

ВПЛИВ ДІСТРЕПТАЗИ ДІСТРЕПТ НА СПЕЦИФІЧНУ АКТИВНІСТЬ ФЛУКОНАЗОЛУ ЩОДО БІОПЛІВОК *CANDIDA SPP.*

ВСТУП

На сьогоднішній день у світі відзначається збільшення кількості мікозів у пацієнок гінекологічного профілю, зокрема, кандидозу – ураження слизової оболонки піхви і матки, що виявляється у 75% жінок репродуктивного віку [1–3]. У 50% пацієнок із генітальним кандидозом спостерігаються повторні епізоди захворювання, у 15% – розвивається хронічний рецидивуючий перебіг захворювання [1, 3]. Збудниками кандидозу є гриби роду *Candida*, серед яких найбільш поширені *C. albicans* (виділяється в 85–90% випадків), *C. glabrata* (5–10%), *C. pseudotropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), *C. krusei* (1–3%) [1, 2].

Однією з основних причин значного поширення мікозів є незбалансоване харчування, стреси, неконтрольоване вживання лікарських засобів, в тому числі антибактеріальних препаратів і гормональних контрацептивів, а також збільшення кількості імунодефіцитних станів на фоні погіршення екологічного стану навколишнього середовища [1, 4]. Саме з порушенням функції імунної системи пов'язують персистенцію збудника і хронізацію запального процесу. У хворих у крові виявляють підвищені рівні прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1 β , фактору некрозу пухлин α), зниження фагоцитарної функції лейкоцитів, кількісні порушення субпопуляцій лімфоцитів тощо [3]. У пацієнок із порушеною імунною функцією мікози нерідко асоціюються з папіломавірсною урогенітальною інфекцією, частота таких мікст-інфекцій досягає 44,8% [3].

Хронізації запального процесу, рецидивуючому перебігу захворювання сприяє здатність дріжджоподібних грибів формувати біоплівки – структурно організовані мікробні спільноти. Біоплівки, сформовані грибами *Candida spp.*, характеризуються підвищеною стійкістю до більшості антимікотиків і ефекторів імунної системи макроорганізму, що сприяє виживанню збудника інфекції, незважаючи на своєчасну антифунгальну терапію [4]. Така властивість біоплівок обумовлена наявністю матриксу, який захищає мікробні асоціації від несприятливого впливу навколишнього середовища, його здатністю до інактивації антимікробних препаратів. Останні стадії формування біоплівки – дозрівання і дисемінація – розглядаються як одна з основних причин рецидивуючого і персистуючого вульвовагініту. Саме тому пошук препаратів або комбінацій, здатних проникати в біоплівку і руйнувати їх, на сьогоднішній день залишається актуальним завданням [5].

Перспективними антибіоплівковими засобами є ферменти. Їх специфічність до структурних компонентів біоплівки може бути використана для попередження плівкоутворення і деструкції сформованої біоплівки. У літературі є дані, що біоплівки руйнуються при обробці ДНКазами, протеазами, полісахарид-деградуєчими ферментами [6–13]. Окрім порушення структури біоплівки, ферменти здатні підвищувати специфічну дію антибіотиків, зокрема ДНКаза посилює антибіоплівкову активність амфотерицину В [14–16].

На увагу заслуговують дістрепт-ферменти Н46А препарату Дістрептаза Дістрепт: стрептокіназа і стрептодорназа. Встановлено, що стрептокіназа здатна впливати на біоплівки *Staphylococcus aureus*, руйнуючи фібринові волокна [17–22], стрептодорназа характеризується ДНКазною (дезоксирибонуклеазною) активністю, порушує структуру матриксу мікробних спільнот [23–26]. Стрептокіназа і стрептодорназа – це дістрепт-ферменти Н46А, синтезовані зі *Streptococcus equisimilis* Н46А, які є компонентами препарату Дістрептаза Дістрепт.

Мета дослідження – оцінити вплив препарату Дістрептаза Дістрепт на антифунгальну активність флуконазолу щодо біоплівок *Candida spp.*

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені з використанням клінічних штамів *C. albicans* 148 (штам, резистентний до флуконазолу, кетоконазолу, помірно чутливий до дії клотримазолу, ітраконазолу, амфотерицину В) і *C. glabrata* 404 (резистентний до флуконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, ітраконазолу, помірно чутливий до амфотерицину В). Тест-штами були виділені від хворих із запальними процесами мікробного генезу.

