

А. О. Шарова, Н. І. Гринчук, Д. М. Дудікова, В. В. Недашківська,
З. С. Суворова, Н. О. Вринчану

Антибактеріальна активність 4-(1-адамантил)- (1-амінобутил)бензолу відносно біоплівки *S. aureus*

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: похідні адамантану,
антибактеріальна активність,
Staphylococcus aureus, біоплівки

Сьогодні основною проблемою в лікуванні інфекційних захворювань є резистентність збудників до антибактеріальних засобів. Проявом резистентності є утворення мікроорганізмами біоплівок – прикріплених до поверхні та оточених біополімерним матриксом мікробних угруповань, здатних формуватись на біотичних (слизові оболонки, тканини) та абіотичних (медичні пристрої, катетери, імпланти, протези) поверхнях та спричиняти так звані девайс-асоційовані захворювання. Розвиток біоплівкових спільнот є однією з основних стратегій виживання мікроорганізмів як у навколишньому середовищі, так і в організмі людини. Утворення біоплівок бактеріями створює великі труднощі в медичній практиці, оскільки це значно підвищує стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних і дезінфікуючих засобів, а також факторів імунної системи організму, збільшуються витрати на лікування пацієнта, а також летальність від інфекційних ускладнень [1, 2]. Натеper у клінічну практику не впроваджено жодного антимікробного препарату, який би в нетоксичних для пацієнта дозах впливав на біоплівкові форми мікроорганізмів. Клітини в складі біоплівки в 1000 разів більш стійкі до дії антибіотиків, ніж планктонні мікроорганізми [2]. Згідно з даними літератури, антимікробні препарати не тільки не проявляють антибіоплівкової дії, але й здатні стимулювати її утворення. Так, гентаміцин не активний відносно сформованих

золотистим стафілококом біоплівок, проте стимулює їхнє утворення [3].

Одним з шляхів вирішення проблеми антибіотикорезистентності є пошук сполук з виразною антибактеріальною дією, у тому числі й антибіоплівковою активністю, та створення на їхній основі нових ефективних і безпечних лікарських засобів.

Нашими попередніми дослідженнями виявлено виразну антибактеріальну та антифунгальну активність у адамантанвмісної сполуки 4-(1-адамантил)-(1-амінобутил)бензолу (шифр – АМ-166), до дії якої чутливі як планктонні, так і біоплівкові мікроорганізми. Антимікробна активність сполуки АМ-166 відносно планктонних мікроорганізмів обумовлена мембранотропними властивостями: змінами ультраструктури клітин бактерій та грибів, взаємодією з білком, фосфоліпідами і ДНК як компонентами мембрани, підвищенням проникливості ендогенних речовин крізь цитоплазматичну мембрану мікроорганізмів. АМ-166 сприяє підвищенню вмісту в зовнішній мембрані бактерій ліпополісахаридів зі зміненим моносахаридним та жирнокислотним складом і стимулює утворення ергостерину в грибів [4–7].

Мета дослідження – встановити активність АМ-166 відносно біоплівок *Staphylococcus aureus* 222 порівняно з антимікробними засобами.

Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи лабораторії фармакології протимікробних засобів відділу фармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Дослідження впливу аміноспиртів з адамантильним та N-алкіларильним радикалом на про-

цеси плівкоутворення монокультур бактерій, грибів та мікробних асоціацій» (№ державної реєстрації 0115U002442).

Матеріали та методи. Дослідження проводили з використанням клінічного штаму *S. aureus* 222, виділеного від хворого з гнійно-запальним процесом. Культура виявила резистентність до дії оксациліну, гентаміцину, рифампіцину та ципрофлоксацину, помірну чутливість до дії еритроміцину, чутливість – до азитроміцину, амікацину та кліндаміцину. Досліджений тест-штам *S. aureus* 222 характеризувався виразними адгезивними властивостями ($0,24 < OD$) [12].

