляется в увеличении ионной проводимости через мембраны клеток, а также в различной ионной избирательности данных антибиотиков [1, 2]. Увеличение ионной проводимости мембран в присутствии ПА связано с взаимодействием антибиотика со стеринным компонентом клеточной мембраны, что приводит к деструктуризации мембраны в виде образования

ионных пор или каналов. В результате растёт проводимость мембраны, так как увеличивается поток ионов и низкомолекулярных соединений. Этот факт в определённой степени позволяет предположить, что создание ионных каналов в присутствии ПА способствует эффективности биофармацевтических свойств данных антибиотиков [1, 2]. В качестве стеринового компонента в клетках животных содержится холестерин, а в клетках грибов — эргостерин. На протяжении нескольких десятилетий ПА использовали в медицинской практике в качестве фунгицидных лекарственных средств, однако ряд факторов, таких как определённая токсичность и возрастающая резистентность по отношению к этим препаратам, стали ограничивать спектр их применения [3, 4]. Поиск новых эффективных препаратов в начале XXI века происходил на базе химической трансформации молекул и генной инженерии, что привело к появлению антибиотиков нового поколения [5]. Эксперименты показали, что химически модифицированные аналоги ПА более эффективны в применении против ряда патогенных заболеваний, особенно кандидоза — основной

грибковой инфекции, являющейся причиной многих заболеваний. Многостороннее исследование ПА показало, что некоторые из них могут оказывать не только антигрибковое, но и противовирусное и противоопухолевое действие [6-8]. Исследования показали, что из полиеновых макролидов амфотерицин В как наиболее эффективный и изученный препарат этой группы может быть широко использован в медицинской практике.

## 1. АМФОТЕРИЦИН В — ЭФФЕКТИВНОЕ АНТИГРИБКОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Представители большого класса ПА (более 200 препаратов) являются продуктами низших растительных организмов рода *Streptomyces* или *Actinomyces*. Амфотерицин В был выделен из штамма микроорганизма *Streptomyces nodosus* Gold с сотр. в 1956 г. [9, 10]. Все антибиотики этой группы препаратов по своей структуре представляют собой макролидное кольцо с гидрофильной и гидрофобной частями молекулы. В гидрофильной цепи амфотерицина В содержится несколько гидроксильных групп, а в гидрофобной части находятся 7 сопряжённых двойных связей. Поэтому этот антибиотик относится к гептаеновой подгруппе. Молекулярно-химическая структура амфотерицина В показана на рисунке 1.

### 1.1. Статус амфотерицина В среди макроциклических препаратов полиеновой группы антибиотиков

Амфотерицин В на протяжении многих десятилетий является основным ПА, применяемым в антигрибковой терапии при различного вида микозах. Механизм его фунгицидного действия объясняется взаимодействием с эргостерином клеточной мембраны чувствительного к антибиотику гриба. В результате нарушается целостность мембраны, растёт её проницаемость и происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис клеток гриба [1, 11, 12]. На основе этих фактов оказалось возможным модифицировать молекулу антибиотика для снижения токсичности и разработать более эффективные малотоксичные производные, а также изучить механизм образования ионных каналов. С химической

точки зрения амфотерицин В относится к подгруппе неароматических гептаеновых полиеновых макролидных соединений (рис. 1). Долгое время он применялся при кандидозах разной этиологии и плесневых микозах [13]. Особенно эффективен антибиотик при криптококковом менингите, кокцидиомикозе, лейшманиозе, муковисцидозе и амёбиазе [14, 15]. При системном применении он проявляет активность, действуя на мицелиальные, дрожжеподобные и диморфные грибы. При сравнении с другими ПА, такими как нистатин, пимарин, партрицин и др., амфотерицин В единственный используется при системных и инвазивных микозах [2]. Очень эффективно лечение амфотерицином В офтальмомикозов грибковой этиологии, таких как кератиты, вызванные нитчатыми грибами [16-19], а также грибковые заболевания, вызываемые *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Mucorales*, *Scedosporium*, *Paecilomyces* [20, 21]. Хотелось бы отметить его особую роль (преимущественно при лечении липид-ассоциированными формами амфотерицина В) при лёгочных микозах, особенно при аспергиллёзе, который является причиной 30% летальных исходов аспергиллёзных пациентов, заражённых коронавирусом, что особенно актуально в период пандемии [22-25]. Лечение амфотерицином В весьма эффективно также при инвазивных микозах, таких как гистоплазмоз, бластомикоз и грибковый менингит, которые имеют локальные очаги инфекции [22, 26].

### 1.2. Использование амфотерицина В в медицине. Эффективность, токсичность, резистентность. Иммуномодулирующие и иммуностимулирующие свойства. Особенности применения при кандидозе

Как отмечалось выше, амфотерицину В принадлежит особое место среди ПА, применяемых в практической медицине. Он эффективен при многих системных и инвазивных микозах. Грибковые инфекции резко ослабляют иммунную систему, способствуют иммунодефициту [4, 21, 22]. В клинике инвазивные микозы являются сопутствующими факторами многих инфекционных и онкологических заболеваний [20, 22, 27]. Следует отметить, что применение амфотерицина В при комплексной терапии дало достаточно эффективные результаты [28, 29]. Однако

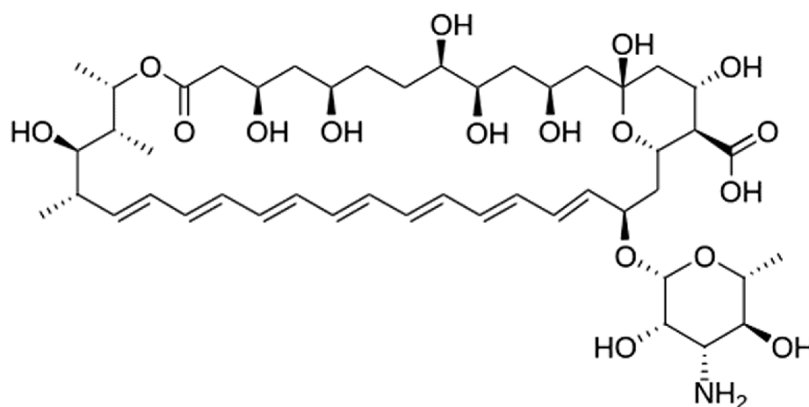


Рисунок 1. Химическая структура амфотерицина В.

систематическое применение амфотерицина В выявило ряд факторов, ограничивающих его применение. Прежде всего, это нефротоксичность, гематотоксичность, плохая растворимость препарата в воде, а также антибиотикорезистентность, снижающая эффективность амфотерицина В. Считается, что механизм токсичности состоит в связывании ПА с липопротеинами клеточных мембран [3, 4, 22, 30-32]. Для устранения этих побочных действий был начат поиск высокоэффективных препаратов с меньшей токсичностью [5]. Согласно экспериментальным данным, модификация молекулы ПА в области полярных групп — одно из решений этой проблемы. Например, метиловый эфир амфотерицина В и метиловый эфир нистатина примерно в 250 раз менее токсичны, чем исходные антибиотики [33]. Наиболее распространенные виды микозов — это кандидозные и аспергиллёзные инфекции. На протяжении длительного времени амфотерицин В использовался при заболеваниях, вызванных этими возбудителями [13, 34]. Приобретённая резистентность к амфотерицину В, вероятно, связана с изменениями стероидного состава клеточной мембраны грибов [35, 36]. С механизмом резистентности к амфотерицину связано несколько мутаций в генах при биосинтезе эргостерина (ERG-гены). Так, у *C. albicans* потеря функции генов *ERG11* и *ERG3* (ланостерин 14-деметилаза и С-5-стериндесатура соответственно) приводит к обмену эргостерина на альтернативные стерины, такие как ланостерин и 4,14-диметил-зимостерин в мембранах грибковых клеток [37, 38], но указанные негативные факторы, такие как токсичность и антибиотикорезистентность, привели к поиску новых форм антибиотика. Уже в XXI веке были разработаны и протестированы антибиотики нового поколения против различного вида кандидозных и аспергиллёзных инфекций. Процесс лечения кандидоза и инвазивной формы бронхолёгочного аспергиллёза напрямую связан с иммуномодулирующими и иммуностимулирующими свойствами амфотерицина В, так как новые формы антибиотика и его производных значительно увеличивают их антигрибковую активность и уменьшают токсичность по сравнению с исходными препаратами [13, 39-42]. Модификация молекулы амфотерицина В по карбоксильной группе макролактонного кольца в положении C<sub>16</sub> либо по аминогруппе аминсахара привела к созданию гибридных соединений амфотерицина В с высокой антигрибковой активностью, особенно у производных этого антибиотика, у которых в положении C<sub>16</sub> был использован диметиламиноэтиламин [5, 43, 44].

