

ВИВЧЕННЯ АНТИФУНГАЛЬНОЇ ДІЇ ПОХІДНОГО АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3- (N-БЕНЗИЛ-4-МЕТИЛПІПЕРИДИНІЙ)-2- ПРОПАНОЛУ ХЛОРИДУ

З.С. Суворова

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН
України», вул. Антона Цедіка, 14, Київ, 03057, Україна
e-mail: suvorovazina@gmail.com

Мета. Дослідити антифунгальну активність похідного арилаліфатичних аміноспиртів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду (шифр КВМ-204) відносно дріжджоподібних, міцеліальних грибів та дерматоміцетів. **Методи.** Чутливість грибів до дії сполуки КВМ-204 визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і оцінювали за значенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Визначення цитоморфологічних особливостей міцеліальних грибів за умови дії сполуки здійснювали за допомогою світлової мікроскопії. Вплив КВМ-204 на утворення ростових трубочок досліджували на грибах роду *Candida* за методом *Lagone*. **Результати.** Сполука КВМ-204 проявляє широкий спектр антикандидозної активності і за ступенем вираженості інгібуючого ефекту не поступається флуконазолу та ітраконазолу (окрім *Candida parapsilosis*). Експериментально встановлено, що досліджуване похідне арилаліфатичних аміноспиртів виявляє активність щодо *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum*, за значенням МІК сполука не поступається активності флуконазолу. При культивуванні міцеліальних грибів зі сполукою у концентрації 1,0 МІК спостерігаються суттєві цитоморфологічні зміни у клітинах грибів. КВМ-204 у концентраціях 1,0 МІК та 5,0 МІК порушує утворення ростових трубочок *Candida albicans*, дія сполуки подібна до такої амфотерицину В. **Висновки.** Проведені дослідження показали, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-204 виявляє виразну антифунгальну дію щодо *Candida spp.* та міцеліальних грибів. Сполука порушує утворення грибами роду *Candida* ростових трубочок, фактора патогенності мікроорганізмів, та змінює морфологію клітин міцеліальних грибів.

Ключові слова: антифунгальна активність, похідне арилаліфатичних аміноспиртів, дерматоміцети, гриби роду *Candida*, міцеліальні гриби.

В теперішній час однією з нагальних проблем медицини є боротьба з захворюваннями, обумовленими грибами. Гриби здатні спричинити як поверхневі мікози (ураження шкіри та її придатків), так і системні ураження організму з летальними наслідками [1]. Мікози виявляють у пацієнтів опікових відділень, відділень трансплантації, реанімації та інтенсивної терапії, у онкохворих, ВІЛ-інфікованих, хворих на СНІД, туберкульоз тощо [1, 2, 3]. Все частіше гриби є причиною нозокоміальних інфекцій, особливо у хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії [4, 5].

Для лікування пацієнтів з мікозами застосовуються препарати різних хімічних груп: полієнові антибіотики, азоли, аліламіни, ехінокандини та ін. Не дивлячись на достатню їх кількість, своєчасне застосування, адекватні дози та схеми лікування, проблема профілактики та лікування мікотичних інфекцій на сьогодні у повній мірі не вирішена. Однією з основних причин недостатньої ефективності антифунгальних засобів є формування у мікроорганізмів резистентності до їх дії. Серед шляхів боротьби з резистентністю збудників важливе місце належить пошуку активних сполук (особливо серед нових хімічних класів) та розробка на їх основі ефективних та безпечних лікарських препаратів. У цьому плані на увагу заслуговують похідні арилаліфатичних аміноспиртів, оскільки вони проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема і протимікробну дію [6].

Мета роботи: дослідити антифунгальну активність похідного арилаліфатичних аміноспиртів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокс]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду (шифр КВМ-204) відносно дріжджоподібних, міцеліальних грибів та дерматомицетів.

