

УДК: 579.862+582.282.23]:615.28:616-092.4

КОМБІНОВАНА ДІЯ ТЕРБІНАФІНУ ТА  
БЕНЗОІЛПЕРОКСИДУ НА КОНСОРЦІУМ  
CANDIDA ALBICANS І  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Лупай О. В.

Харківський національний медичний  
університет

В останні десятиріччя зростає цікавість дослідників до питання взаємодії мікроорганізмів, які знаходяться в організмі людини, а також представлення їх як соціальні компоненти, які формують багаточисельні асоціації. Компоненти цих асоціацій активно взаємодіють між собою та формують специфічно організовані та прикріплені до субстрату біоплівки [1].

Утворення біоплівок можна спостерігати у представників роду *Candida* і, перш за все, *C. albicans*, який є одним з найбільш небезпечних диморфних грибів, патогенних для людини. Доведено, що *C. albicans* виділяється у 80 - 95% хворих на урогенітальний кандидоз, а також є причиною у 10% всіх випадків септицемій у людини [2, 3, 4].

Збільшення захворювань викликаних *Candida* в останні роки йде паралельно з ростом використання медичного обладнання, яке імплантується (лінз, катетерів, протезів, штучних клапанів серця) [4].

Гриби, головним чином *C. albicans*, займають третє місце серед збудників так званих катетер-асоційованих інфекцій та друге місце як причина смертності від них [5].

Крім того клітини *Candida* здатні також агрегувати і зв'язуватися з іншими бактеріями, найбільш часто з *S. aureus* та *S. epidermidis*, утворюючи складні мультивидові спільноти [6].

У складі біоплівок мікроорганізми в 50 – 500 разів більш стійкі до дії дезінфікуючих речовин, антибактеріальних препаратів, бактеріофагів, анти-тіл та фагоцитів [7]. Враховуючи це, антибіотикотерапія та захисні механізми організму є неефективними у боротьбі з інфекціями, які супроводжуються утворенням біоплівок [8]. Пошук речовин, які будуть здатні інгібувати утворення біоплівок, є актуальним завданням теперешнього часу.

Антимікотичні препарати на основі тербінафіну отримали досить широке використання у

зв'язку з їх високою ефективністю субстанції у відношенні до грибів роду *Candida*, та всеж залишається проблема резистентності цих мікроорганізмів у формі біоплівок.

Бензоїлпероксид – лікарська речовина антисептичної дії, яка використовується при лікуванні запальних захворювань шкіри та має ефективність у відношенні багатьох мікроорганізмів, у тому числі *S. aureus* і *C. albicans*.

Таким чином, можливо застосування комбінації тербінафіну і бензоїлпероксиду на консорціум *C. albicans* і *S. aureus* буде більш ефективним ніж окремих компонентів.

Метою даної роботи є вивчення здатності до формування біоплівок ізолятів *S. aureus* і *C. albicans* і референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 885, а також визначення проти-мікробної дії комбінації тербінафіну та бензоїлпероксиду у відношенні консорціума *C. albicans* та *S. aureus*.

Матеріали та методи. Для визначення здатності до формування біоплівок були використані штами *S. aureus*, виділені від хворих хірургічного відділення з гнійно-запальними інфекціями (n=10), та *C. albicans* від хворих на пневмонію (n=10). В якості контролю використовували референтні штами *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 885.

Здатність до формування біоплівок визначали за методом вирощування в 96-ти луночних планшетах з додаванням 150 мкл поживного середовища (поживний бульйон для *S. aureus*, рідке середовище Сабуро для *C. albicans*) та 10 мкл інокулюма добо-вих культур, крім останньої лунки – контроль (фізіологічний розчин). Планшети інкубували у термостаті при температурі 37°C протягом 24 год. з наступним відмиванням. В першу лунку вносили 50 мкл протимікробних препаратів та титрували, крім останньої – контроль. Планшети інкубували у термостаті при температурі 37 °C 24 год. Через добу результати оцінювали за оптичною щільністю при довжині хвилі 545 нм на фотометрі СФ – 46. Мінімальну подавляючу концентрацію (МПК) тербінафіну і бензоїлпероксиду визначали методом серійних розведень в полістиролових планшетах. Отримані дані та визначенні МПК статистично обробляли за допомогою пакету програми Excel.

Результати дослідження. При визначенні здатності до формування біоплівок *C. albicans* та *S. aureus* були отримані наступні дані (табл. 1).