В експериментах використані препарати Дістрептаза Дістрепт (виробництва «БІОМЕД-ЛЮБЛІН», Витурня Суровіч і Щепійонек Спупка Акційна, Польща) і флуконазол.

Антибіоплівкову активність препаратів досліджували на планшетах для імуноферментного аналізу відповідно до загальноприйнятої методики, яка передбачає сорбцію генціанвіолету на структурах біоплівки і подальшу його десорбцію в органічний розчинник [27]. Для вивчення впливу на плівкоутворення розчини досліджуваних препаратів і культури мікро-



Н.О. ВРИНЧАНУ

д. мед. н., завідувачка лабораторії фармакології протимікробних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3450-2108

Н.І. ГРИНЧУК

молодший науковий співробітник ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-2069-5917

В.В. САМСОНОВА

лікар загальної практики, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3794-2101

Контакти:

Вринчану Ніна Олександрівна
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
лабораторія фармакології протимікробних засобів
03057, Київ, А. Цедіка, 14
email: nvrynchanu@gmail.com

організмів вносили одночасно, при дії на сформовані біоплівки – через 24 год після інокуляції. Концентрація флуконазолу становила 3 мкг/мл, що відповідає максимальній концентрації препарату в сироватці крові (C_{max}) при внутрішньовенному введенні. Кінцева розрахункова концентрація діючих речовин препарату Дістрептаза Дістрепт – стрептокінази і стрептодорнази – становила 375 МО і 31,25 МО відповідно.

Дослідження проводили з використанням нічної культури, вирощеної на рідкому середовищі Сабуро і розведеної в 100 разів. Облік результатів здійснювали через 24 год інкубації при 37 °С. Вміст планшетів видаляли, лунки промивали, вносили 0,1% розчин генціанвіолету і витримували 15 хв. Для визначення біомаси біоплівки барвник екстрагували етанолом. Вимірювання оптичної щільності проводили на апараті Absorbance Microplate Reader ELx800 (BioTek, США) при довжині хвилі 630 нм. Як контроль використовували інтактні культури мікроорганізмів, вирощені за тих самих умов.

Експерименти виконували у трьох повторах, дані представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартна похибка середнього. Значення інтактного контролю брали за 100%. Статистична обробка результатів проведена з використанням критеріїв Краскела-Уолліса і Ньюмена-Кейлса ($p < 0,05$) за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При вивченні антибіоплівкової активності препарату Дістрептаза Дістрепт отримані дані, що свідчать про залежність активності ферментного препарату від тест-мікроорганізму (рис. 1).

Результати дослідження показали, що Дістрептаза Дістрепт у вивчених концентраціях (стрептокіназа 375 МО, стрептодорназа 31,25 МО) не порушує плівкоутворення резистентного до флуконазолу і кетоконазолу штаму *C. albicans* 148, біомаса сформованої біоплівки практично не відрізняється від контролю (рис. 1).

При вивченні впливу Дістрептази Дістрепт на формування біоплівки *C. glabrata* отримані дані, які свідчать

про виражену активність препарату щодо резистентного до основних антифунгальних препаратів штаму грибів, інгібування складало 85,6%.

Експерименти показали, що антибіоплівкова активність флуконазолу більш виражена щодо грибів *C. albicans* порівняно з *C. glabrata*, інгібування становить 62,9% і 14,2% відповідно. Необхідно відзначити, що стосовно флуконазол-резистентного штаму *C. glabrata* флуконазол достовірно поступається активності препарату Дістрептаза Дістрепт ($p < 0,05$).

При сумісному застосуванні флуконазолу і Дістрептази Дістрепт реєструється виражена антифунгальна активність щодо біоплівок *C. albicans* та *C. glabrata*, інгібіція плівкоутворення становить 76,0% і 84,6% відповідно.

При вивченні впливу Дістрептази Дістрепт на сформовані біоплівки враховували отримані дані щодо плівкоутворення, здатність руйнувати

сформовану біоплівку оцінювали при дії на *C. glabrata*. Результати експериментів з використанням однодобової біоплівки *C. glabrata* представлені на рисунку 2.