Матеріали та методи. Для встановлення спектру антифунгальної активності сполуки КВМ-204 були використані наступні тест-штами мікроорганізмів: дріжджоподібні гриби *Candida albicans* NCTC 885/663, *C. parapsilosis* УКМу-73, *C. glabrata* УКМу-2383, *C. tropicalis* УКМу-2473, *C. utilis* ATCC 22023; міцеліальні гриби *Absidia spinosa*, *Paecilomyces variotii*, *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger*, *Mucor hiemalis*; дерматомицети *Trichoptyton mentagrophytes* var. *gypseum*. Тест-мікроорганізми отримані з колекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» та ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України».

Чутливість грибів до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і оцінювали за значенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [7, 8, 9]. Щільність інокуляту тест-штамів дріжджоподібних грибів складала 10^5 КУО/мл, міцеліальних грибів та дерматомицетів - 10^5 конідій на 1,0 мл поживного середовища. Культуру дріжджоподібних та міцеліальних грибів витримували у термостаті при 35 °С протягом 24 – 48 год, дерматомицетів - впродовж 7 діб при 28 – 30 °С. Наявність росту визначали візуально, а також використовували “Absorbance Microplate Reader Elx800” (BioTek, США). Довжина хвилі вимірювання - 405 нм, хвилі порівняння - 630 нм. Досліди супроводжувалися контролем росту культури без додавання сполуки та контролем стерильності поживного середовища.

Для визначення цитоморфологічних особливостей міцеліальних грибів за умови дії КВМ-204 використовували *P. chrysogenum* та *A. niger*. Інокулят готували з 5-добових культур грибів, вирощених на картопляно-глюкозному агарі. Посівна доза становила 10^5 конідій/мл. Культури інкубували в термостаті при 35 °С впродовж 2 та 7 діб. Вплив сполуки на морфологію грибів оцінювали за допомогою світлового мікроскопу («Zeiss», Німеччина), збільшення – $\times 40$ та $\times 100$.

Вплив похідного арилаліфатичних аміноспиртів на утворення ростових трубочок досліджували на дріжджоподібних грибах роду *Candida* за методом Lagone (1987) за використання поживного середовища, яке містило сироватку крові [10, 11]. Сполуку КВМ-204 вивчали у діапазоні 0,25 МІК - 1,0 МІК.

Препаратами порівняння у дослідженні були: Амфотерицин В, виробництва ВАТ «Синтез» (Російська Федерація), та Фуцис, виробництва «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд.» (Індія). Усі досліди проводили у 3 повторах.

Сполука КВМ-204 синтезована в Інституті органічної хімії НАН України к. фарм. н. Ю. В. Коротким. Доцільність проведення поглиблених досліджень антифунгальної дії КВМ-204 підтверджена результатами скринінгу щодо антимікробної активності нових похідних арилаліфатичних аміноспиртів.

Результати досліджень. Отримані дані щодо впливу досліджуваної сполуки відносно дріжджоподібних грибів свідчать про те, що КВМ-204 проявляє широкий спектр антикандидозної активності, до її дії виявляють чутливість як *C. albicans*, так і *C. non-albicans*, діапазон МІК – в межах 1,56–15,0 мкг/мл (табл. 1).

Таблиця 1

Антифунгальна активність сполуки КВМ-204 відносно дріжджоподібних грибів

Мікроорганізми	МІК, мкг/мл			
	КВМ-204	Флукона-зол	Ітракона-зол	Амфотери-цин В
<i>C. albicans</i> NTCC 885/653	1,56	1,25	≤8,0 [8]	0,5
<i>C. parapsilosis</i> УКМу-73	5,0	≤4,0	≤1,0 [8]	≤4,0
<i>C. glabrata</i> УКМу-2383	5,0	≤4,0	≤32,0 [8]	≤1,0
<i>C. tropicalis</i> УКМу-2473	2,5	≤2,0	≤32,0 [8]	0,25
<i>C. utilis</i> АТСС 22023	15,0	–	–	–

Примітка: «→» – дані відсутні, «≤» – менше або дорівнює наведеному значенню.

Оскільки мікози здатні зумовити не тільки гриби роду *Candida*, але й умовно-патогенні міцеліальні гриби (представники родів *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium* та ін.) [1] та дерматомицети [12], в подальшому були проведені дослідження з визначення активності сполуки КВМ-204 відносно цих мікроорганізмів. Результати показали, що КВМ-204 не має виразної інгібуючої дії на міцеліальні гриби, МІК знаходиться в межах (25,0 – >50,0) мкг/мл, за значенням МІК сполука поступається амфотерицину В та ітраконазолу (табл. 2).