Антимікробну активність сполуки АМ-166 та препаратів порівняння ципрофлоксацину, гентаміцину, азитроміцину та рифампіцину досліджували методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (ПС) № 8 та диско-дифузійним методом з використанням ПС № 1. Оцінку антимікробної активності здійснювали за показником МІК та зонами затримки росту мікроорганізмів [8–11]. Адгезивні властивості *S. aureus* 222 до абіотичної поверхні досліджували за Christensen [12]. В експериментах використано нічну культуру золотистого стафілококу, розведену 1:100 поживним середовищем. Плівкоутворення *S. aureus* 222 досліджували в динаміці впродовж 1, 3, 5 та 7 год за 37 °С. Термін інкубації складав (18–24) год за 37 °С. Фіксацію біоплівки здійснювали 96,0 % етанолом (15 хв). Для виявлення адгезованих мікроорганізмів у лунки планшетів вносили 0,1 % розчин генціанвіолету, витримували 5 хв і промивали лунки проточною водою. Результати реєстрували за довжини хвилі 630 нм за допомогою «Absorbance Microplate Reader Elx800».

Здатність адамантанвмісної сполуки впливати на плівкоутворення та сформовані біоплівки досліджували на полістиролових планшетах для імуноферментного аналізу [13, 14]. Для вивчення впливу сполуки та препаратів порівняння на плівкоутворення сполуку та препарати порівняння вносили в інкубаційне середовище одночасно, для оцінки впливу на сформовані біоплівки – на 1-у та 2-у добу залежно від

умов експерименту. У дослідженні використано 1-добову культуру тест-штаму золотистого стафілококу, вирощену на рідкому ПС № 8. Для приготування інокуляту культуру в ПС розводили в 100 разів (1:100). Термін інкубації мікробної культури з АМ-166 або препаратами порівняння складав 24 год (37 °С). Після закінчення терміну інкубації вміст планшетів видаляли, лунки тричі промивали дистильованою водою, вносили 0,1 % розчин генціанвіолету та витримували 10–15 хв. Для виявлення сформованої біоплівки барвник екстрагували етанолом (15 хв). Вимірювання оптичної щільності проводили на «Adsorbance Microplate Reader ELx800» (BioTek, США) за довжини хвилі 630 нм. Контролем були інтактні культури мікроорганізмів, вирощені за тих самих умов без додавання розчинів сполуки або препаратів.

Експерименти щодо здатності мікроорганізмів до плівкоутворення на засобах медичного застосування здійснювали на урогенітальних катетерах з полівінілхлоридного матеріалу виробництва ТОВ «Допомога-1» (розмір 16). Здатність АМ-166 запобігати плівкоутворенню вивчали за умови одночасного внесення в просвіт катетера мікроорганізмів та сполуки або препаратів, термін інкубації складав 24 год (37 °С). Для встановлення впливу на сформовані біоплівки АМ-166 або препарати вносили через 24 год після інокуляції катетерів. Інтенсивність плівкоутворення оцінювали порівняно з контролем за стандартною методикою з використанням генціанвіолету [13]. Концентрації сполуки АМ-166 і препаратів порівняння становили 5,0 МІК.

Для статистичної обробки отриманих даних і виявлення відмінностей між дією сполуки та препаратів порівняння були використані критерії Краскела-Уолеса та Ньюмена-Кейлса. Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statistica» (StatSoft. Inc., USA) [15, 16]. Дані досліджень представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартна помилка середнього.

Результати та їх обговорення. Дослідженням антимікробної дії сполуки

АМ-166 і препаратів порівняння відносно клінічного штаму *S. aureus* 222 встановлено, що МІК АМ-166 складає – 2,5 мкг/мл, ципрофлоксацину – 16 мкг/мл, азитроміцину – 0,12 мкг/мл, гентаміцину – 32 мкг/мл, рифампіцину – 0,5 мкг/мл.