Отримані дані свідчать, що Дістрептаза Дістрепт руйнує біоплівки *C. glabrata* (інгібування 43,6%) і достовірно перевищує активність флуконазолу, який не тільки не виявляє антибіоплівкового ефекту, але й призводить до збільшення біомаси біоплівки на 12,9% (рис. 2).

При сумісному застосуванні препарату Дістрептаза Дістрепт і флуконазолу деструкція біоплівки достовірно перевищує таку при дії кожного окремого компонента, інгібування складало 80,2% ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що Дістрептаза Дістрепт не тільки проявляє виражену інгібуючу дію відносно сформованої біоплівки, а й сприяє появі антибіоплівкової активності флуконазолу.

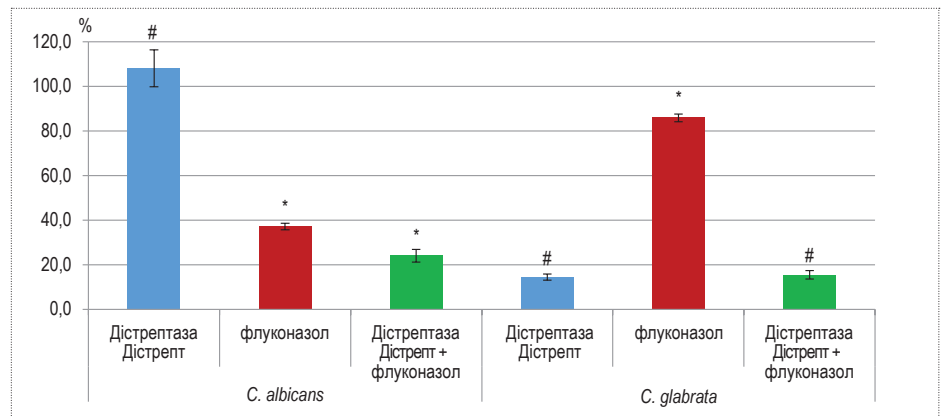


Рисунок 1. Вплив Дістрептази Дістрепт і флуконазолу на плівкоутворення *Candida spp.*, % сформованої біоплівки

* відмінності достовірні в порівнянні з Дістрептазою Дістрепт для відповідного тест-штаму, $p < 0,05$;

відмінності достовірні в порівнянні з флуконазолом для відповідного тест-штаму, $p < 0,05$

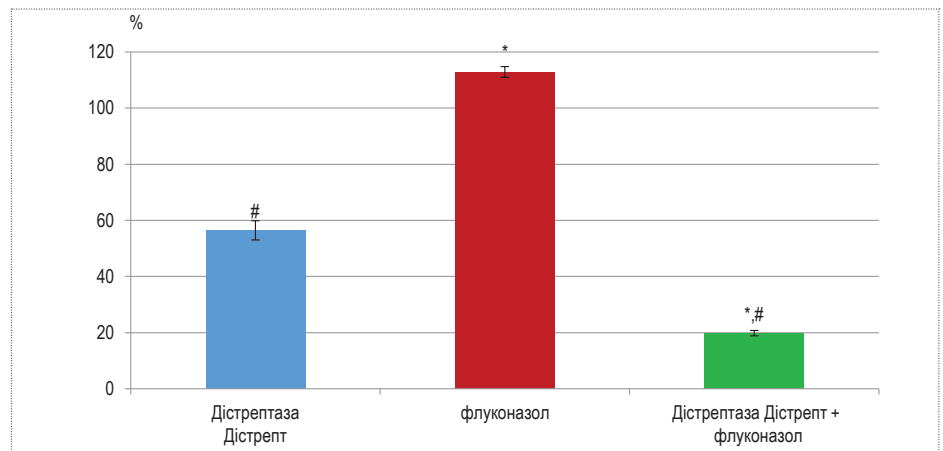


Рисунок 2. Вплив Дістрептази Дістрепт і флуконазолу на сформовану біоплівку *C. glabrata*, % біомаси біоплівки

* відмінності достовірні в порівнянні з Дістрептазою Дістрепт, $p < 0,05$;

відмінності достовірні в порівнянні з флуконазолом, $p < 0,05$

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено, що Дістрептаза Дістрепт порушує утворення біоплівки дріжджоподібними грибами, інгібування плівкоутворення *C. glabrata* становить 85,6%.