Таблиця 1.- Здатність ізолятів та референтних штамів *C. albicans* та *S. aureus* утворювати біоплівки

Назва штаму	Середня оптична щільність (од. ОЩ)	
	Ізоляти	Референтні штами
<i>C. albicans</i>	0,0885±0,01*	0,0667±0,012*
<i>S. aureus</i>	0,0854±0,014*	0,0538±0,013*
<i>C. albicans</i> та <i>S. aureus</i>	0,1115±0,012*	0,0887±0,01*

Примітка: \* різниця достовірна p<0,05

Результати досліджень 3 експериментів.

Аналізуючи дані проведеного дослідження можна зазначити, що здатність до формування біоплівок була різною. Так ізоляти *C. albicans* та *S. aureus* мали достовірно високі показники, ніж референтні штами, ( $p < 0,05$ ).

Середня оптична щільність біоплівок для ізолятів *C. albicans* склала  $0,0885 \pm 0,01$  одиниць оптичної щільності (од. ОЩ) та  $0,0667 \pm 0,012$  од. ОЩ для референтних штамів. Показники середньої оптичної щільності біоплівок *S. aureus* були меншими ніж у *C. albicans* та склали  $0,0854 \pm 0,014$  од. ОЩ для

ізолятів та  $0,0538 \pm 0,13$  од. ОЩ для референтних штамів.

Найбільші показники середньої оптичної щільності були у біоплівках, утворених асоціацією *C. albicans* та *S. aureus* та склали  $0,1115 \pm 0,012$  од. ОЩ для ізолятів та  $0,0887 \pm 0,01$  од. ОЩ для референтних штамів.

При визначенні МПК тербінафіну, бензоїлпероксиду та їх комбінацій на планктонні клітини і біоплівки *C. albicans* та *S. aureus* були отримані наступні дані (табл. 2).

**Таблиця 2.- Показники середньої оптичної щільності при визначенні МПК тербінафіну та бензоїлпероксиду на планктонні клітини та біоплівки *C. albicans* та *S. aureus***

Назва штаму	Концентрація проти-мікробної речовини, мкг/мл	Планктонні клітини	Біоплівки	Планктонні клітини	Біоплівки
		Середня оптична щільність (од. ОЩ)		Мінімальна подавляюча концентрація (МПК) мкг/мл	
<i>C. albicans</i>	тербінафін (64)	$0,0483 \pm 0,012$	$0,0715 \pm 0,007$	4	32
<i>C. albicans</i>	бензоїлпероксид (50)	$0,0563 \pm 0,006$	$0,0742 \pm 0,007$	6,25	25
<i>S. aureus</i>	Тербінафін (64)	$0,0543 \pm 0,015$	$0,0754 \pm 0,01$	16	32
<i>S. aureus</i>	Бензоїлпероксид (50)	$0,0505 \pm 0,006$	$0,0688 \pm 0,008$	3,1	12,5
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i>	бензоїлпероксид (50)	$0,0509 \pm 0,01$	$0,0697 \pm 0,007$	6,25	25
<i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i>	Тербінафін (32) + бензоїлпероксид (25)	$0,0401 \pm 0,01$	$0,0604 \pm 0,014$	1,3	7,1

Примітка: \* різниця достовірна  $p < 0,05$

### Результати та обговорення

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що антимікотичний препарат на основі тербінафіну та антисептик бензоїлпероксид мають досить високу ефективність відносно планктонних клітин *C. albicans* та *S. aureus*, але меншу ефективність відносно біоплівок.

Так, при визначенні дії тербінафіну МПК для планктонних клітин *C. albicans* склала 4 мкг/мл, для біоплівок 32 мкг/мл, показники середньої оптичної щільності для планктонних клітин склали  $0,0483 \pm 0,012$  од. ОЩ та  $0,0715 \pm 0,007$  од. ОЩ для біоплівок.

При визначенні МПК бензоїлпероксиду на планктонні клітини *C. albicans* показники склали 6,25 мкг/мл, для біоплівок 25 мкг/мл. Середня оптична щільність склала  $0,0563 \pm 0,006$  од. ОЩ для планктонних клітин та  $0,0742 \pm 0,007$  од. ОЩ для біоплівок. При визначенні дії тербінафіну на *S. aureus* показники середньої оптичної щільності для планктонних клітин склали  $0,0543 \pm 0,015$  од. ОЩ та  $0,0754 \pm 0,01$  од. ОЩ для біоплівок, МПК склала 16 та 32 мкг/мл відповідно.

Показники середньої оптичної щільності при визначенні дії бензоїлпероксиду на *S. aureus* склали  $0,0505 \pm 0,006$  од. ОЩ для планктонних клітин та  $0,0688 \pm 0,008$  од. ОЩ для біоплівок, МПК склала 3,1 та 12,5 мкг/мл відповідно.

