

Streszczenie

Antybiotykooporność staje się jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Po niecałych stu latach od odkrycia pierwszego antybiotyku – penicyliny – widmo masowych śmierci spowodowanych zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi ponownie staje się realne. W niniejszej pracy skupiono się przede wszystkim nad zagadnieniem wielolekoopornych szczepów bakterii i grzybów wywołujących zakażenia powierzchniowe. Jako możliwą alternatywę oraz uzupełnienie tradycyjnej terapii antybiotykowej zaproponowano zastosowanie fotodynamicznej terapii przeciwdrobnoustrojowej opartej na otrzymanych *de novo* chlorynach oraz ftalocyjaninach. Zbadano także ich potencjalny synergizm z powszechnie stosowanymi antybiotykami. Ponadto w ramach rozprawy przeprowadzono dogłębny przegląd literatury poświęconej PDT skierowanej przeciwko grzybom, w której przeanalizowano 263 artykuły poświęcone temu tematowi. Fotochemiczna analiza trzech nowych oxospirochloryn wykazała, że cechują się one stosunkowo wysoką stabilnością. Rozkład następował na drodze fotowysparzenia, a różnice w wynikach powiązane były z obecnością grup elektronosących, które niekorzystnie wpływały na stabilność układu makrocyklicznego. Prezentowane w pracy chloryny były umiarkowanie dobrymi generatorami tlenu singletowego. Generowały one tlen singletowy w nieco mniejszym stopniu niż referencyjna chloryna e6, jednak w tym przypadku obecność grupy elektronoakceptorowej spowodowała zwiększenie wartości Φ_{Δ} . Testy przeprowadzone na bakteriach pokazały bardzo dobrą skuteczność formułacji liposomalnej fotouczulaczy już w stężeniu 10^{-5} mol/dm³, przy energii naświetlania 100 J/cm² wobec bakterii Gram-dodatnich. Zwiększenie energii do 200 J/cm² zaowocowało osiągnięciem aktywności zarówno wobec bakterii G⁺ oraz G⁻. Oxospirochloryny wykazywały również synergizm z antybiotykami: meropenemem, ceftriaksonem i ceftazydymem. Równie obiecujące wyniki uzyskano w przypadku testów przeprowadzonych z użyciem nowosyntezowanych ftalocyjanin podstawionych symetrycznie nipaginami. Otrzymano związki z palladem lub cynkiem jako metalem centralnym oraz demetalowane. Zaobserwowano wyraźny wpływ atomu centralnego makrocyklu na właściwości zarówno fizykochemiczne, jak i biologiczne. Ftalocyjanina palladowa okazała się wyjątkowo trwała w porównaniu do dotychczas otrzymanych innych makrocykli z palladem. Jednocześnie, pomimo swej stabilności, okazała się ona bardzo dobrym generatorem tlenu singletowego (Φ_{Δ} wynoszące około 0,75). Porównywalną, choć nieco gorszą, wydajność odnotowano dla fotouczulacza cynkowego, natomiast wyraźnie niższe wyniki dały próby z ftalocyjaniną demetalowaną. Wszystkie omawiane związki zostały inkorporowane w liposomy w celu zastosowania w środowisku wodnym, przeciw bakteriom (MRSA, *E. coli* ESBL(+)) oraz grzybom (*C. albicans* oporna na fluconazol, *C. auris*, *T. mentagrophytes* i *T. rubrum*). Ftalocyjaniny w wyższym stężeniu wykazywały aktywność bójącą wobec wszystkich mikroorganizmów (z wyjątkiem dermatofitów). Z drugiej strony nie zaobserwowano synergizmu pomiędzy PACT a antybiotykami. Zrealizowany przegląd oraz dwie przedstawione prace eksperymentalne, umożliwiły w pełni realizację założeń badawczych. Analiza literatury poświęconej PACT przeciw grzybom potwierdza dotychczas już wskazywaną potrzebę ustalenia spójnych i uniwersalnych protokołów do badania aktywności fotodynamicznej fotouczulaczy. Można zauważyć, że terapia fotodynamiczna przeciw grzybom stanowi większe wyzwanie w porównaniu z tą skierowaną przeciw bakteriom. Prace eksperymentalne pokazują natomiast, że PACT może okazać się wyjątkowo użyteczna w przypadku zakażeń powierzchniowych spowodowanych przez szczepy wielolekooporne, w tym szczególnie te słabo scharakteryzowane, jak np. *C. auris*. Równocześnie udowodniono, że PACT może uzupełniać antybiotykoterapię poprzez obniżenie efektywnych stężeń, a tym samym umożliwia zastosowanie niższych dawek leków przeciwdrobnoustrojowych lub w niektórych przypadkach leków wobec których szczep pierwotnie wykazywał oporność.

Podpis