В експериментах встановлено, що КВМ-204 виявляє інгібуючий вплив щодо *T. mentagrophytes* (МІК 12,5 мкг/мл) і не поступається активності флуконазолу (МІК ≤ 16,0 мкг/мл) (табл. 2).

Для з'ясування порушень морфології грибів за умови впливу КВМ-204 були проведені цитоморфологічні дослідження з використанням міцеліальних грибів *P. chrysogenum* та *A. niger*. Згідно з отриманими 9 результатами культура контролю на 2 добу культивування мала розви-

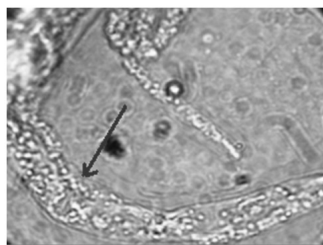
нутий міцелій з рівномірно розподіленим вмістом цитоплазми в клітинах (рис. 1 А). На 7 добу серед сильно розгалужених гіф спостерігали сформовані конідієносці з конідіями (рис. 1 Б). Конідії розташовувались поодинокі або групами, мали сферичну або еліпсоїдальну форму, колір від темно-коричневого до чорного.

Таблиця 2

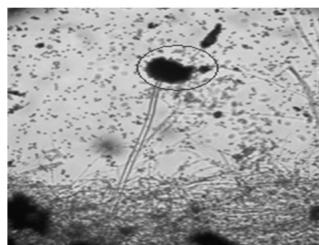
Антифунгальна активність сполуки КВМ-204

Мікроорганізми	МІК, мкг/мл			
	КВМ-204	Амфотерицин В	Ітраконазол	Флуконазол
Міцеліальні гриби				
<i>A. niger</i>	25,0	5,0	≤16,0 [8]	>64,0 [13]
<i>P. variotii</i>	25,0	1,25	≤1,0 [13]	>64,0 [13]
<i>A. spinosa</i>	>50,0	5,0	–	–
<i>P. chrysogenum</i>	25,0	2,5	≤1,0 [13]	>64,0 [13]
<i>M. hiemalis</i>	>50,0	10,0	–	–
Дерматомицети				
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>	12,5	–	≤0,25 [14]	≤64,0 [14]

Примітка: «–» – дані відсутні; «>» – більше наведеного значення, «≤» – менше або дорівнює наведеному значенню.



А



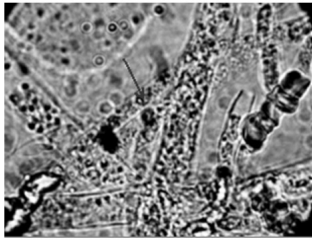
Б

Рис. 1. Інтактні клітини *A. niger* (А – 2 доба; Б – 7 доба), збільшення: × 100 (А), × 40 (Б)
Fig. 1. Intact cells of *A. niger* (А – 2 days, Б – 7 days), increase: × 100 (А), × 40 (Б)

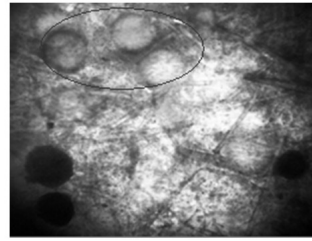
При дії сполуки у концентрації 0,25 МІК на 2 добу спостерігали грануляцію та вакуолізацію цитоплазми, формування інтеркалярних хламідоспор (рис. 2 А). Через 7 діб культивування *A. niger* зі сполукою реєстрували часткову втрату пігментації конідієносців (рис. 2 Б). Морфологічні зміни культури впродовж зазначеного терміну спостереження відсутні, дослідна культура мікроскопічно подібна до контрольної (рис. 1). Такі ж зміни реєстрували і при дії сполуки у концентрації 0,5 МІК (рис. 3 А).