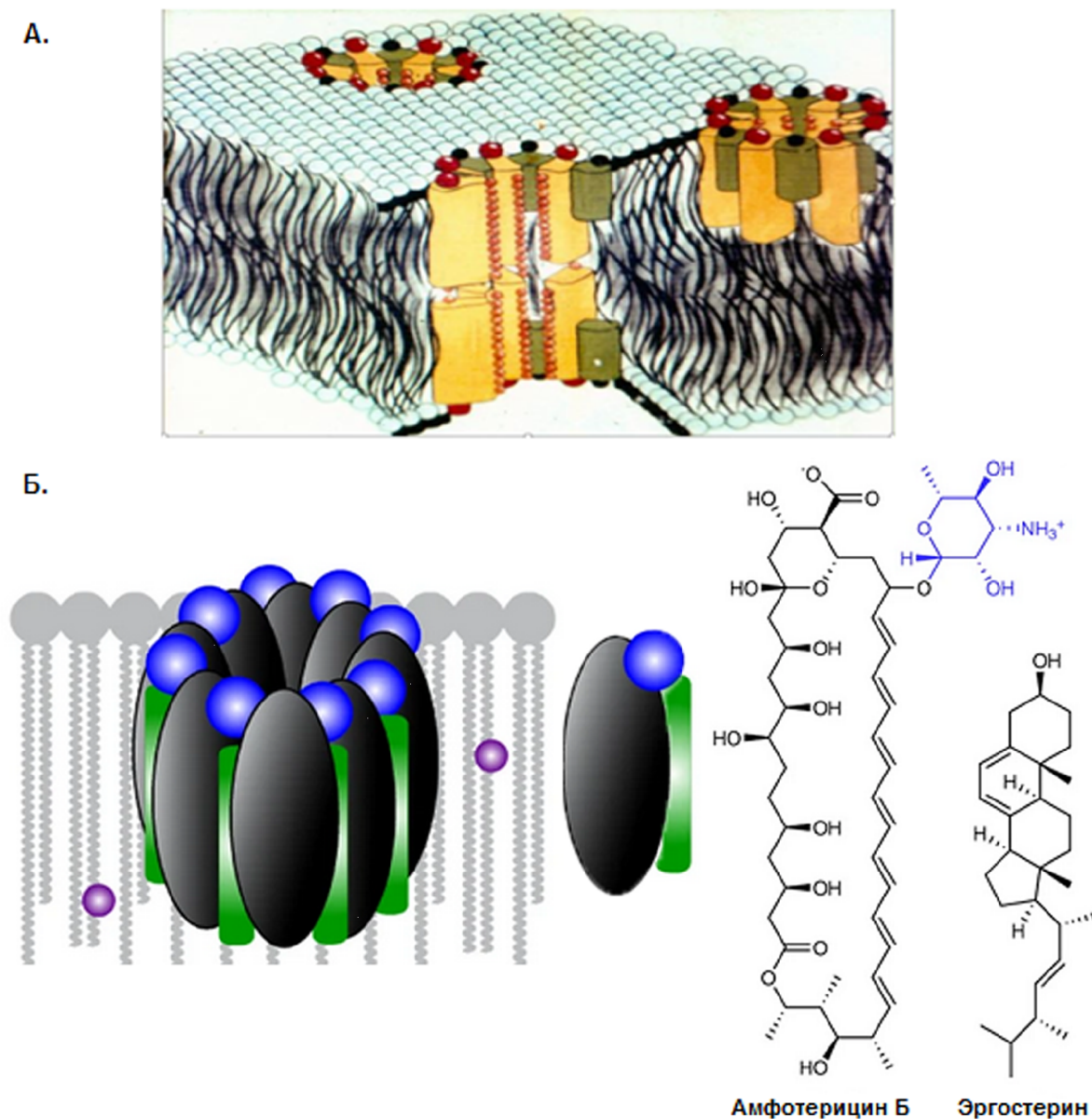
## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОФИЗИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АМФОТЕРИЦИНА В

Изучение биофизических и биохимических свойств ПА дало возможность исследовать механизм проницаемости клеточных мембран для ионов и органических соединений. Как обнаружилось, проводимость клеточных мембран увеличивается в присутствии ПА. Это объясняется образованием

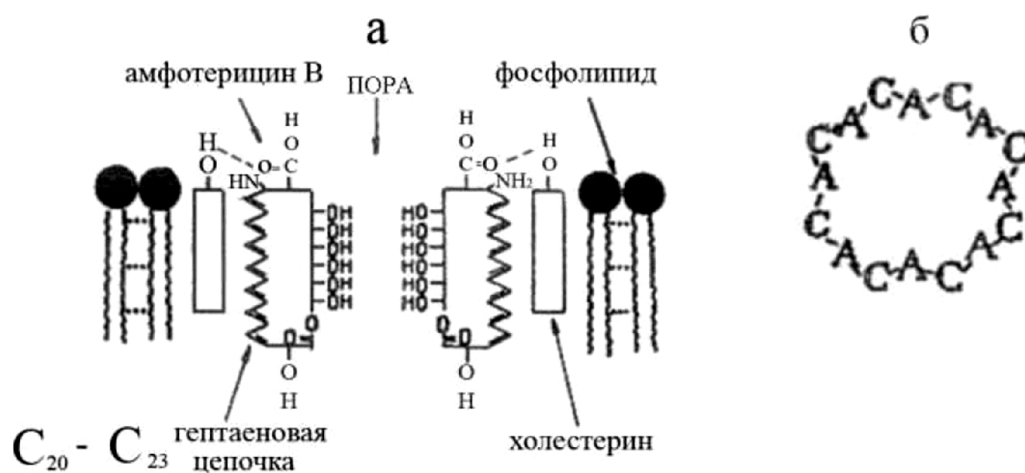
в биологических мембранах ионных каналов (пор), являющихся результатом взаимодействия антибиотика и стерина клеточных мембран. Антибиотик-стериновые комплексы являются составной частью функционирующих ионных каналов. Изучение биологической активности антибиотика, механизма проницаемости клеточных мембран, модифицированных ПА и функционально-структурной организации ионных каналов позволяет трансформировать молекулу антибиотика для более эффективного его применения [1, 22].