2. Дістрептаза Дістрепт здатна руйнувати сформовану одноклубову біоплівку *C. glabrata*, деструкція становить 43,6%.

3. У дослідженнях встановлена здатність Дістрептази Дістрепт модулювати антибіоплівкову дію флуконазолу, збільшуючи інгібуючий ефект щодо *C. albicans* на 13,1%,

C. glabrata – на 70,4%. При сумісному застосуванні Дістрептази Дістрепт із азоловим антифунгальним засобом відмічена деструкція одноклубової біоплівки *C. glabrata* (на 80,2%).

Отримані результати експериментів свідчать про необхідність подальших поглиблених досліджень впливу препарату Дістрептаза Дістрепт на сформовані мікст-збудниками біоплівки і встановлення механізмів антибіоплівкової активності.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карапетян, Т.Э.

Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему / Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л. // РМЖ. Мать и дитя. – 2011. – №1. – С. 64–67.

Karapetyan, T.E., Naskhletashvili, I.V., Tyutyunnik, V.L. Vulvovaginal candidiasis: a modern view of the problem. "Russian Medical Journal. Mother and child" 1 (2011): 64–7.

2. Суханова, А.А.

Можливості корекції місцевого імунітету у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом / А.А. Суханова, С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко // Здоровье женщины. – 2016. – №5. – С. 120–125.

Sukhanova, A.A., Savchenko, S.Y., Kolomiichenko, T.V. "Possibilities of correction of local immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis." "Woman's health" 5 (2016): 120–5.

3. Вринчану, Н.О.

Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I) / Н.О. Вринчану // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – №6. – С. 3–11.

Vrynchanu, N.O.

"Candidiasis. Problems and prospects of antifungal therapy (part I)." "Farmakologiya ta likarska toksykologiya" 6 (2016): 3–11.

4. Медведев, М.В.

Вульвовагинальный кандидоз: эволюция терапевтических подходов / М.В. Медведев // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – №2. – С. 29–32.

Medvedev, M.V.

"Vulvovaginal candidiasis: the evolution of therapeutic approaches." "Reproductive endocrinology" 2 (2015): 29–32.

5. Рахматулина, М.Р.

Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Рахматулина, А.Ю. Шаталова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №3. – С. 38–42.

Rakhmatulina, M.R., Shatalova, A.Y.

"Modern ideas about the microbiocenosis of the vaginal biotope and its disorders in women of reproductive age." "Vestnik dermatologii i venerologii" 3 (2009): 38–42.

6. Yanab, J., Bassler, B.L.

"Surviving as a community: antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms." "Cell Host Microbe" 26.1 (2019): 15–21. DOI: 0.1016/j.chom.2019.06.002

7. Татарчук, Т.Ф.

Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, О.В. Занько, Т.І. Юско // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 6 (44). – С. 8–14.

Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Zanko, O.V., Yusko, T.I.

"Endometrial polyps: optimization of anti-inflammatory therapy." "Reproductive endocrinology" 6.44 (2019): 8–14. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.44.8-148.

8. Iñigo, M., Del Pozo, J.L.

"Fungal biofilms: From bench to bedside." "Review Rev Esp Quimioter" 31 Suppl 1 (2018): 35–8.

9. Wu, S., Wang, Y., Na, L., et al.

"Tackling Fungal Resistance by Biofilm Inhibitors." "J Med Chem" 60.6 (2017): 2193–211.

10. Bernard, C., Girardot, M., Imbert, C.

"Candida albicans interaction with Gram-positive bacteria within interkingdom biofilms." "J Mycol Med" 30.1 (2020): 100909.

11. Lagree, K., Aaron, P.M.

"Fungal Biofilms: Inside Out." "Microbiol Spectr" 5.2 (2017).

12. Olson, M.L., Jayaraman, A., Kao, K.C.

"Relative Abundances of Candida albicans and Candida glabrata in In Vitro Coculture Biofilms Impact Biofilm Structure and Formation." "Appl Environ Microbiol" 84.8 (2018): e02769-17.