При збільшенні концентрації сполуки КВМ-204 до 1,0 МІК спостерігалися зміни гіфальної структури *A. niger*, які свідчать про набухання гіф та їх руйнацію (рис. 3 Б).

При дослідженні цитоморфологічних особливостей інтактних клітин *P. chrysogenum* встановлено, що культура на 2 добу культивування мала розвинутий міцелій з рівномірно розподіленим вмістом цитоплазми у клітинах (рис. 4 А).

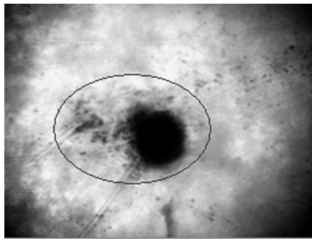


А

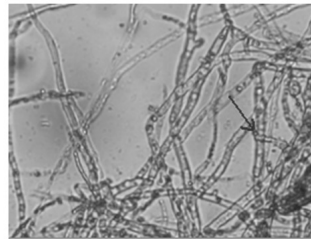


Б

Рис. 2. Цитоморфологічні зміни клітин *A. niger* під впливом сполуки КВМ-204 в концентрації 0,25 МІК (А – 2 доба; Б – 7 доба), збільшення: $\times 100$ (А), $\times 40$ (Б)
Fig. 2. Cytomorphological changes of *A. niger* cells under the influence of the compound КVM-204 at a concentration of 0.25 MIC (А – 2 days, Б – 7 days), increase: $\times 100$ (А), $\times 40$ (Б)



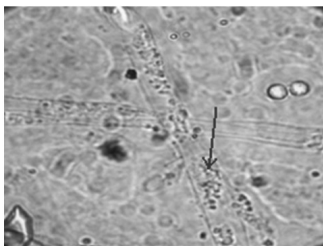
А



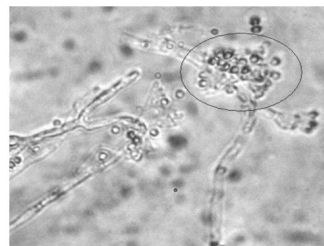
Б

Рис. 3. Цитоморфологічні зміни клітин *A. niger* під впливом сполуки КВМ-204 у концентрації 0,5 МІК (А) та 1,0 МІК (Б) на 7 добу спостереження, збільшення: $\times 40$ (А), $\times 100$ (Б)

Fig. 3. Cytomorphological changes of *A. niger* cells under the influence of КVM-204 compounds at a concentration of 0.5 MIC (А) and 1.0 MIC (Б) at 7 day of observation, an increase: $\times 40$ (А), $\times 100$ (Б)



А



Б

Рис. 4. Інтактні клітини *P. chrysogenum* на 2 добу (А) та 7 добу спостереження, збільшення: $\times 100$ (А), $\times 40$ (Б)

Fig. 4. Inactive cells of *P. chrysogenum* for 2 days (А) and 7 days (Б) of observation, increase: $\times 100$ (А), $\times 40$ (Б)

На 7 добу серед сильно розгалужених гіф виявляються сформовані конідієносці з конідіями еліпсоїдальної або сферичної форми. Конідіальний апарат представлений у верхній частині китицею різного ступеня складності (рис. 4 Б). Конідії зібрані у конідієносці, які розташовувались поодинокі або групами, зеленого, жовто-коричневого, рожевого або фіолетового кольору.

При дії сполуки КВМ-204 у концентрації 0,25 МІК на 2 добу спостерігається вакуолізація цитоплазми клітин *P. chrysogenum* (рис. 5 А). Проте під впливом тієї ж концентрації сполуки на 7 добу експерименту різниця між контролем та дослідом візуально відсутня, що може свідчити про адаптацію гриба до сполуки (рис. 5 Б).