### 2.1. Мембранная активность амфотерицина В. Интегральная мембранная проводимость и селективность

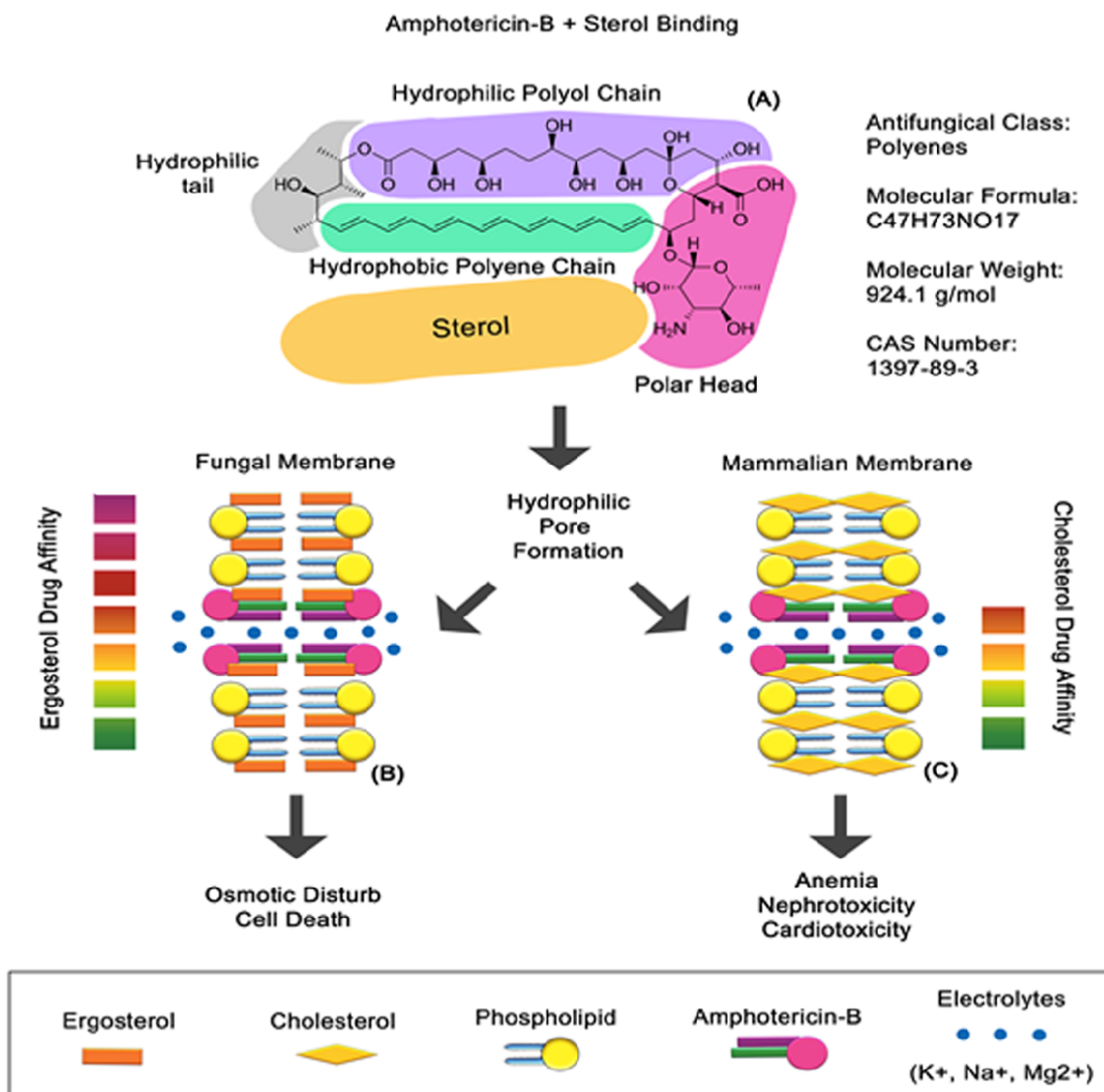
Классическая молекулярная модель ионного канала как проводящей структуры клеточных мембран была предложена голландскими учёными de Kruijff и Demel в 1974 г. [45]. В качестве стеринового компонента был использован холестерин, а в качестве ПА — амфотерицин В. Позднее американские учёные (Anderson и соавт.) несколько видоизменили классическую модель канала и вместо холестерина использовали эргостерин, полагая, что для амфотерицина он более чувствительный стериновый компонент [46]. На рисунке 2 показаны обе модели ионного канала амфотерицина В. Обе модели демонстрируют комплексообразование амфотерицина В со стериновым компонентом в липидных мембранах. Классическая модель канала на рисунке 2А показывает, что ионный канал (пора) состоит из двух полупор, каждая из которых представлена одинаковым количеством молекул антибиотика и стерина. На рисунке 3 показана схематическая модель полупоры ионного канала амфотерицина В-холестерин. Согласно данной модели, антибиотик, взаимодействуя с холестерином, образует полупоры на обеих сторонах мембраны. Радиус полупор составляет 4 Å. Две полупоры, располагаясь вдоль общей оси поперек мембраны, образуют ионный канал (пору), пронизывающий мембрану насквозь. Такая пора индуцирует в мембранах проницаемость для неэлектролитов, воды и ионов. Каждая полупора состоит из 8 молекул амфотерицина В и холестерина. В комплексе одна молекула амфотерицина В связывается с двумя молекулами холестерина. Гидрофильные стороны антибиотика находятся внутри поры [45-48]. Две полупоры, образованные по разные стороны мембран, формируют ионный канал. Гидроксильные группы при C<sub>35</sub> одной полупоры образуют водородные связи с соответствующими группами другой полупоры, формируя полную проводящую пору через всю гидрофобную часть мембраны. На рисунке 4 показана современная молекулярная модель канала, образуемого при взаимодействии амфотерицина В с эргостерином и холестерином в клеточных мембранах грибов и млекопитающих [22]. Молекулы амфотерицина В и стерина примерно одинаковы по длине. На рисунке 4 показано расположение микозаминовой группы в молекуле амфотерицина В и эргостерина в липидном бислое мембраны. У входа в канал, формируемый амфотерицином В и



**Рисунок 2.** Молекулярная модель амфотерицинового канала: А) Классическая модель канала амфотерицин В – холестерин (адаптировано из [46]). Б) Модель канала амфотерицин В – эргостерин (адаптировано из [46, 48]).



**Рисунок 3.** Схематическая модель полупоры ионного канала амфотерицин В – холестерин. В части рисунка б): С — холестерин, А — амфотерицин. В комплексе они образуют ион-проводящий канал (адаптировано из [45]).

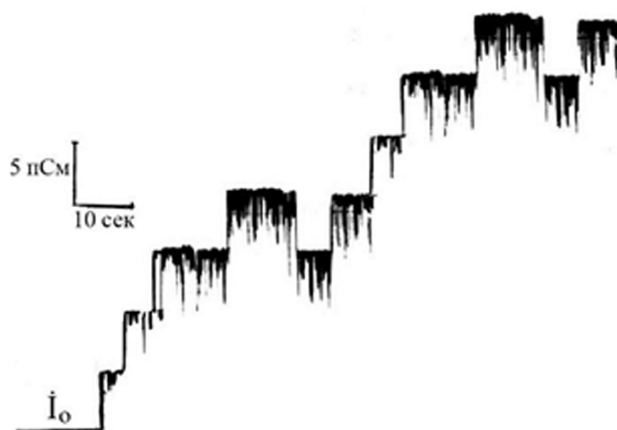


**Рисунок 4.** Молекулярная модель ионного канала амфотерицин В – эргостерин в клеточной мембране грибов и амфотерицин В – холестерин в мембране клеток млекопитающих ([22] по лицензии CC BY-SA 4.0).

эргостерином, находится гидроксильная группа у C<sub>15</sub> молекулы антибиотика. На внутренней к мембране поверхности локализуются NH<sub>2</sub>- и COOH-группы. Водородные связи образуются между OH-группой молекулы холестерина и атомом кислорода карбоксильной COOH-группы антибиотика [1, 22, 46]. Поскольку амфотерицин В летально действует на дрожжеподобные грибки, очень важно разработать производные антибиотика с улучшенным терапевтическим индексом [22].

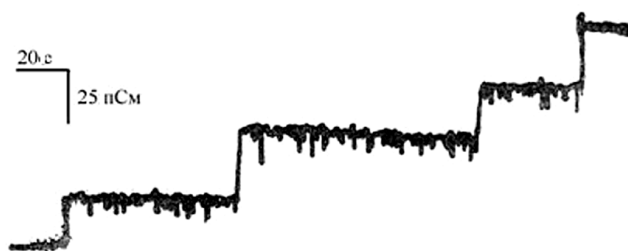
## 2.2. Одиночные и комбинированные ионные каналы амфотерицина В

Химическая модификация заряженных групп молекул амфотерицина В, а также блокирование заряда этих групп сдвигом pH растворов с большой концентрацией электролита не сопровождаются заметным изменением проводимости одиночных каналов [1, 49-51]. На рисунке 5 показаны дискретные изменения мембранного тока в присутствии амфотерицина В. Селективность амфотерициновых



**Рисунок 5.** Дискретные изменения мембранного тока в присутствии амфотерицина В 2·10<sup>-7</sup> М. Мембранный потенциал равен 100 мВ. Мембраны получали из раствора фосфолипид:холестерин в объёмном соотношении 20:1. Водный раствор содержит 3 М KNO<sub>3</sub>, pH 6,5, t=23°C [49].