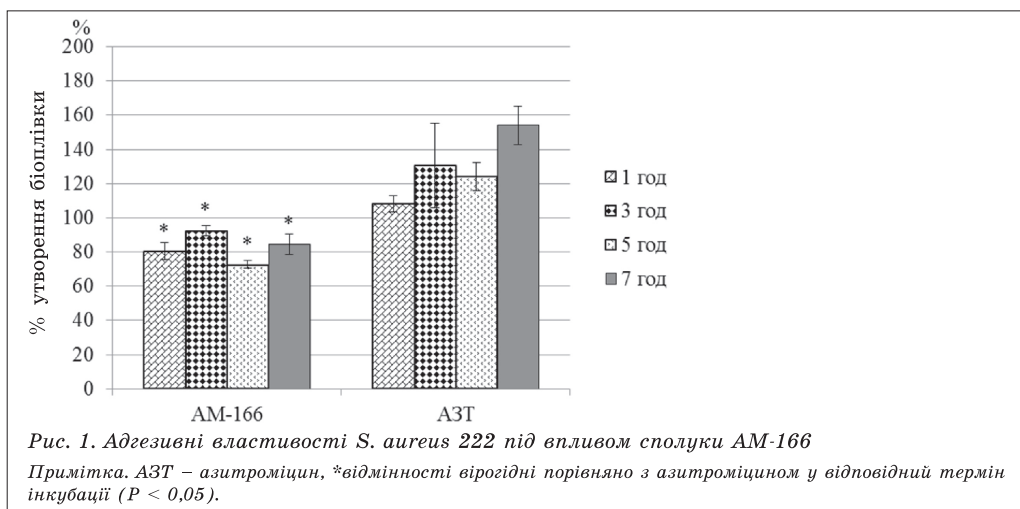
Результати досліджень щодо впливу сполуки АМ-166 на адгезію клітин золотистого стафілокока наведено на рисунку 1.

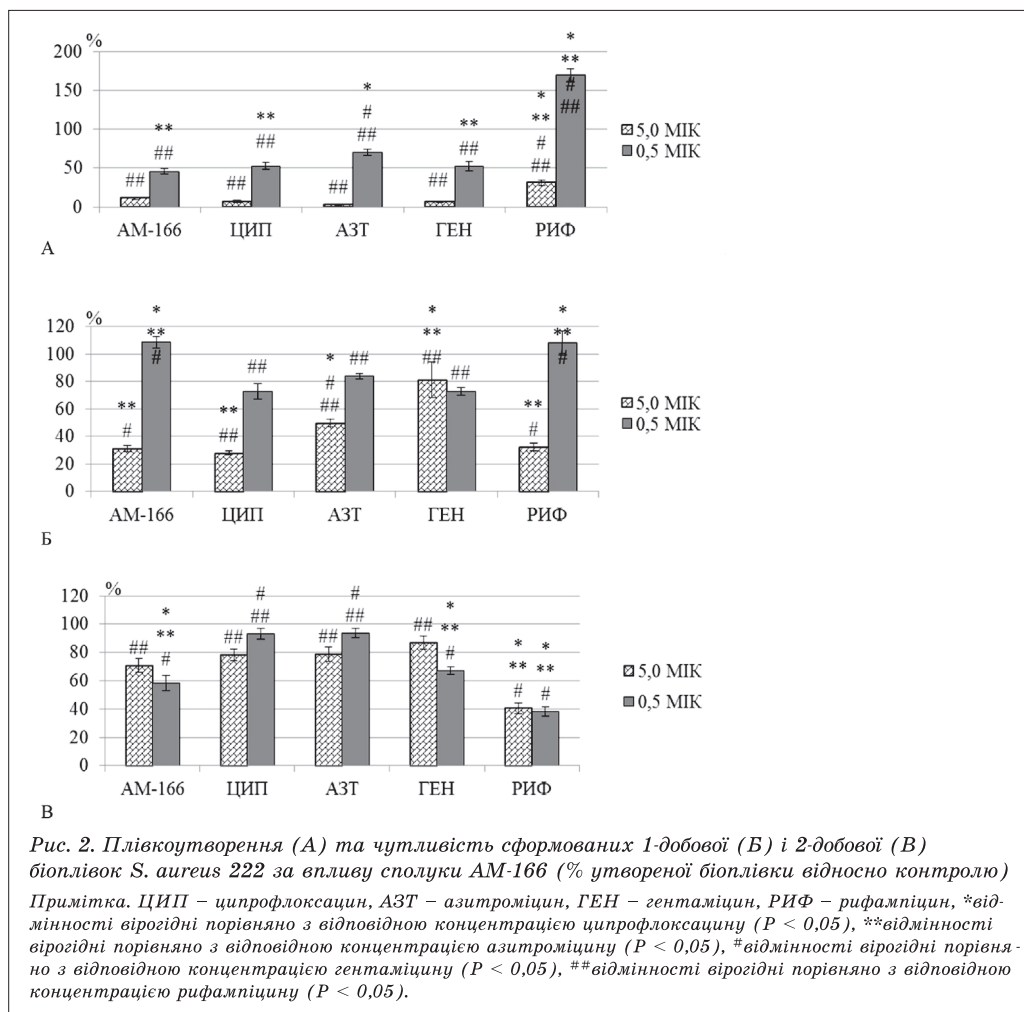
Отримані дані (рис. 1) свідчать, що сполука АМ-166 у концентрації 5,0 МІК порушує адгезію клітин *S. aureus* 222 до абіотичної поверхні (інгібіція впродовж 1 год впливу складає 19,6 %). Дослідження динаміки адгезії бактерій впродовж перших 7 год підтверджують здатність адамантанвмісної сполуки порушувати прикріплення до абіотичної поверхні, ступінь інгібування в межах 7,4–27,3 % залежно від терміну інкубації. Препарат порівняння азитроміцин у концентрації 5,0 МІК не порушує адгезію золотистого стафілокока до абіотичної поверхні за умови обробки клітин протягом 1–7 год та вірогідно поступається похідному адамантану.