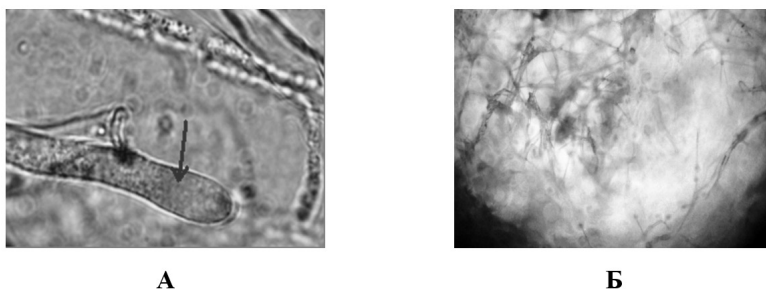


Рис. 5. Цитоморфологічні зміни клітин *P. chrysogenum* під впливом сполуки КВМ-204 у концентрації 0,25 МІК на 2 добу (А) та 7 добу (Б) спостереження, збільшення: $\times 100$ (А), $\times 40$ (Б)

Fig. 5. Cytomorphological changes of *P. chrysogenum* cells under the influence of KVM-204 compound at a concentration of 0.25 MIC for 2 days (A) and 7 days (B) of observation, an increase: $\times 100$ (A), $\times 40$ (B)

Суттєві зміни гіфальної структури гриба *P. chrysogenum* реєструються при дії КВМ-204 у концентраціях 0,5 МІК (рис. 6 А) та 1,0 МІК (рис. 6 Б). Під впливом сполуки формуються анастомози, що свідчить про пристосування гриба до несприятливої дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів та активізації захисних механізмів.

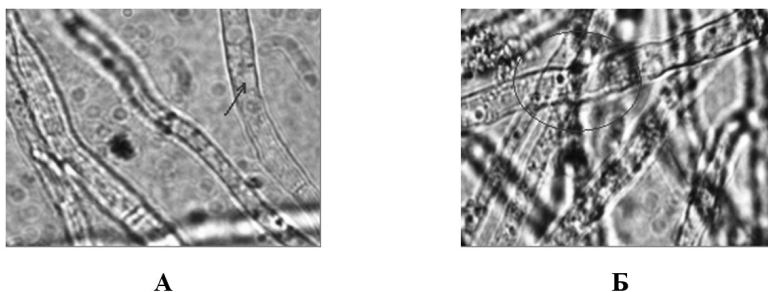


Рис. 6. Цитоморфологічні зміни клітин *P. chrysogenum* під впливом сполуки КВМ-204 у концентрації 0,5 МІК (А) та 1,0 МІК (Б) (7 доба спостереження), збільшення: $\times 100$

Fig. 6. Cytomorphological changes of *P. chrysogenum* cells under the influence of KVM-204 compounds at a concentration of 0.5 MIC (A) and 1.0 MIC (B) (7 days of observation), increase: $\times 100$

Цитоморфологічні зміни в клітинах дріжджоподібних грибів оцінювали за здатністю *S. albicans* NTCC 885/653 формувати ростові трубочки. Встановлено, що інтактні клітини грибів формують ростові трубочки впродовж 3 год інкубації (рис. 7 А). Результати дослідження впливу флуконазолу на формування ростових трубочок *S. albicans* представлено на рис. 7 Б та 7 В.

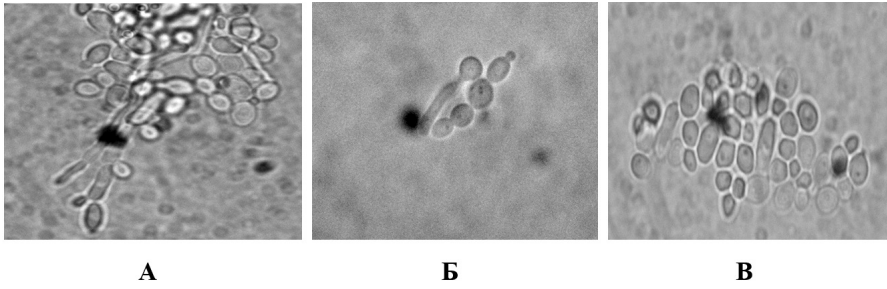


Рис. 7. Формування ростових трубочок *C. albicans*
(А – інтактні клітини; Б – флуконазол, 1,0 МІК; В – флуконазол, 5,0 МІК),
збільшення: $\times 100$

Fig. 7. Formation of *C. albicans* growth tubes (A - intact cells, Б - fluconazole, 1.0 MIC, В - fluconazole, 5.0 MIC), increase: $\times 100$

Встановлено, що флуконазол у концентрації 1,0 МІК не порушує формування ростових трубочок (рис. 7 Б), а в концентрації 5,0 МІК повністю пригнічує їх утворення (рис. 7 В). Не зареєстровано формування ростових трубочок у тест-культури *C. albicans* і під впливом амфотерицину В (1,0 МІК та 5,0 МІК). Результати дослідження представлено на рис. 8.