13. Терентьева, Н.А.

Влияние ферментов на формирование бактериальных биопленок / Н.А. Терентьева, Н.Ф. Тимченко, Л.А. Балабанова // Здоровье. Медицинская экология.

Наука. – 2015. – №2. – С. 86–93.

Terentyeva, N.A., Timchenko, N.F., Balabanova, L.A.

"Influence of enzymes on the formation of bacterial biofilms." "Health. Medical ecology. Science" 2 (2015): 86–93.

14. Hernandez-Bernal, F., Valenzuela-Silva, C.M., et al.

"Recombinant streptokinase suppositories in the treatment of acute haemorrhoidal disease. Multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (THERESA-2)." "Colorectal Disease" 15 (2013): 1423–8.

15. Hernandez-Bernal, F., Castellanos-Sierra, G., et al.

"Recombinant streptokinase vs phenylephrine-based suppositories in acute hemorrhoids, randomized, controlled trial (THERESA-3)." "World J Gastroenterol" 20.6 (2014): 1594–1601.

16. Hernandez-Bernal, F., Castellanos-Sierra, G., et al.

"Recombinant streptokinase vs hydrocortisone suppositories in acute hemorrhoids: A randomized controlled trial (THERESA-4)." "World J Gastroenterol" 21.23 (2015): 7305–12.

17. Zapotoczna, M., O'Neill, E., O'Gara, J.P.

"Untangling the Diverse and Redundant Mechanisms of Staphylococcus aureus Biofilm Formation / 3*." "PLOS Pathogens" (2016). DOI: 10.1371/journal.ppat.1005671

18. Carothers, K.E., Liang, Z., Mayfield, J., et al.

"The Streptococcal Protease SpeB Antagonizes the Biofilms of the Human Pathogen Staphylococcus aureus USA300 through Cleavage of the Staphylococcal SdrC Protein." "J Bacteriol" 202.11 (2020). DOI: 10.1128/JB.00008-20

19. Hogan, S., O'Gara, J.P., O'Neill, E.

"Novel treatment of Staphylococcus aureus device-related infections using fibrinolytic agents." "Antimicrobial agents and chemotherapy" 62.2 (2018): e02008-17.

20. Kaiyu Zhang, Xin Li, Chen Yu, Yang Wang.

"Promising Therapeutic Strategies Against Microbial Biofilm Challenges / 1,2." "Front Cell Infect Microbiol" 10 (2020): 359. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00359

21. Shakir, A., et al.

"Removal of Biofilms from Tracheoesophageal Speech Valves Using a Novel Marine Microbial Deoxyribonuclease." "Otolaryngology-Head and Neck Surgery" 147.3 (2012): 509–14. DOI: 10.1177/0194599812442867

22. Taylor, P.K., Yeung, A.T.Y., Hancock, R.E.W.

"Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies." "Journal of Biotechnology" 191 (2014): 121–30.

23. Panariello, B.H., Klein, M.L., Alves, F., Pavarina, A.C.

"DNase increases the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy on Candida albicans biofilms." "Photodiagnosis Photodyn Ther" 27 (2019): 124–31.

24. Banu, S. F., Thamocharan, S., Gowrishankar, S., et al.

"Marine bacterial DNase curtails virulence and disrupts biofilms of Candida albicans and non-albicans Candida species." "Biofouling" 35.9 (2019): 975–85. DOI: 10.1080/08927014.2019.1680650

25. Al-Obaidi, H., Kowalczyk, R.M., Kalgudi, R., Zariwala, M.G.

"Griseofulvin solvate solid dispersions with synergistic effect against fungal biofilms." "Colloids Surf B Biointerfaces" 184 (2019): 110540.