одиночных ионных каналов такая же, как и в случае многочисленных каналов. Число амфотерициновых каналов не зависит от величины приложенного к мембране потенциала, то есть не является потенциалзависимым параметром [49-51]. Амфотерицин В образует одиночные ионные каналы с различными видами стерина (холестерин, эргостерин, стигмастерин). Тип стерина не меняет анионную селективность амфотерицинового канала [1]. Наиболее эффективным из стерина является эргостерин. Были получены комбинированные ионные каналы амфотерицина В с некоторыми ПА — леворином, нистатином, компонентами нистатина и филипином [1, 49-51]. На рисунке 6 показаны комбинированные ионные каналы амфотерицина В и филипина. Проводимость гибридных каналов филипина и амфотерицина В составляет 25-30 пСм, что в 1,5-2 раза выше проводимости “чистых” филипиновых каналов и примерно в 5 раз выше проводимости “чистых” амфотерициновых каналов. Анализ структурно-функциональных свойств амфотерицина В даёт возможность целенаправленно модифицировать молекулу антибиотика для получения более эффективных соединений с заданными свойствами.



**Рисунок 6.** Комбинированные каналы, образующиеся в липидных мембранах при одинаковых концентрациях филипина и амфотерицина В ( $2 \cdot 10^{-8}$  М), введенные введенных по разные стороны мембраны. Состав мембраны — смесь общих фосфолипидов бычьего мозга и холестерина в весовом соотношении фосфолипид:холестерин = 20 мг:1 мл, 2 М KCl, pH 7,0,  $t=22^\circ\text{C}$ . Потенциал на мембране 200 мВ [49].

### 3. ХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ АМФОТЕРИЦИНА В И ЕГО АНАЛОГОВ С ПОМОЩЬЮ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Будучи продуктами низших дрожжеподобных грибов, ПА, как и многие другие антибиотики, со временем теряют биологическую активность. В связи с этим применение ПА в медицине не даёт прежних результатов, особенно при нерациональном использовании антибактериальных антибиотиков с широким спектром противогрибкового действия, где основным показателем является развитие резистентности к возбудителям глубоких микозов [11, 52]. Высокоэффективные производные амфотерицина В могут быть синтезированы из исходного природного антибиотика [53, 54]. Исходный амфотерицин В (его клинический аналог дезоксихолат амфотерицина В) является одним из наиболее используемых в практической медицине противогрибковых макролидных антибиотиков.

Амфотерицин В — единственный из ПА, разрешённый к применению при системных микозах [22]. Для лечения инвазивных микозов был проведён поиск новых лекарственных средств с высокой эффективностью и низкой токсичностью с помощью новых биотехнологических методов [55, 56]. Получение таких лекарственных средств осуществляется, в основном, путём химической модификации природных антибиотиков. Создание биосинтетических аналогов антибиотиков стало возможным с развитием генной инженерии [53, 54, 57, 58]. Эти аналоги могут быть и дальше использованы в качестве исходных соединений при синтезе новых противогрибковых препаратов с улучшенными фармакологическими характеристиками. Таким образом, создание макролидных антибиотиков нового поколения основано на сочетании методов химического синтеза и генной инженерии. Методы генной инженерии базируются на данных, которые получены при полной расшифровке генных кластеров, ответственных за биосинтез антибиотика штаммом-продуцентом. Основными стадиями биосинтеза амфотерицина В являются образование 37-членного макролактонного кольца, в процесс сборки которого вовлечены шесть поликетидсинтетаз, окисление метильной группы под действием метилоксидазы. В процессе биосинтеза происходит присоединение микоазмина к углеродному атому  $C_8$  или  $C_{10}$ , контролируемое трансферазой и гидроксилазой. Для изменения пути биосинтеза антибиотика может быть использован генетический материал исходных штаммов, клонированный специально сконструированным вектором, позволяющим производить замену фрагментов генов, кодирующих биосинтез ферментов. В результате такой замены появляются мутантные штаммы с изменённым течением биосинтеза, производящие искомые производные антибиотика. Так, генное конструирование мутантного штамма бактерии *Streptomyces nodosus*, у которого “выключена” стадия окисления метильной группы до карбоксильной у атома  $C_{16}$  под действием соответствующей оксидазы, позволило получить производное амфотерицина В — 16-декарбокси-16-метиламфотерицин В [57, 58]. Это соединение было получено путём многостадийного химического синтеза [57-59]. При создании новых препаратов особенно важно оптимальное сочетание высокой противогрибковой активности и низкого токсического действия. Химическое модифицирование полиеновых макролидов значительно осложняется их лабильностью в кислых и щелочных средах, димеризацией, лёгкостью окисления кислородом воздуха, а также склонностью к изомеризации *транс*-диеновых фрагментов в *цис*-форму под действием света. Производное амфотерицина В — 16-декарбокси-16-гидроксиметиламфотерицин В — проявляет незначительную нефротоксичность, в то время как его противогрибковая активность сохраняется на уровне активности исходного антибиотика. Другое производное — 13-дезоксиде-13-14-дидегидроамфотерицин В — оказалось малотоксичным соединением, но с низкой противогрибковой активностью. Отметим, что метиловый эфир амфотерицина В сохраняет



противогрибковую активность. Очень важным показателем является наличие высокой антигрибковой активности и низкой токсичности в случае этерификации молекулы исходного антибиотика и превращение его в метиловый эфир амфотерицина В, где имеет место функционализация карбоксильной группы в положении  $C_{16}$  [60-62]. Амфотерицин В на протяжении многих лет используется для создания новых эффективных антимикотиков, обладающих высокой биологической активностью и меньшей токсичностью с целью их применения в практической медицине. В частности, хотелось бы отметить высокую антифунгальную активность новых гибридных антибиотиков на основе бензоксаборолов и амфотерицина В. Бензоксаборолы представляют собой химические соединения, в составе которых находятся атомы кислорода и бора, занимающие пограничное положение между металлами и неметаллами. Эффективным способом создания новых препаратов стала разработка гибридных антибиотиков, которые совмещали все позитивные свойства компонентов этих соединений [62-64]. Была проведена химическая модификация исходного амфотерицина В. В частности, были получены соответствующие амидопроизводные, замещённые по  $C_{16}$  карбоксамидной группе [5]. Для осуществления этого процесса были использованы такие методы, как восстановительное алкилирование и аминоацилирование [5, 7]. Были также получены замещённые производные антибиотика, то есть они были замещены по двум параметрам молекулы амфотерицина В — по аминогруппе микоамина и карбоксильной группе у атома  $C_{16}$ . Модификация амфотерицина В с помощью бензоксаборолов проводилась по карбоксильной группе макролактонного кольца в положении  $C_{16}$  и по аминогруппе аминсахара, что оказалось весьма эффективным [5, 61-64]. Исследована также серия гибридных соединений — моно- и димодифицированных производных амфотерицина В [57-59]. Изучение биологической активности полученных соединений выявило у большинства гибридов высокую антифунгальную активность *in vitro* в отношении дрожжевых грибковых культур *Candida*. Наибольшую активность проявили димодифицированные борольные производные амфотерицина В, для модификации которых по карбоксильной группе  $C_{16}$  был использован диметиламиноэтиламин. По активности эти производные превосходили исходный антибиотик амфотерицин В [62, 63]. Введение бензоборольного компонента во многих случаях приводит к снижению цитотоксичности и гемолитической активности при высокой антигрибковой активности, что было протестировано на грибковых штаммах *Candida*, *Aspergillus* и *Fusarium*. Мембранная активность бензоборольных полусинтетических производных амфотерицина В также очень высока в эргостерин-содержащих мембранах, что коррелируется с данными по противогрибковой активности и токсичности [64]. Эти производные, как и исходный антибиотик, обладают способностью образовывать поры

(ионные каналы) в бислойных липидных эргостерин-содержащих мембранах, альтернативных мембранам грибковых клеток [64]. Однако в холестерин-содержащих мембранах способность образовывать поры очень низка, что объясняется чувствительностью амфотерицина В преимущественно к эргостерину. Анализ селективной модификации антибиотика по аминогруппе микоамина и карбоксильной группе при атоме  $C_{16}$  показывает, что у производных, полученных методом генной инженерии, по сравнению с исходным амфотерицином В, наблюдаются различия в молекуле при замене группы при атоме  $C_{16}$  и в расположении гидроксильных групп в фрагменте  $C_6-C_{10}$ . Также изучение структурно-функциональной зависимости новых полусинтетических макроциклов позволило установить определённую закономерность. В частности, установлено, что наибольшую активность проявляют антибиотики и, соответственно, их полусинтетические аналоги с двумя гидроксильными группами в области указанного фрагмента молекулы при  $C_8$  и  $C_9$  или же  $C_7$  и  $C_{10}$ . В серии полусинтетических производных именно они формируют ионные каналы в мембранах с эргостерином у грибковых клеток и имеют более низкий показатель гемолиза, чем исходный амфотерицин В [5, 57, 58].