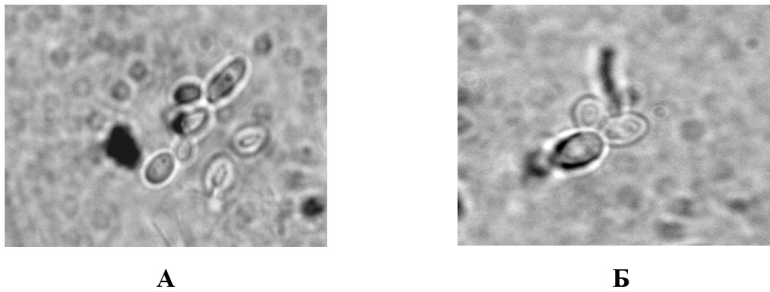


Рис. 8. Формування ростових трубочок у *C. albicans* при дії сполуки КВМ-204 у концентрації 1,0 МІК (А) та 5,0 МІК (Б), збільшення: $\times 100$
Fig. 8. Creation growth of *C. albicans* tubes under the action of compounds KVM-204 at a concentration of 1.0 MIC (A) and MIC 5.0 (Б) increase: $\times 100$

Отримані дані свідчать, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-204 в обох досліджених концентраціях (1,0 МІК та 5,0 МІК), як і амфотерицин В, порушує утворення ростових трубочок *C. albicans* (рис. 8).

Обговорення. Дослідження інгібуючої дії сполуки КВМ-204 показало, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів виявляє виразну дію щодо грибів *Candida* spp. (МІК в межах 1,56 – 5,0 мкг/мл) залежно від тест-штаму. Менш чутливим до дії сполуки є *C. parapsilosis* (МІК 15,0 мкг/мл). За ступенем вираженості інгібуючого ефекту досліджена сполука практично не поступається флуконазолу та ітраконазолу (окрім *C. parapsilosis*). Отримані дані мають важливе значення, оскільки в останні роки спостерігається значне збільшення кількості флуконазол- та ітраконазол-резистентних штамів грибів роду *Candida*. В експериментах встановлено, що менш активною сполука є відносно міцеліальних грибів (МІК 25,0 - > 50,0 мкг/мл) та дерматомицетів (МІК 12,5 мкг/мл).

Проведені цитоморфологічні дослідження показали, що субінгібуючі (0,25 МІК та 0,5 МІК) концентрації сполуки КВМ-204 не спричиняють негативного ефекту на гіфальну структуру *A. niger*. По відношенню до *P. chrysogenum* КВМ-204 у концентрації 0,25 МІК викликає ефект індуктора захисту грибів від ксенобіотика, а при 0,5 МІК сприяє утворенню анастомозів. Наявність гранул у цитоплазмі свідчить про перебудову у неї з метою обмеження поширення та детоксикації антифунгальної речовини. Підвищення концентрації сполуки до 1,0 МІК супроводжувалось суттєвими змінами в клітинних стінках грибів *A. niger* та *P. chrysogenum*, критичними для грибів через патологічні обмеження транспортних функцій в результаті деформацій та надлишкового септування. Особливо небезпечним для гриба є також утворення каналів або порушення цілісності оболонкових структур. У дослідженні виявлено гальмування розвитку генеративних утворень – конідій та конідіосців. Затримка їх формування лежить в основі більшості фунгіцидних речовин [15]. Загалом, у досліді була підтверджена пряма залежність змін морфології клітин гриба від концентрації сполуки у середовищі його культивування.