26. Taraszewicz, A., Fila, G., Grinholc, M., et al.

"Innovative Strategies to Overcome Biofilm Resistance." "BioMed Research International Special Issue" (2013). DOI: 10.1155/2013/150653

27. O'Toole, G.A.

"Microtiter dish biofilm formation assay." "J Vis Exp" 47 (2011): 2437. DOI: 10.3791/2437 □

ВПЛИВ ДІСТРЕПАЗИ ДІСТРЕПТ НА СПЕЦИФІЧНУ АКТИВНІСТЬ ФЛУКОНАЗОЛУ ЩОДО БІОПЛІВОК *CANDIDA SPP.*

Н.О. Вринчану, д. мед. н., завідувачка лабораторії фармакології протимікробних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
 Н.І. Гринчук, молодший науковий співробітник ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
 В.В. Самсонова, лікар загальної практики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Хронізації запального процесу, рецидивуючому перебігу мікозів сприяє здатність дріжджоподібних грибів формувати біоплівки – структурно організовані мікробні спільноти. Біоплівки, сформовані грибами *Candida spp.*, характеризуються підвищеною стійкістю до більшості антимікотиків і ефektorів імунної системи. Перспективними антибіоплівковими засобами є ферменти. Їх специфічність до структурних компонентів біоплівки може бути використана для попередження півкоутворення і деструкції сформованої біоплівки. У статті представлені результати вивчення чутливості біоплівок, сформованих грибами роду *Candida*, до дії ферментного препарату Дістрептаза Дістрепт, а також його вплив на специфічну антифунгальну активність флуконазолу.

Мета дослідження: оцінити вплив препарату Дістрептаза Дістрепт на антифунгальну активність флуконазолу щодо біоплівок *Candida spp.*

Матеріали та методи. В експериментах використані ододобові культури *C. albicans* і *C. glabrata*. Для вивчення впливу Дістрептази Дістрепт та флуконазолу на півкоутворення розчини препаратів і мікроорганізми вносили одночасно, при дії на сформовані біоплівки – через 24 год після внесення інокулята грибів. Експерименти проведені відповідно до загальноприйнятої методики, що базується на сорбції генціанвіолету структурами біоплівок з подальшою десорбцією барвника в органічний розчинник.

Результати. Проведені експерименти показали, що Дістрептаза Дістрепт порушує півкоутворення *C. glabrata*, інгібування становить 85,6%. Ферментний препарат впливає на сформовані дріжджоподібними грибами біоплівки, біомаса *C. glabrata* зменшується на 43,6%. Встановлено, що препарат Дістрептаза Дістрепт підсилює специфічну антибіоплівкову дію флуконазолу на етапі півкоутворення щодо *C. albicans* на 13,1%, *C. glabrata* – на 70,4%. При наявності в інкубаційному середовищі ферментного препарату і флуконазолу біомаса ододобової біоплівки, сформованої *C. glabrata*, зменшується на 80,2%.

Висновок. Препарат Дістрептаза Дістрепт чинить антибіоплівкову активність, підвищує специфічну антифунгальну дію флуконазолу щодо біоплівок грибів роду *Candida*. Отримані дані свідчать про доцільність використання препарату при рецидивуючих інфекціях, зумовлених дріжджоподібними грибами, в тому числі захворюваннях, викликаних резистентними до азолу штамми *Candida spp.*

Ключові слова: біоплівки, ферменти, Дістрептаза Дістрепт, антифунгальні засоби, *Candida spp.*

EFFECT OF DISTREPTAZA DISTREPT ON THE SPECIFIC ACTIVITY OF FLUCONAZOLE AGAINST *CANDIDA* BIOFILMS

N.O. Vrynchanu, MD, head of the Laboratory of Pharmacology of Antimicrobial Agents, SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 N.I. Hrynchuk, junior researcher, SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 V.V. Samsonova, general practitioner, SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

The ability of yeast-like fungi to form biofilms (structurally organized microbial communities) leads to chronicity of the inflammatory process and recurrent course of mycoses. Biofilms formed by the fungus *Candida spp.* are characterized by increased resistance to most antifungals and effectors of the immune system. Promising antibiotics are enzymes. Their specificity to the structural components of the biofilm can be used to prevent biofilm formation and destruction of the formed biofilm. The article presents the results of studying the sensitivity biofilms formed by *Candida* fungi to the action of the enzyme drug Distreptaza Distrept, as well as its effect on the specific antifungal activity of fluconazole.

Research objective: to evaluate the Distreptaza Distrept impact on the antifungal activity of fluconazole on biofilms of *Candida spp.*

Materials and methods. One-day cultures of *C. albicans* and *C. glabrata* were used in the experiments. To study the effect on biofilm formation Distreptaza Distrept, fluconazole solutions and microorganisms were applied simultaneously, when exposed to the formed biofilms for 24 h after application of the fungal inoculum. The experiments were carried out in accordance with conventional methods based on the sorption of gentian violet by biofilm structures with subsequent desorption of the dye in an organic solvent.