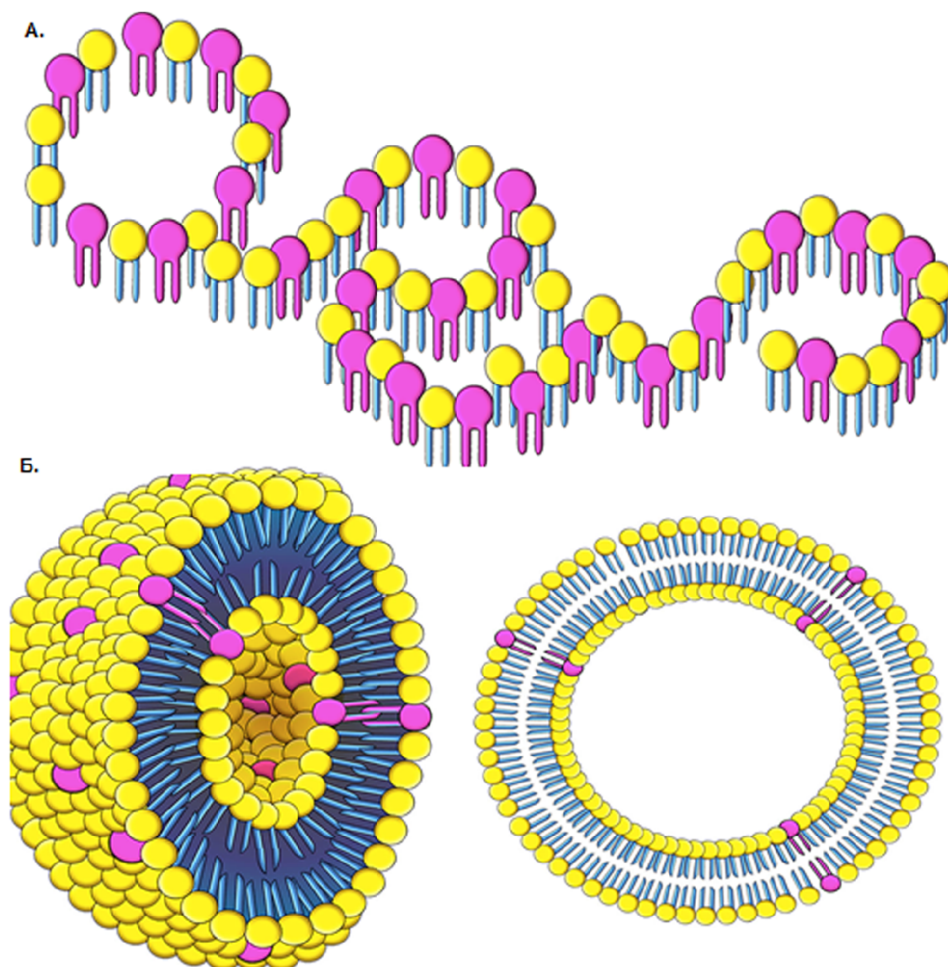
### 3.1. Липосомальные субстанции амфотерицина В

Разработаны отдельные производные амфотерицина В в липосомальной форме. Это липидные комплексы и коллоидные дисперсные формы [5, 44, 62, 63]. Новые липосомальные производные амфотерицина В обладают низкой токсичностью и высокой резистентностью [22, 44, 62, 63, 65-74]. Модифицируя структуру амфотерицина В, можно получить производное, которое обладало бы способностью связываться с эргостерином, но не с холестерином. На основе амфотерицина В были разработаны липосомальные препараты, такие как амбизом, абелсет, амфоцил [22, 67]. Липосомальные формы амфотерицина В были сформированы на основе яичного лецитина, который является природным антиоксидантом и повышает пластичность клеточных мембран. Они были исследованы в отношении грибов *Candida* на молекулярно-генетическом уровне после инкубирования биоплёнок с раствором амфотерицина В и его экспериментальной липосомальной формой [30, 62, 63]. Микротитрационным методом было проверено наличие экспрессии гена *MET3*, который играет важную роль в процессе образования биоплёнки. В результате было обнаружено, что использование липосомальной формы амфотерицина приводит к уменьшению его минимально подавляющей концентрации в 8-12 раз и более эффективному ингибированию грибов *Candida albicans* по сравнению с исходным амфотерицином В [44, 62, 64, 69, 70]. Эффективность ингибирования активности зависела от состава липосом и их заряда. Исследование молекулярно-генетического механизма действия липосомального амфотерицина В показало, что происходит угнетение биоплёнок грибов *Candida albicans* одновременно с блокированием

экспрессии гена *MET3*. После суточного инкубирования биоплёнок с липосомальным амфотерицином отсутствовала РНК *MET3*, что указало на блокирование экспрессии этого гена. Результаты экспериментов показывают, что использование липосомальных антимикотиков является высокоэффективным относительно грибов *Candida albicans* и даёт возможность прогнозировать их использование для повышения эффективности фармакологического действия антигрибковых препаратов и уменьшения их терапевтической дозы. Метод определения экспрессии гена *MET3* может быть использован для лечения кандидозных инфекций [70, 71]. Инвазивные микозы, вызываемые штаммами *Aspergillus*, *Zygomycetes* и *Candida* у больных с онкогематологическими заболеваниями и пересадкой костного мозга, служат причиной коинфекционных сопутствующих факторов, осложняющих состояние пациентов [34]. В этих случаях инвазивные лёгочные инфекции, вызываемые аспергиллами и зигомикетами, очень опасны и носят название оппортунистических микозов [23]. В условиях глобальной пандемии грибковая патология развивается особенно быстро и в данном случае приводит к инвазивному аспергиллёзу, который способствует осложнению коронавирусной инфекции в области лёгких и даже вторичному заражению инвазивным

аспергиллёзом. Процесс лечения инвазивной формы бронхолёгочного аспергиллёза напрямую связан с иммуномодулирующими и иммуностимулирующими свойствами макроциклического полиенового препарата амфотерицина В, имеющего статус противогрибкового антибиотика [5, 74, 75].

Основным преимуществом липидных форм амфотерицина В является уменьшение числа и выраженности побочных эффектов, характерных для амфотерицина В [22, 30, 70, 76-78]. Молекулярная структура липидного комплекса и липосомального амфотерицина В представлена на рисунке 7. При необходимости назначения препарата выбор должен быть основан, в первую очередь, на клинической эффективности использования липид-ассоциированных форм амфотерицина В. Проведённые исследования подтверждают эффективность липидных форм амфотерицина В в лечении грибковой инфекции (рис. 7) [22]. Работы в этом направлении способствуют определению взаимосвязи между структурой молекул и их биологической активностью и в конечном итоге могут привести к синтезу новых антибиотиков с улучшенными терапевтическими свойствами, а новые липосомальные препараты амфотерицина В позволят эффективно бороться с инфекционными заболеваниями [76, 78, 79].



**Рисунок 7.** Структура липид-ассоциированных форм амфотерицина В ([22] по лицензии CC BY-SA 4.0): А — липидный комплекс амфотерицина В; Б — липосомальный амфотерицин В.