Характерною особливістю *C. albicans* є формування ростових трубочок, які є одним з факторів її патогенності. Вони забезпечують проникнення збудника в тканини та його розповсюдження в організмі [16]. Отримані результати свідчать про те, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-204 у концентраціях 1,0 МІК та 5,0 МІК порушує утворення ростових трубочок *C. albicans*, дія сполуки подібна до такої амфотерицину В [17].

Таким чином, досліджувана нами сполука КВМ-204 характеризувалась вираженою антикандидозною дією. Зокрема, вона пригнічувала утворення ростових трубочок – одного з факторів патогенності грибів роду *Candida*. Слід зауважити, що сполука КВМ-204 за антифунгальною активністю щодо досліджуваних тест-культур дріжджів не поступалась відомим антибіотикам флуконазолу та ітраконазолу. Поряд з цим речовина проявляла активність щодо дерматоміцетів та міцеліальних грибів. Отже, подальші дослідження біологічної активності сполуки КВМ-204 є перспективними з метою отримання ефективного антифунгального лікарського засобу.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОСПИРТОВ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ) ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛ-4-МЕТИЛПИПЕРИДИНИЙ)-2- ПРОПАНОЛА ХЛОРИДА

З.С. Суворова

*ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»,
ул. Антона Цедика, 14, Киев, 03057, Украина*

Резюме

Цель. Исследовать антифунгальную активность производного арилалифатических аминоспиртов 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпиперидиний)-2-пропанола хлорида (шифр КВМ-204) в отношении дрожже-

подобных, мицелиальных грибов и дерматомицетов. **Методы.** Чувствительность грибов к действию соединения КВМ-204 определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде и оценивали по значению минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Определение цитоморфологических особенностей мицелиальных грибов при действии соединения осуществляли с помощью световой микроскопии. Влияние КВМ-204 на образование ростовых трубочек исследовали на грибах рода *Candida* методом Larone. **Результаты.** Соединение КВМ-204 проявляет широкий спектр антикандидозной активности, по степени выраженности ингибирующего эффекта не уступает флуконазолу и итраконазолу (кроме *Candida parapsilosis*). Экспериментально установлено, что исследованное производное арилалифатических аминокислот проявляет активность в отношении *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum*, по значению МИК соединение не уступает флуконазолу. При культивировании мицелиальных грибов в присутствии соединения в концентрации 1,0 МИК регистрируются существенные цитоморфологические изменения в клетках грибов. КВМ-204 в концентрациях 1,0 МИК и 5,0 МИК нарушает образование ростовых трубочек *Candida albicans*, действие соединения подобно таковому амфотерицина В. **Выводы.** Проведенные исследования показали, что производное арилалифатических аминокислот КВМ-204 проявляет выраженное антифунгальное действие в отношении *Candida spp.* и мицелиальных грибов. Соединение нарушает образование грибами рода *Candida* ростовых трубочек, фактора патогенности микроорганизмов, изменяет морфологию клеток мицелиальных грибов.

Ключевые слова: антифунгальная активность, производное арилалифатических аминокислот, дерматомицеты, грибы рода *Candida*, мицелиальные грибы.

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF ARYLALIPHATIC AMINOPROPNOL DERIVATIVE 1-[4-(1,1,3,3-TETRAMETHYL BUTYL)PHENOXY]-3-(N-BENZYL-4-METHYL PIPERIDINIUM)-2-PROPANOL CHLORIDE

Z. S. Suvorova

SI «Institute of pharmacology and toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 14 A. Tsedika str., Kyiv, 03057, Ukraine

Summary

Aim. The purpose of the work was to investigate the antifungal activity of the arylaliphatic aminopropanol derivative 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3-(N-benzyl-4-methylpiperidinium)-2-propanol chloride (KVM-204) against yeasts, filamentous fungi and dermatophytes. **Methods.** The susceptibility of the fungi to the compound KVM-204 was determined by two-fold broth dilution method and evaluated by the means of the minimum inhibitory concentration (MIC). The determination of cytomorphological features of filamentous fungi under the action of compound was carried out by light microscopy. The effect of KVM-204 on the germ-tubes formation was investigated against fungi the genus *Candida* by the method of Larone. **Results.** The compound KVM-204 possess a wide spectrum of anti-candida activity, the inhibitory effect of compound is close to fluconazole and itraconazole (except *Candida parapsilosis*). It has been established that the arylaliphatic aminopropanol derivative possess antifungal activity against *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum*, according to the MIC, compound is not