Results. Experiments have shown that Distreptaza Distrept disrupts the film formation of *C. glabrata*, the inhibition is 85.6%. The enzyme preparation affects the biofilms formed by yeast-like fungi, biomass of *C. glabrata* decreases by 43.6%. It was found that Distreptaza Distrept enhances the specific antibiotic action of fluconazole at the stage of film formation against *C. albicans* by 13.1%, *C. glabrata* by 70.4%. Biomass of the one-day biofilm formed by *C. glabrata* is reduced by 80.2% if there was an enzyme drug and fluconazole in the incubation medium.

Conclusion. Distreptaza Distrept has antibiotic biofilm activity, increases the specific antifungal effect of fluconazole on biofilms of *Candida* fungi. The data obtained indicate the feasibility of this drug in recurrent infections caused by yeast-like fungi, including diseases caused by azole-resistant strains of *Candida spp.*

Keywords: biofilm, enzymes, Distreptaza Distrept, antifungal agents, *Candida spp.*

ВЛИЯНИЕ ДИСТРЕПАЗЫ ДИСТРЕПТ НА СПЕЦИФИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ФЛУКОНАЗОЛА В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНОК *CANDIDA SPP.*

Н.А. Вринчану, д. мед. н., заведующая лабораторией фармакологии противомикробных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
 Н.И. Гринчук, младший научный сотрудник ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев
 В.В. Самсонова, врач общей практики ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

Хронизации воспалительного процесса, рецидивирующему течению микозов содействует способность дрожжеподобных грибов формировать биопленки – структурно организованные микробные сообщества. Биопленки, сформированные грибами *Candida spp.*, характеризуются повышенной устойчивостью к большинству антимикотиков и эфektorов иммунной системы. Перспективными антибиопленочными средствами являются ферменты. Их специфичность к структурным компонентам биопленки может быть использована для предупреждения пленкообразования и деструкции сложившейся биопленки. В статье представлены результаты изучения чувствительности биопленок, сформированных грибами рода *Candida*, к действию ферментного препарата Дистрептаза Дистрепт, а также его влияние на специфическую антифунгальную активність флуконазола. **Цель исследования:** оценить влияние препарата Дистрептаза Дистрепт на антифунгальную активність флуконазола в отношении биопленок *Candida spp.*

Материалы и методы. В экспериментах использованы односточные культуры *C. albicans* и *C. glabrata*. Для изучения влияния Дистрептазы Дистрепт, флуконазола на пленкообразование растворы препаратов и микроорганизмы вносили одновременно, при действии на сформированные биопленки – через 24 ч после внесения инокулята грибов. Эксперименты проведены согласно общепринятой методике, основанной на сорбции генцианвиолета структурами биопленки с последующей десорбцией красителя в органический растворитель.

Результаты. Проведенные эксперименты показали, что Дистрептаза Дистрепт нарушает пленкообразование *C. glabrata*, ингибция составляет 85,6%. Ферментный препарат оказывает влияние на сформированные дрожжеподобными грибами биопленки, биомасса *C. glabrata* уменьшается на 43,6%. Установлено, что препарат Дистрептаза Дистрепт усиливает специфическое антибиопленочное действие флуконазола на этапе пленкообразования в отношении *C. albicans* на 13,1%, *C. glabrata* – на 70,4%. При наличии в инкубационной среде ферментного препарата и флуконазола биомасса односточной биопленки, сформированной *C. glabrata*, уменьшается на 80,2%.

Вывод. Препарат Дистрептаза Дистрепт оказывает антибиопленочную активність, повышает специфическое антифунгальное действие флуконазола в отношении биопленок грибов рода *Candida*. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования препарата при рецидивирующих инфекциях, обусловленных дрожжеподобными грибами, в том числе заболеваниях, вызванных резистентными к азолу штаммами *Candida spp.*

Ключевые слова: биопленки, ферменты, Дистрептаза Дистрепт, антифунгальные средства, *Candida spp.*