Наступним етапом дослідження сполуки з адамантильним радикалом було встановлення її здатності попереджувати формування біоплівки та руйнувати сформовані 1- та 2-добові біоплівки на поверхні полістиролу. Дослідження впливу адамантанвмісної сполуки та препаратів порівняння здійснювали в концентраціях, які відповідали 0,5 МІК і 5,0 МІК. Результати експериментів наведено на рисунку 2.

Згідно з даними рисунка 2А, адамантанвмісна сполука порушує формування біоплівки золотистим стафілококом: за концентрації 5,0 МІК – на 88,9 %, 0,5 МІК – на 54,1 %. У разі оцінки впливу препаратів порівняння встановлено, що в концентрації 5,0 МІК біоплівка практично не формується за дії азитроміцину, ципрофлоксацину та гентаміцину (ступінь інгібування 93,2–97,6 %). Важливим є те, що препарати порушують плівкоутворення в субінгібуючій концентрації 0,5 МІК, пригнічення плівкоутворення залежно від препарату становить 29,8–47,5 %. Експерименти показали, що найменш ефективним відносно тест-штаму золотистого стафілокока є рифампіцин, у разі 5,0 МІК пригнічення становить 68,9 %. Зниження концентрації препарату до 0,5 МІК супроводжується стимуляцією плівкоутворення (на 70,0 % більше порівняно з контролем). Аналіз отриманих даних показав, що сполука АМ-166 у концентрації 5,0 МІК вірогідно переважає рифампіцин ($P < 0,05$) та не поступається іншим препаратам порівняння ($P > 0,05$).

Результати досліджень щодо вивчення здатності АМ-166 і препаратів порівняння впливати на сформовані 1-добові біоплівки *S. aureus* 222 (рис. 2Б) свідчать, що адамантанвмісна сполука в концентрації 5,0 МІК руйнує сформовану 1-добову біоплівку, ступінь інгібування складає 68,8 %. Сполука в концентрації 0,5 МІК інгібуючої дії не справляє.





Серед препаратів порівняння найактивнішими виявилися ципрофлоксацин і азитроміцин, для яких характерний дозозалежний вплив: у разі 5,0 МІК інгібіція складала 72,2 і 50,2 %, 0,5 МІК – 27,3 і 16,1 % відповідно. Інгібуючий ефект гентаміцину в субінгібуючій концентрації склав 27,1 %, у разі 5,0 МІК інгібуюча дія зменшилась до 18,7 %. Значно вищою порівняно з гентаміцином є активність рифампіцину, за концентрації 5,0 МІК деструкція біоплівки складала 67,8 %.