inferior to fluconazole. Exposure of arylaliphatic aminopropanol derivative KVM-204 at 1.0 MIC on filamentous fungi causes significant cytomorphological alterations in the cell wall of the microorganisms. Compound KVM-204 at 1.0 MIC and 5.0 MIC inhibits the formation of germ-tubes by *Candida albicans*, the action of the compound is comparable to that of amphotericin B. **Conclusions.** Studies on antifungal activity have shown that the compound KVM-204 possess a pronounced anti-candida effect. The KVM-204 also alters the morphology of filamentous fungi and inhibits the formation of germ-tubes by *Candida* spp., influencing the pathogenicity of yeasts.

Keywords: antifungal activity, arylaliphatic aminopropanol derivative, dermatophytes, fungi the genus *Candida*, filamentous fungi.

1. Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(1):a019273.
2. Yelinov NP. [*Candida* species and candidemia. The problem's condition (Survey)]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2001; 3(1):4-15. Russian.
3. Kaur R, Mehra B, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Fungal opportunistic pneumonias in HIV/AIDS patients: an Indian tertiary care experience. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(2):DC14–DC19.
4. Giri SA, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2012; 30(3):270-278.
5. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007; 45(4):321-346.
6. Dronova M, Vrynchanu N, Varbanets L, Korotkiy Y, Brovarska O. Arylaliphatic aminoalcohol derivative KVM-194 affects *E. coli* lipopolysaccharide composition. *Farmacia.* 2015; 63(4):586-592.
7. Volyansky YL, Hrytsenko IS, Shyrobokov VP. [The study of the specific activity of antimicrobial drugs: guideline of MoH of Ukraine]. Kyiv: Health Publisher (Zdorovja); 2004. Ukrainian.
8. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms [Internet]. Basel: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. c2007 – [cited 2018 Dec24]. Available from: <https://mic.eucast.org/Eucast2/>.
9. Vrynchanu NO, Burmaka OV, Dronova ML, Dudikova DM, Suvorova ZS. [The study of the specific activity of antifungal drugs: guideline]. Kyiv: MoH of Ukraine, PE “The State Expert Center of the MoH of Ukraine”; 2016. Ukrainian.
10. Matore T, Nziramasanga P, Gwanzura L, Robertson V. Experimental germ tube induction in *Candida albicans*: an evaluation of the effect of sodium bicarbonate on morphogenesis and comparison with pooled human serum. *Hindawi. Biomed Res Int.* 2017; 2017:1976273.
11. Bremm KD, Hawkins J, Plempel M, Berg D. Influence of azole compounds on adhesion, germ tube formation and virulence of *C. albicans* in cell cultures and infected animals. *Candida and Candidamycosis.* 1991; 50:97-100.
12. Belousova TA, Goryachkina MV. [Foot mycosis: a rational choice of therapy]. *RMZh.* 2011; 19(11):688–692. Russian.
13. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. [Guide to clinically significant fungi]. Dorozhkova IR, editor. Moscow: Mir Publishers; 2001. Russian.
14. Santos DA, Hamdan JS. Evaluation of broth microdilution antifungal susceptibility testing conditions for *Trichophyton rubrum*. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(4):1917-1920.

15. Gupta AK, Ahmad I, Summerbell RC. Fungicidal activities of commonly used disinfectants and antifungal pharmaceutical spray preparations against clinical strains of *Aspergillus* and *Candida* species. *Medical Mycology*. 2002; 40:201–208.
16. Brand A. Hyphal growth in human fungal pathogens and its role in virulence. *Int J Microbiol*. 2012; 2012:517529.
17. Van't Wout JW, Meynaar I, Linde I, Poell R, Mattie H, Van Furth R. Effect of amphotericin B, fluconazole and itraconazole on intracellular *Candida albicans* and germ tube development in macrophages. *J. Antimicrob Chemother*. 1990; 25(5):803–11.

Отримано 1.11.2017