

ВИКОРИСТАННЯ ФУНГІЦИДІВ У РОСЛИННИЦТВІ ЯК МОЖЛИВИЙ ШЛЯХ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ МІКОЗІВ ЛЮДИНИ

*А.А. Гринзовська,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
hrynzovska@ntnu.ua
А.А. Hrynzovska*

Annotation

With the development of science, knowledge about the peculiarities and development of plant growth, the formation of the productivity of agricultural crops is improved. Today, the use of chemical pesticides and fertilizers during the cultivation of agricultural crops has caused negative consequences for ecology, in particular for health, which causes increased attention to ecological agriculture.

Key words: triazoles, imidazoles, fungicides; resistance; mycoses.

Масштабне дослідження антимікробної резистентності, проведене командою міжнародних дослідників, які у 2019 році проаналізували дані більш як 200 країн світу, показало, що глобальний показник смертності, пов'язаний з резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків, становить понад 1,2 млн людей на рік. У випадках зі стійкістю до антибіотиків як другорядної причини смерті, глобальний показник смертності, щонайменше, становив 3,7 млн випадків на рік [1]. Разом з тим, за даними Global action for fungal infection (GAFFI), підвищення рівня діагностики та лікування таких інфекцій може знизити цей показник до 750 000 на рік [2]. Водночас, через те, що діагностика грибкових інфекцій є значною мірою обмеженою, справжні масштаби проблеми невідомі.

Крім того, постійно з'являються нові фактори, які сприяють поширенню грибкових інфекцій, серед них є і пандемія COVID-19. Так, наприклад, у 2020 році в Індії розпочався спалах одного із асоційованих з COVID-19 опортуністичного грибкового захворювання - мукормікозу (мукорозу). Мукормікоз рідко розглядається лікарями як збудник опортуністичного грибкового захворювання або діагностується, проте, існує небезпека асоційованих з COVID-19 мукормікозів, зокрема у людей з імунodefіцитом [3]. Пандемія COVID-19 може й опосередковано сприяти збільшенню частоти опортуністичних інфекцій. Це пов'язано зі зростанням доступності медичних послуг та ліків.

За даними Clínica Familiar Luis Angel Garcia (CFLAG) до 2019 року прослідковувалася тенденція зниження смертності від опортуністичних інфекцій. Разом з тим, у пацієнтів із опортуністичними інфекціями цей показник у 2020 році зріс на 10,7% у порівнянні з 2019 роком (27,3%, у 2020 році проти 16,6%, у 2019 році) [2].

Якщо повернутися у минуле, то ще у 1939 році мікробіолог

Артур Тротвайна Хенрици повідомляв: «У людини інфекції, викликані грибами роду *Aspergillus* настільки рідкісні, що мають невелике клінічне значення». Однак в наш час питання діагностики та лікування людей із захворюваннями спричиненими *Aspergillus* постає дуже гостро. Інвазивний аспергільоз – одне із ускладнень хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ). З 58 млн госпіталізованих у 2020 році осіб з ХОЗЛ, у 1,3-3,9 % ця хвороба ускладнювалась інвазивним аспергільозом У цифровому еквіваленті щорічна захворюваність тримається на тривожно високому рівні: від 750 000 до 2,2 млн випадків на рік [2].

Слід відмітити, що в наш час лікування грибкових інфекцій продовжує залишатись складним і не завжди ефективним. Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації ВООЗ антимікотичні препарати включають наступні групи: J02A Антимікотики для системного використання; A01AB Протиінфекційні та антисептичні засоби для місцевого перорального лікування; A07A Кишкові протиінфекційні засоби; D01 Протигрибкові засоби для дерматологічного застосування; G01 Гінекологічні протиінфекційні та антисептичні засоби.

Серед протигрибкових препаратів особливе місце займають похідні імідазолів та триазолів. У рослинницькому секторі сільськогосподарства фунгіциди з схожою хімічною структурою використовують для боротьби з мікроскопічними грибами, які уражують сільськогосподарські культури, спричиняючи не лише прямі втрати врожаю, а й погіршують посівну і хлібопекарську якість (у випадку ураження зерна) та забруднення мікотоксинами продуктів переробки. Один із грибкових збудників людини *Aspergillus fumigatus* поширений повсюдно, він не являється фітопатогеном, хоча і є частиною ґрунтової мікрофлори та співіснує з іншими грибами (такими як *Fusarium*, *Mycosphaerella* та *A. flavus*), на які спрямовані препарати для захисту рослин. Поширеність грибів у рослинницькому секторі сільськогосподарства може збільшуватися в будь-який із періодів часу: у полі перед збиранням врожаю, коли врожай дозріває; після збирання врожаю під час сушіння; у магазині; у процесі перевезення; під час обробки.

Водночас, при використанні сільськогосподарських фунгіцидів, мікроскопічні гриби також неминуче піддаються обробці та, відповідно, дії протигрибкових класів фунгіцидів, що, очевидно, може призводити до селекції резистентних та мультирезистентних штамів. В результаті регулярного використання фунгіцидів зменшується конкуренція з боку чутливих штамів, як результат – резистентні форми набувають поширення і стають домінантами [4].