Отримані результати щодо впливу АМ-166 і препаратів порівняння на сформовані 2-добові біоплівки *S. aureus* 222 (рис. 2В) виявили деякі відмінності порівняно з 1-добовою біоплівкою. 2-добова біоплівка є більш стійкою до дії сполуки, за 5,0 МІК деструкція біоплівки зменшується на 39,5 % і скла-

дає 29,3 %. Разом з тим, слід відмітити активність сполуки в субінгібуючій концентрації (41,8 %). За антибіоплівковою дією АМ-166 переважає таку ципрофлоксацину, азитроміцину та гентаміцину, яка складає в разі 5,0 МІК – 22,0 %, 21,3 % та 13,1 %, 0,5 МІК – 7,0 %, 6,2 % та 33,1 % відповідно ($P < 0,05$). Відносно 2-добової біоплівки сполука АМ-166 дещо поступається рифампіцину, антибіоплівкова активність якого за 5,0 МІК становить 59,6 %, 0,5 МІК – 61,8 %.

Важливим етапом досліджень було вивчення здатності сполуки АМ-166 попереджувати формування біоплівки на поліуретанових катетерах.

Отримані дані щодо впливу адамантанвісної сполуки на плівкоутворення та сформовані в катетерах біоплівки *S. aureus* 222 наведено на рисунку 3.

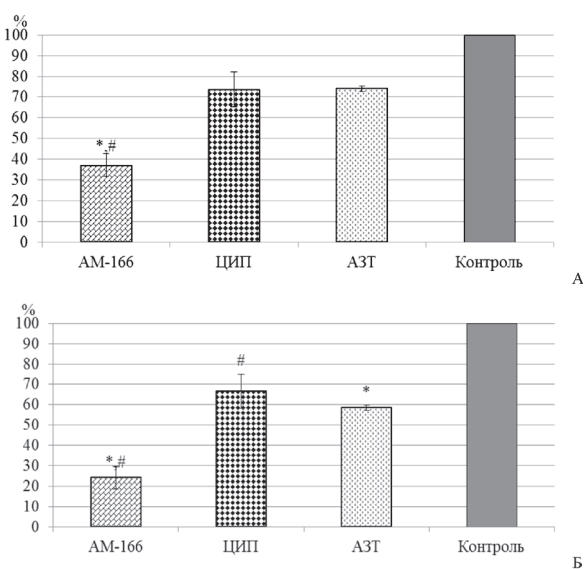


Рис. 3. Плівкоутворення (А) і чутливість (Б) сформованих у катетері біоплівки *S. aureus* 222 під впливом сполуки АМ-166 (% утвореної біоплівки відносно контролю)

Примітка. ЦИП – ципрофлоксацин, АЗТ – азитроміцин, *відмінності вірогідні порівняно з відповідною концентрацією ципрофлоксацину ($P < 0,05$), #відмінності вірогідні порівняно з відповідною концентрацією азитроміцину ($P < 0,05$).

Експериментами встановлено (рис. 3А), що попередня обробка поліуретанових катетерів розчином сполуки АМ-166 у концентрації 5,0 МІК призводить до пригнічення плівкоутворення золотистого стафілокока, ступінь інгібування становить 63,0 % порівняно з контролем. Активність сполуки є вірогідно вищою за таку обох препаратів порівняння – ципрофлоксацину та азитроміцину (інгібіція 26,3 і 25,9 % відповідно).

Отримані дані щодо впливу сполуки на сформовані біоплівки наведено на рисунку 3Б. Результати експериментів показали, що сполука АМ-166 здатна руйнувати сформовану в катетерах «молоду» 1-добову біоплівку, ступінь інгібування – 75,7 %. Адамантанвісна сполука вірогідно переважала за активністю препарати порівняння: активність азитроміцину – 49,5 %, ципрофлоксацину – 35,6% порівняно з контролем.

Таким чином, проведені дослідження довели, що сполука з адамантильним радикалом більш виразно впливає на ранні етапи плівкоутворення, порушує адгезію золотистого стафілокока до абіотичної поверхні, хоча в катетерній моделі похідне адамантану виявляє

також інгібуючу дію щодо сформованих біоплівки.