Високу ефективність мав бензоїлпероксид відносно консорціума *C. albicans* та *S. aureus*, показники середньої оптичної щільності склали  $0,0509 \pm 0,01$  од. ОЩ для планктонних клітин та  $0,0697 \pm 0,007$  од. ОЩ для біоплівок, МПК склала 6,25 та 25 мкг/мл відповідно.

Комбінована дія тербінафіну та бензоїлпероксиду виявилась найбільш ефективною у відношенні асоціації *C. albicans* та *S. aureus*, показники середньої оптичної щільності склали  $0,0401 \pm 0,01$  од. ОЩ для планктонних клітин та  $0,0604 \pm 0,0144$  од. ОЩ для біоплівок, МПК склала 1,3 та 7,1 мкг/мл відповідно.

Таким чином, за даними проведених досліджень можна припустити, що здатність до формування біоплівок більш висока у ізолятів, ніж у референтних штамів, найбільші показники середньої оптичної щільності було встановлено у біоплівках, які утворені консорціумом *C. albicans* та *S. aureus*. При визначенні дії тербінафіну та бензоїлпероксиду на *C. albicans* та *S. aureus* була виявлена досить висока їх ефективність у комбінації.

Перспективним напрямком подальшого дослідження є визначення дії інших протимікробних засобів та їх комбінацій для подолання антибіотикорезистентності штамів *C. albicans* та *S. aureus*.

### Література

1. Parsek M. R. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms / M. R. Parsek, E. P. Greenberg // Trends Microbiol. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 27–33.
2. Коновалова Т. С. Експериментальні дослідження структурно – морфологічних змін та чутливості окремих видів грибів роду *Candida* до системних антимікотиків триазолового ряду / Т. С. Коновалова, В. І. Степаненко, В. В. Бобир // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2007. – №1. – С. 5–17.
3. Мавров И. И. Половые болезни / Мавров И. И. – Харьков : Факт, 2002. – 778 с.
4. Coogan M. M. *Candida* and mycotic infections / M. M. Coogan, P. L. Fidel, M. C. Komesu // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 130–138.
5. De Cicco M. Central venous catheter – related bloodstream infections: pathogenesis factors, new perspectives in prevention and early diagnosis / M. De Cicco, C. Campisi, M. Matovic // J. Vascul. Access. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 83–91.
6. Adam B. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis* / B. Adam, G. S. Baillie, L. J. Douglas // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51, № 2. – P. 334–349.
7. Davis D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents / D. Davis // Nature Reviews Drug Discovery. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 114–122.
8. Donlan R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R. M. Donlan // Clin. Microb. Reviews. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 167–193.

УДК: 579.862+582.282.23]:615.28:616-092.4  
КОМБІНОВАНА ДІЯ ТЕРБІНАФІНУ ТА БЕНЗОІЛПЕРОКСИДУ НА КОНСОРЦІУМ *CANDIDA ALBICANS* І *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

Лупай О. В.

Залишається актуальною проблема антибіотикорезистентності мікроорганізмів у формі біоплівки, особливо при змішаних інфекціях. Штами *C. albicans* та *S. aureus* виявляють здатність до утворення біоплівки, найбільш виражену у асоціаціях цих мікроорганізмів. Визначено, що комбінована дія тербінафіну і бензоілпероксиду є ефективною у відношенні консорціума *C. albicans* та *S. aureus*.

**Ключові слова:** *C. albicans*, *S. aureus*, тербінафін, бензоілпероксид.

УДК: 579.862+582.282.23]:615.28:616-092.4  
КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕРБИНАФИНА И БЕНЗОИЛПЕРОКСИДА НА КОНСОРЦИУМ *CANDIDA ALBICANS* И *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

Лупай Е. В.

Остается актуальной проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов в форме биопленки, особенно при смешанных инфекциях. Штаны *C. albicans* и *S. aureus* проявляют способность к фор-

мированию биопленки более выраженную в ассоциациях этих микроорганизмов. Определено, что комбинированное действие тербинафина и бензоилпероксида эффективно в отношении консорциума *C. albicans* и *S. aureus*.

**Ключевые слова:** *C. albicans*, *S. aureus*, тербинафин, бензоилпероксид.

УДК: 579.862+582.282.23]:615.28:616-092.4  
THE COMBINED ACTION OF TERBINAFINE AND BENZOYL PEROXIDE ON THE CONSORTIUM *SANDIDA ALBICANS* AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

Lupai E.V.

Remains an urgent problem of antibiotic resistance of microorganisms to form biofilms, especially in mixed infections. Strains of *C. albicans* and *S. aureus* exhibit the ability to form biofilms in a more pronounced association of these microorganisms. It was determined that the combined action of terbinafine and benzoylperoxide effective against *C. albicans* and a consortium of *S. aureus*.

**Key words:** *C. albicans*, *S. aureus*, terbinafine, benzoylperoxide