У рослинницькому секторі сільськогосподарства про резистентність мікроорганізмів до фунгіцидів імідазолового та триазолового класу відомо давно. Виникнення резистентності збудників до фунгіцидів є окремим випадком природного процесу

біологічної еволюції мікроорганізмів, здатних адаптуватися до умов зовнішнього середовища. Азольні препарати домінують на ринку сільськогосподарських фунгіцидів, і не виключено, що схожість у структурі молекул між фунгіцидами азолів і протигрибковими препаратами для людей може призвести до формування перехресної стійкості у *A. fumigatus* до медичних азолів. Не виключено, що стійкі до азолів ізоляти *A. Fumigatus* можуть з'являються як у клінічних, так і в природніх нішах біоценозу. Стійкість мікроорганізмів до препаратів групи азолів може бути набутою ознакою, яка виникає після впливу азолу як під час лікування, так і після впливу фунгіцидів у польових умовах.

Існує три основних механізми формування набутої резистентності до азолів: мутації в гені *сур51А*; промоторні дуплікації (TR 34 /L98H, TR 53 та TR46/Y121F/T289A) та поодинокі мутації (G54 та M220), причому, найпоширеніші мутації локалізовані в гені *сур51А*. Клінічні дослідження в Нідерландах, Великобританії та Індії показали, що дві третини пацієнтів, хворих на інвазивний аспергільоз не лікувалися медичними протигрибковими препаратами похідних азолів, однак, виділені у них збудники були не чутливими до даних препаратів. Вчені це пов'язують із ключовими мутаціями в гені *сур51А* [5].

Висновок: Протигрибкові лікарські засоби похідні триазолу та імідазолу, які широко використовуються в наш час, зарекомендували себе як ефективні засоби для лікування грибкових інфекцій людини. Не виключено, що формування резистентності мікроорганізмів до протигрибкових препаратів похідних імідазолів та триазолів може бути перехресною, пов'язаною використанням протигрибкових препаратів (фунгіцидів) класу азолів у рослинницькому секторі сільського господарства. В цілому дане питання потребує подальшого дослідження та розробки комплексних заходів, направлених на боротьбу з резистентністю збудників грибкових інфекцій до протимікробних препаратів як у рослинницькому секторі сільського господарства, та і в медицині.

Список використаних джерел

1. Murray C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis //The Lancet. – 2022. – Т. 399. – №. 10325. – С. 629-655.
2. GAFFI Annual report 2020 <https://gaffidocuments.s3.eu-west-2.amazonaws.com/GAFFI+Annual+report+2020+final+2.pdf>
3. Garg, D., Muthu, V., Sehgal, I. S., Ramachandran, R., Kaur, H., Bhalla, A., Puri, G. D., Chakrabarti, A., & Agarwal, R. (2021). Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature. *Mycopathologia*, 186(2), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>
4. Gonzalez-Jimenez, I., Garcia-Rubio, R., Monzon, S., Lucio, J., Cuesta, I., & Mellado, E. (2021). Multiresistance to Nonazole Fungicides in *Aspergillus*

fumigatus TR34/L98H Azole-Resistant Isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 65(9), e0064221.

5. Meis, J. F., Chowdhary, A., Rhodes, J. L., Fisher, M. C., & Verweij, P. E. (2016). Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 371(1709), 20150460.

ТЕСТОСТЕРОН ЯК БІОМАРКЕР ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЕРЕДМУХОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА УМОВАХ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*Н.П. Долинко, Т.В. Микитин, Н.В. Белова,
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника
nelia.dolynko@pnu.edu.ua
N. Dolynko, T. Mykytyn, N. Bielova*

Annotation. The histostructural organization of the prostate gland of normal male rats and its reorganization under conditions of alcohol intoxication were studied. It was established that the normal prostate gland of rats is formed by glands in which end sections and ducts are distinguished, and a homogeneous secretion is found in their lumen. The height of the glandular epithelium is $(19.21+0.50)$ μm .

Under the influence of large doses of concentrated ethanol, the concentration of testosterone in the blood decreases, which is accompanied by a decrease in the height of the glandular epithelium of the ventral lobes to (9.70 ± 0.50) μm .

Key words: prostate gland, ethanol, testosterone

Актуальність теми. Структурні та функціональні показники яєчка та передміхурової залози являються основними у діагностиці та лікуванні чоловічого безпліддя, оскільки за даними статистики саме чоловічий фактор у структурі неплідного шлюбу займає 30% [1, 3]. Серед багатьох соціопатогенетичних факторів, що провокують чоловіче непліддя, є хронічна алкогольна інтоксикація [1, 3, 2]. Систематичне і тривале вживання великих доз концентрованого етанолу призводить до розладів гемомікроциркуляції в яєчках, що знижує їхню ендокринну функцію [5]. Відомо, що нормальне функціонування передміхурової залози як органа чоловічої репродуктивної системи прямо залежить від андрогенів яєчка, зокрема тестостерону [5].

Метою дослідження є вивчення впливу алкогольної інтоксикації на кількісні показники рівня тестостерону як біомаркера функціонування передміхурової залози.

Наукова новизна. Досліджено, що зниження рівня тестостерону в крові призводить до порушення клітинного росту залозистого епітелію передміхурової залози.

Матеріал та методи дослідження. Робота виконана на 22