#### 4. ИССЛЕДОВАНИЕ АМФОТЕРИЦИНА В И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ВИРУСОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

В данном разделе приведено подробное описание результатов действия амфотерицина В на репродукцию некоторых вирусов и на клоногенные клеточные культуры *in vitro*. ПА способны оказывать ингибирующее действие на деятельность ряда вирусов на определённых стадиях репродукции. Среди них амфотерицин В — один из тех препаратов, который параллельно с противогрибковыми свойствами обладает противовирусным и противоопухолевым действием [6-8, 80]. Амфотерицин В воздействует на репродуктивные свойства вируса гриппа, герпеса, ВИЧ, гепатита и энтеровируса. Изучено действие этого антибиотика на репродукцию вирусов. Так, было показано ингибирующее действие амфотерицина В на процесс репликации энтеровируса. Амфотерицин В существенно уменьшает экспрессию РНК энтеровируса EV 71 и вирусных белков в клетках рабдосаркомы и клетках НЕК 293 (клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека) [81]. Амфотерицин В ингибировал продуцирование энтеровируса [81]. Как показали исследования, амфотерицин В действует на ранней стадии инфекции, то есть при внедрении энтеровируса в клетку, препятствуя связыванию и встраиванию вируса в клетку хозяина. Будучи эффективным антигрибковым препаратом, амфотерицин В может быть новым терапевтическим средством для лечения энтеровирусной инфекции. Амфотерицин В и его метиловый эфир также проявляют противовирусную активность в отношении вируса везикулярного стоматита (VSV), вируса простого герпеса (HSV-1), гепатита, вируса Синдбиса, вируса осповакцины и вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) [8, 81-91]. Эти препараты были использованы в комбинированной терапии для лечения грибковой и вирусной инфекции. Оказалось, что метиловый эфир амфотерицина В гораздо менее токсичен по сравнению с исходным антибиотиком. Он проявляет существенный антивирусный эффект против вируса везикулярного стоматита, HSV-1 и вируса Синдбиса, имеющих вирусную оболочку. Основываясь на этих данных можно сделать вывод, что стеринные компоненты мембраны клетки-хозяина интегрируются в оболочку вируса, и этот участок оболочки становится местом действия метилового производного амфотерицина В. При действии метилового производного амфотерицина В на ВИЧ-1 связывался с холестерином и подавлял образование вирусных частиц [83]. Метиловый эфир амфотерицина В разрушает морфологию вирионов. Мембраносвязанный холестерин в комплексе с антибиотиком ингибирует процесс репликации ВИЧ. Изменения, вызванные препаратом при репликации, связаны также с вирусной инфекционностью, которая влияет на образование вирусных частиц, хотя в данном случае сам антибиотик не оказывает действие на инфекционные свойства вируса [88, 89]. Анализируя ингибиторную

способность амфотерицина В на РНК-содержащий вирус гриппа при контакте вируса с клеткой, следует отметить, что в данном случае амфотерицин В подавляет репликативную способность вируса, так как он участвует в процессе изменения pH в эндосоме, после проникновения вируса в клетку и, соответственно, в эндосому. При этом препарат воздействует на протонные АТФазы, снижая активность этого фермента. Кислотность клетки и эндосомы регулируется активностью протонных каналов в вирусной АТФазе. Эндосомальная pH повышается, становится щелочной под действием амфотерицина В, что неприемлемо для репликации вируса и его развития. В результате вирус теряет активность и инфекция далее не распространяется [88, 89, 91]. Противовирусная активность амфотерицина В проявляется и в случае вируса гепатита В [87, 91]. Обработка частиц вируса гепатита В амфотерицином В в концентрации 5-250 мкг/мл показала, что ДНК-полимеразная активность вируса гепатита растёт с увеличением концентрации антибиотика. Кроме того, при действии амфотерицина В частицы антигенов трансформируются в менее активные субчастицы, то есть антиген вируса теряет свои свойства. Амфотерицин В и его метиловый эфир увеличивают выработку интерферона и препятствуют проникновению вируса и его действию в клетках *in vitro*. При этом антибиотик действует на работу полирибосидиловой кислоты, которая влияет на синтез интерферона [86, 87, 91]. Проведено исследование и анализ действия амфотерицина В на вирус гриппа [88]. Вирус гриппа относится к РНК-содержащим вирусам. Он относительно просто устроен. Получены данные относительно действия амфотерицина на репликацию вируса гриппа на ранней стадии [89-91]. Амфотерицин В действует на вирус гриппа в качестве ингибитора на стадии, предшествующей репликации. Проникая через мембрану клетки, вирус, освобождаясь от протеиновых шипов гемагглютинина в вирусной оболочке, проникает в эндосому (цитоплазматическая везикула), где меняется кислотность эндосомальной жидкости (в норме уменьшается pH среды), что приводит к появлению амфифильных доменов (новых поверхностных структур). В результате мембрана эндосомы и вирусная оболочка сливаются. Амфотерицин В принимает участие в модуляции pH, воздействуя на протонные АТФазы, снижая активность этого фермента. Как известно, кислотность клетки и эндосом регулируется активностью протонных каналов в вирусной АТФазе. Под действием амфотерицина В эндосомальная кислотность меняется и повышается pH, что приводит к потере вирусной активности и снижению инфекционности. Вирус активируется только в кислой среде, а в щелочной он теряет инфекционность [88]. Таким образом, экспериментальным путём было доказано противовирусное действие амфотерицина В [81-91]. Было изучено противоопухолевое действие амфотерицина В совместно с леворином А на клоногенных культурах клеток HeLa (рак шейки матки) и С-6 (глиома крысы) [92]. Было обнаружено,