Висновки

1. Адамантанвісна сполука АМ-166 проявляє антиадгезивні властивості відносно *S. aureus* 222 та за своєю дією переважає таку препарату порівняння азитроміцину.
2. АМ-166 виявляє пригнічуючий вплив на плівкоутворення золотистого стафілокока (інгібіція 54,1–88,9 % залежно від концентрації). Встановлено, що 1-добова біоплівка виявилася більш чутливою за дії в концентрації 5,0 МІК (68,8 %), 2-добова – 0,5 МІК (41,8 %). Встановлено, що антибіоплівкова дія досліджуваної сполуки не поступається або переважає таку препаратів порівняння.
3. В експериментах встановлено, що сполука АМ-166 проявляє виразний пригнічуючий вплив відносно біоплівок *S. aureus* 222, сформованих на катетерах (63,0 і 75,7 %), що вірогідно переважає такий препаратів порівняння.
4. У подальших поглиблених дослідженнях необхідно встановити механізм антибіоплівкової активності сполуки АМ-166.

1. Биопленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса / Г. Г. Харсеева, Я. Н. Фролова, А. Ю. Миронов // *Успехи современной биологии*. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 346–354.
2. *Ерошенко Д. В.* Влияние факторов внешней среды на первые этапы образования биопленок бактериями *Staphylococcus epidermidis*: дисс. канд. биол. наук: 03.02.03 / Д. В. Ерошенко. – Пермь, 2015. – 137 с.
3. Вплив антибіотиків на біоплівкоутворення *MSSA* та *MRSA* штамми стафілокока / С. А. Деркач, І. А. Воронкіна, Л. С. Габишева [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2016. – № 4. – С. 46–51.
4. Влияние 4-(1-адамантил)-1-(1-аминобутил)бензола на биопленку *E. coli* / Н. А. Врынчану, С. В. Гриневиц, З. С. Суворова, А. С. Шаламай // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2015. – Т. 17, № 2, Приложение 1. – С. 21–22 (тези).
5. Влияние производного (1-адамантил)-фенола ЮК-23 на формирование биопленок *Candida albicans* / С. В. Гриневиц, Н. А. Врынчану, З. С. Суворова [и др.] // *Проблемы медицинской микологии*. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 62 (тези).
6. Adamantane derivative inhibits *Escherichia coli* biofilm formation / N. O. Vrynchanu, S. V. Hrynevych, M. L. Dronova [et al.] // *Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century* (APRIL 14–15, 2016, KYIV). – P. 100–101.
7. *Врынчану Н. О.* Антимікробні властивості нових похідних аміноадамантану та експериментальне обґрунтування доцільності їх медичного використання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук; спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Врынчану Ніна Олексіївна; Інститут фармакології та токсикології НАМН України. – Київ, 2010. – 38 с.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 / Н. А. Семина, С. В. Сидоренко, С. П. Резван [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.
9. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007 / МОЗ України; уклад.: Л. С. Некрасова, В. М. Свита, Т. Г. Глушкевич [та ін.]. – Київ, 2007. – 73 с.
10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / МОЗ України; уклад.: Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков [та ін.]. – Київ, 2004. – 38 с.
11. EUCAST. Antifungal susceptibility testing – EUCAST disk diffusion method and Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters: version 6.1 / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2013. – Режим доступу: http://www.eucast.org/ast_of_fungi.
12. Adherence of coagulase negative *Staphylococci* to plastic tissue cultures: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices / G. D. Christensen, W. A. Simpson, J. A. Younger [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1985. – V. 22, № 6. – P. 996–1006.
13. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay / G. A. O'Toole // *J. Vis. Exp.* – 2011. – № 47. – pii: 2437.
14. Образование биопленок – пример «социального» поведения бактерий / Ю. М. Романова, Т. А. Смирнова, А. Л. Андреев [и др.] // *Микробиология*. – 2006. – Т. 75, № 4. – С. 556–661.
15. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.
16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под общ. ред. В. П. Фисенко, Е. Б. Арзамасцева, Э. А. Бабаян, В. М. Булаева [и др.]. – Москва: ЗАО «ИИА Ремедиум», 2000. – 450 с.