что амфотерицин В проявляет положительный эффект в определённых концентрациях по сравнению с леворином и его метиловым производным. Амфотерицин В в концентрации 40 мкг/мл снижает выживаемость опухолевых клеток линий HeLa и C6 [92, 93].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ биохимических, биофизических и фармакологических свойств макролактонного ПА — амфотерицина В — даёт основание для его применения в качестве перспективного лекарственного препарата в дальнейшем [22, 50]. Молекула амфотерицина В позволяет модифицировать её для более эффективного применения, а также расширить сферу применения этого лекарственного средства и его производных как антигрибкового, антивирусного и противоопухолевого препарата [7, 22, 50, 91-93]. В связи с этим применение липосомального комплекса амфотерицина В наиболее предпочтительно при инвазивных микозах, являющихся коинфекционной патологией при бактериальных, вирусных и онкологических заболеваниях, а также при послеоперационных осложнениях.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики (Грант № ЕЭФ-BGM-3-BRFTF-2+/2017-15/12/3).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная статья не содержит каких-либо экспериментов, связанных с живыми людьми или животными, использованными в качестве объектов для исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Касумов Х.М. (2009) Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков. Наука, Москва, 512 с. [Kasumov Kh.M. (2009) The Structure and Membrane Function of Polyene Macrolide Antibiotics, Nauka, Moscow, 512 pp.]
2. Самедова А.А. (2010) Проблемы медицинской микологии, **12**(2), 43-47. [Samedova A.A. (2010) Problems of Medical Mycology, **12**(2), 43-47.]
3. Bicanic T., Bottomley C., Loyse A. et al. (2015) Antimicrob. Agents Chemother., **59**(12), 7224-7231.
4. Hamill R.J. (2013) Drugs, **73**(9), 919-934.
5. Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. (2020) Успехи химии, **89**(3), 339-378. [Olsufyeva E.N., Yankovskaya E.S. (2020) Advances of Chemistry, **89**(3), 339-378.]
6. Самедова А.А. (2018) Биомедицина, №1-2, 7-13. [Samedova A.A. (2018) Biomedicine, no. 1-2, 7-13].
7. Вайнштейн В.А., Николаевич Л.Н., Султанова Г.Г., Багирова А.А., Паша-заде Т.Д., Гасимова В.Х., Таги-заде Т.П., Касумов Х.М. (2018) Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **166**(12), 695-700. [Vainstein V.A., Nikolayevich L.N., Sultanova G.G., Baghirova A.A., Pasha-zade T.J., Gasimova V.Kh., Tagi-zade T.P., Kasumov Kh.M. (2018) Bulletin of Experimental Biology and Medicine, **166**(12), 695-700.]
8. Kim H., Kim S.J., Park S.N., Oh J.-W. (2004) Microbiol. Biotechnol., **14**(1), 121-127.
9. Gold W., Stout H.A., Pagano J.F., Donovan R. (1956) Antibiot. Annu., **1955-1956**(3), 579-586.
10. Ветлугина Н.Ф., Никитина Е.Т. (1980) Противогрибковые полиеновые антибиотики, Наука, Каз. ССР, 248 с. [Vetlugina N.F., Nikitina E.T. (1980) Antifungal polyene antibiotics, Nauka, Kaz. SSR, 248 pp.]
11. Веселов А.В. (2007) Клиническая микробиология, микробиологическая химиотерапия, **9**(16), 73-80. [Veselov A.V. (2007) Clinical Microbiology, Microbiol. Chemotherapy, **9**(16), 73-80.]
12. Белоусов Ю.Б. (2010) Клиническая фармакология и фармакотерапия, ГЭОТАР, Москва, 872 с. [Belousov Yu.B. (2010) Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, GEOTAR, Moscow, 872 pp.]
13. Baghirova A.A., Ragimov N.R. (2020) J. Integrated OMICS, **10**(1), 31-34.
14. Sharkey P.K., Graybill J.R., Johnson E.S. et al. (1996) Clin. Infect. Dis., **22**(2), 315-321.
15. de Lalla F., Pellizzer G., Vaglia A. et al. (1995) Clin. Infect. Dis., **20**(2), 263-266.
16. Обрубов А.С., Бельская К.И. (2018) Офтальмохирургия, №1, 98-102. [Obrubov A.S., Belskaya R.I. (2018) Ophthalmosurgery, no. 1, 98-102].
17. Деягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С. (2015) Практическая медицина, **1**(2), 100-105. [Delyagin V.M., Melnikova M.B., Pershin B.S. (2015) Practical Medicine, **1**(2), 100-105.]
18. Ganegoda N., Srinivas K.R. (2004) Expert Opin. Pharmacol., **5**(4), 865-874.
19. Hu J., Zhang J., Li Y. et al (2016) J. Ophthalmol., special issue, 343-415. DOI: 10.1155/2016/3436415
20. Zotchev S.B. (2003) Curr. Med. Chem., **10**(3), 211-223.
21. Demain A.I., Sanchez S. (2009) J. Antibiot., **62**, 5-16.
22. Cavassin F.B., Bau-Carneiro J.L., Vilas-Boas R.R., Queiroz-Telles F. (2021) Infect. Dis. Ther., **10**(1), 115-147.
23. Kradin R.L., Mark E.J. (2008) Arch. Pathol. Lab. Med. J., **132**(4), 606-614.
24. Olson J.A., Adler-Moore J.P., Schwartz J. et al. (2006) Antimicrob. Agents Chemother., **50**(6), 2122-2131.
25. Paterson P., Seaton S., Prentice H.G. et al. (2003) J. Antimicrob. Chemother., **52**, 873-876.
26. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. (2010) Вестник Санкт-Петербургской Медицинской Академии последипломного образования, **2**(4), 5-18. [Vasil'eva N.V., Klimko N.N., Cinzerling V.A. (2010) Vestnik Sankt-Peterburgskoj Medicinskoj Akademii posleddiplomnogo obrazovaniya, **2**(4), 5-18.]
27. Дмутьева Н.В., Петухова И.Н. (2014) Онкогематология, **9**(1), 35-41. [Dmitriyeva N.B., Petukhova I.N. (2014) Oncohematology, **9**(1), 35-41.]
28. Timmers G.J., Zweegman S., Simoons-Smit A.M., van Loenen A.C., Touw D.S., Huijgens P.C. (2000) Bone Marrow Transpl., **25**(8), 879-884.
29. Chopra R., Blair S., Strang J., Cervi P., Patterson K.G., Goldstone A.H. (1991) J. Antimicrob Chemother., **28**, 93-104.

30. Cohen B.E. (2016) Antimicrob. Agents Chemother., **60**(9), 5122-5129.
31. Utz J.P. (1964) Ann. Intern. Med., **61**(2), 340-343.
32. Wingard J.R., Kubilis P., Lee L. et al. (1999). Clin. Infect. Dis., **29**(6), 1402-1407.
33. Fisher P.B., Goldstein N.I., Bryson V., Schaffner C.P. (1976) In vitro, **12**(2), 135-140.
34. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. et al. (2002) N. Engl. J. Med., **347**, 408-415.
35. Carolus H., Pierson S., Lagrou K., van Dijck P. (2020) J. Fungi, **6**(4), 321. DOI: 10.3390/jof6040321
36. Geber A., Hitchcock C.A., Swartz J.E., Pullen F.S. et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother., **39**(12), 2708-2717.
37. Sanglard D., Ischer F., Parkinson T., Falconer D., Bille J. (2003) Antimicrob. Agents Chemother., **47**(8), 2404-2412.
38. Vincent B.M., Lancaster A.K., Scherz-Shouval R., Whitesell L., Lindquist S. (2013) PLoS Biol., **11**(10), e1001692. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001692
39. Mesa-Arango A.C., Scorzoni L., Zaragoza O. (2012) Front Microbiol., **8**(3), 286. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00286
40. Panackal A.A., Parisini E., Proschan M. (2014) Int. J. Infect Dis., **28**, 80-94.
41. Seo K., Akiyoshi H., Ohnishi Y. (1999) Microbiol. Immunol., **43**(11), 1017-1025.
42. Ullmann A., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S. et al. (2018) Guideline. Clin. Microb. Infect., **24**(1), 1-38.
43. Solovyeva S.E., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. (2011) Russ. Chem. Rev., **80**(2), 103-126.
44. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Solovyeva S.E. et al. (2019) Antimicrob. Agents Chemother., **57**(8), 3815-3822.
45. de Kruffy B., Demel R. (1974) Biochim. Biophys. Acta, **339**(1), 57-70.
46. Anderson T.M., Clay M.C., Cloffi A.G. et al. (2014) Nat. Biol. Chem., **10**, 400-406.
47. Andreoli T. (1974) Ann. N.Y. Acad. Sci., **235**, 448-468.
48. Kaminski D. (2014) Eur. Biophys. J., **43**(10-11), 453-467.
49. Samedova A.A., Taghi-zade T.P., Kasumov Kh.M. (2018) Russ. J. Bioorgan. Chem., **44**(3), 337-345.
50. Касумов Х.М. (2020) Открытие одиночных полиионовых каналов и изучение их свойств в мембранах, Lambert Academic Publishing. 541 с. [Kasumov Kh.M. (2020) The discovery of single ionic channels and study of their properties in membranes, Lambert Academic Publishing, 541 pp.]
51. Taghi-zada T.P., Kasumov Kh.M. (2020) Russ. Biophys. J., **65**(4), 606-613.
52. Sanglard D., Coste A., Ferrari S. (2009) FEMS Yeast Res., **9**(7), 1029-1050.
53. Caffrey P., Aparicio J.F., Malpartida F., Zotchev S.V. (2008) Curr. Top. Med. Chem., **8**(8), 639-563.
54. Caffrey P., de Poire E., Sheehan J., Sweeny P. (2016) Appl. Microbiol. Biotechnol., **100**, 3893-3898.
55. Janoff A.S., Boni L.T., Popescu M.C. et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **85**(16), 6122-6126.
56. Martino R., Cortés M., Subirá M. et al. (2005) Leukemia & Lymphoma, **46**(10), 1429-1435.
57. Белых В.В. (2014) Хим. пром., **91**(2), 104-108. [Belakhov V.V. (2014) Chim. Prom., **91**(2), 104-108.]
58. Preobrazhenskaya M.N., Olsufyeva E.N., Tevyashova A.N. et al. (2010) J. Antibiot. (Tokyo), **63**, 55-64.
59. Белых В.В., Гарабаджиу А.В., Колодязная В.А. (2015) Изв. СПбГТИ (ТУ), **30**, 31-41. [Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Kolodyaznaya V.A. (2015) Izv. SPbGTI (TU), **30**, 31-41.]
60. Slisz M., Cybulska B., Mazerski J. et al. (2004) J. Antibiot. (Tokyo), **57**(10), 669-678.
61. Hacz-Wydro K., Dynarowicz-Latka P., Grzybowska J. et al. (2005) J. Colloid Interface Sci., **287**, 476-484.
62. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. (2015) Russ. Chem. Rev., **84**(1), 61-97.
63. Tevyashova A.N., Korolev A.M., Trenin A.S. et al. (2016) J. Antibiot., **69**(7), 549-560. DOI: 10.1038/ja.2016.34.
64. Efimova S.S., Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Bykov E.E., Ostroumova O.S. (2017) PLoS ONE, **12**(11), e0188573. DOI: 10.1371/journal.pone.0188573
65. Blum G., Perkhofer S., Haas H. et al. (2008) Antimicrob. Agents Chemother., **52**(4), 1553-1555.
66. Adler-Moore J., Proffitt R.T. (2002) J. Antimicrob. Chemother., **49**(1), 21-30.
67. Meyerhoff A. (1999) Clin. Infect. Dis., **28**(1), 42-48.
68. Guery R., Henry B., Martin-Blondel G. et al. (2017) PLoS Negl. Trop. Dis., **11**(1), e0006094. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006094
69. Mesa-Arango A.C., Rueda C., Roman E. et al. (2016) Antimicrob. Agents Chemother., **60**(4), 2326-2335.
70. Иванова Н.Н. (2016) Успехи медицинской микологии, **16**, 132-133. [Ivanova N.N. (2016) Advances in Medical Mycology, **16**, 132-133.]
71. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C. et al. (1999) N. Engl. J. Med., **340**(10), 764-771.
72. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L. et al. (1998) Clin. Infect. Dis., **26**(6), 1383-1396.
73. Bellocchio S., Gaziano R., Bozza S. et al. (2005) J. Antimicrob. Chemother., **55**(2), 214-222.
74. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. (2003) Фармакотерапия микозов. Медицина для всех, Москва, 95-104. [Sergeev Yu.V., Shpigel B.I., Sergeev A.Yu. (2003) Pharmacotherapy of Mycoses. Medicina dlya vsekh, Moscow, 95-104]
75. Marr K.A., Boeckh M., Carter R.A. et al. (2004). Clin. Infect. Dis., **39**(6), 797-802.
76. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхец Е.В. (2011) Проблемы медицинской микологии, **13**(1), 714-717. [Ivanova L.V., Barancevich E.P., Shlyakshch E.V. (2011) Problems of Medical Mycology, **13**(1), 714-717.]
77. Mehta J. (1997) Leuk. Res., **21**(3), 183-188.
78. Stone N.R.H., Bicanic T., Salim R., Hope W. (2016) Drugs, **76**(4), 485-500.
79. Cordonnier C., Bresnik M., Ebrahimi R. (2007) Mycoses, **50**(3), 205-209.
80. Багирова А.А. (2018) Новости медико-биологических наук, Минск, **18**(1), 10-11. [Baghirova A.A. (2018) News of medical and biological sciences. Minsk, **18**(1), 10-11].
81. Xu F., Zhao X., Hu S., Li J., Yin I. et al. (2016) Sci. Rep., **9**(6), 33150. DOI: 10.1938/srep 33150.
82. Gray K.C., Palacios D.S., Daily I. et al. (2012) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **109**(7), 2234-2239.
83. Waheed A.A., Ablan S.D., Soheilian F. et al. (2008) J. Virology, **82**(19), 9776-9781.
84. Scheller C., Sopper S., Chen P., Flory E., Koutsilieri E., Racek T. et al. (2002) J. Biol. Chem., **27**(18), 15459-15464.
85. Pleskoff O., Seman M., Alizon M. (1995) J. Virol., **69**(1), 570-574.
86. Jordan G., Seet E.C. (1978) Antimicrob. Agents Chemother., **13**(2), 199-204.
87. Kessler H.A., Dixon J., Howard C.R., Tsiquaye K., Zuckerman A.J. (1981) Antimicrob. Agents Chemother., **20**(6), 826-833.
88. Roethl E., Gassner M., Krenn B.M. et al. (2011) J. Virol., **85**(21), 11139-11145.
89. Stevens N.M., Engle C.G., Fisher P.B. et al. (1975) Arch. Virol., **48**(4), 391-394.

90. Багирова А.А. (2018) Межд. Научный журнал Евразийского Союза Ученых, **52**(7), 4-7. [Baghirova A.A. (2018) International Scientific Journal of Eurasian Union of Scientists, **52**(7), 4-7.]
91. Багирова А.А., Гусейнова И.М., Гафар-заде М.Ф., Касумов Х.М. (2020) Антибиотики и химиотерапия, **65**(1-2), 54-60. [Baghirova A.A., Guseynova I.M., Gafar-zade M.F., Kasumov Kh.M. (2020) Antibiotics and Chemotherapy, **65**(1-2), 54-60.]
92. Vainstein V.A., Nikolayevich L.N., Sultanova G.H., Baghirova A.A., Pasha-zade T.J., Gasimova V.Kh., Taghi-zade T.P., Kasumov Kh.M. (2019) Bull. Exper. Biol. Med., **66**(6), 735-739.
93. Pedersen S.F., Stock C. (2013) Cancer Res., **73**(6), 1658-1661.

Поступила в редакцию: 22. 11. 2020.  
После доработки: 15. 06. 2021.  
Принята к печати: 22. 06. 2021.

## ANTIFUNGAL MACROCYCLE ANTIBIOTIC AMPHOTERICIN B — ITS PRESENT AND FUTURE. MULTIDISCIPLINARY PERSPECTIVE FOR THE USE IN THE MEDICAL PRACTICE

A.A. Baghirova\*, Kh.M. Kasumov

Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences,  
40 Patamdart Highway, Baku, AZ1004 Azerbaijan; \*e-mail: arifabaghirova@gmail.com

This review is devoted to a broad analysis of the results of studies of the effect of macrocyclic antifungal polyene antibiotic amphotericin B on cell membranes. A multi-prolonged study of polyenes showed that some of them can have not only antifungal, but also antiviral and antitumor action. Fungal pathology develops especially quickly and in this case leads to invasive aspergillosis, which contributes to the complication of coronavirus infection in the lungs and even secondary infection with invasive aspergillosis in the context of a global pandemic. The treatment of an invasive form of bronchopulmonary aspergillosis is directly related to the immunomodulatory and immunostimulating properties of the macrocyclic polyene drug amphotericin B. The article presents experimental data on the study of the biological activity and membrane properties of amphotericin B and the effect of its chemically modified derivatives, as well as liposomal forms of amphotericin B on viral, bacterial and fungal infections. The mechanism of action of amphotericin B and its analogues is based on their interaction with cellular and lipid membranes, by forming ion channels of molecular size in them. The importance of these studies is that polyenes are sensitive to membranes that contain sterols of a certain structure. The analysis showed that pathogenic fungal cells containing ergosterol were 10-100 times more sensitive to polyene antibiotics than host cell membranes containing cholesterol. The high sterol selectivity of the action of polyenes opens up broad prospects for the use of polyene antifungal drugs in practical medicine and pharmacology in the treatment of invasive mycoses and the prevention of atherosclerosis. In this connection, it should be noted that polyene antibiotics are the main tool in the study of the biochemical mechanism of changes in the permeability of cell membranes for energy-dependent substrates. Chemical and genetic engineering transformation of the structure of polyene antibiotic molecules opens up prospects for the identification and creation of new biologically active forms of the antibiotic that have a high selectivity of action in the treatment of pathogenic infections.

**Key words:** polyene antibiotics (PA); amphotericin B; chemical modification

**Funding.** This work was supported by the Science Development Foundation under the President of the Republic of Azerbaijan (Grant № EIF-BGM-3-BRFTF-2+/2017-15/12/3).

Received: 22.11.2020, revised: 15.06.2021, accepted: 22.06.2021.