**А. О. Шарова, Н. І. Гринчук, Д. М. Дудікова, В. В. Недашківська,
З. С. Суворова, Н. О. Врынчану**

Антибактеріальна активність 4-(1-адамантил)-(1-амінобутил)бензолу відносно біоплівок *S. aureus*

Утворення біоплівок бактеріями створює великі труднощі в медичній практиці, оскільки це значно підвищує стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних і дезінфікуючих засобів, збільшує витрати на лікування пацієнта, зростає летальність від інфекційних ускладнень. Тому перспективним є пошук сполук, здатних впливати на біоплівку, на різні етапи її формування.

Мета дослідження – встановити активність похідного адамантану АМ-166 відносно біоплівок *Staphylococcus aureus* 222 порівняно з антибактеріальними препаратами.

Чутливість клінічного штаму *S. aureus* до дії сполуки АМ-166 і препаратів порівняння ципрофлоксацину, азитроміцину, гентаміцину та рифампіцину визначали методом серійних мікророзведень і диско-дифузійним методом й оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і зонами затримки росту мікроорганізмів. Здатність адамантанвмісної сполуки та препаратів порівняння порушувати плівкоутворення та впливати на сформовані золотистим стафілококом біоплівки досліджували методом сорбції генціанвіолету на її структурах з подальшою десорбцією в етиловий спирт.

Проведені дослідження виявили в похідного адамантану АМ-166 виразну антибіоплівкову активність і здатність впливати на різні етапи формування біоплівок. Встановлено, що в концентрації 5,0 МІК сполука впливає на динаміку плівкоутворення на ранніх етапах її формування, ступінь інгібування в межах 7,4–27,3 %. Сполука АМ-166 здатна порушувати плівкоутворення та руйнувати сформовані біоплівки. У разі дії на сформовану 1-добову біоплівку сполука практично не поступається активності ципрофлоксацину та рифампіцину й переважає дію азитроміцину та гентаміцину. Відносно 2-добових біоплівок сполука виявляє переваги перед ципрофлоксацином, азитроміцином і

гентамицином. Сполука АМ-166 запобігає утворенню біоплівки золотистого стафілокока на поліуретанових катетерах і виявляє переваги перед ципрофлоксацином і азитромицином.

Отже, адамантанвмісна сполука АМ-166 може бути перспективною для створення на її основі лікарських засобів з антибіоплірковою активністю.

Ключові слова: похідне адамантану, антибактеріальна активність, *Staphylococcus aureus*, біоплівки

**А. А. Шарова, Н. И. Гринчук, Д. М. Дудикова, В. В. Недашківська,
З. С. Суворова, Н. А. Врынчану**

Антибактериальная активность 4-(1-адамантил)-(1-аминобутил) бензола относительно биопленок *S. aureus*

Образование биопленок бактериями создает большие трудности в медицинской практике, так как при этом значительно повышается устойчивость бактерий к антибактериальным и дезинфицирующим средствам, увеличиваются расходы на лечение пациента, возрастает летальность от инфекционных осложнений. Поэтому перспективным является поиск новых соединений, способных влиять на биопленку, на разные этапы ее формирования.

Цель исследования – установить влияние производного адамантана АМ-166 на биопленку *Staphylococcus aureus* 222 по сравнению с антибактериальными препаратами.

Чувствительность клинического штамма *S. aureus* к действию соединения АМ-166 и препаратов сравнения ципрофлоксацина, азитромицина, гентамицина, рифампицина определяли методом серийных микроразведений и диско-диффузионным методом, оценивали по показателям минимальной ингибирующей концентрации (МИК), а также зонам задержки роста микроорганизмов. Способность адамантансодержащего соединения и препаратов сравнения нарушать пленкообразование и влиять на сформированные биопленки исследовали методом сорбции генцианвиолета на ее структурах с дальнейшей десорбцией в этиловый спирт.

Проведенные исследования показали, что соединение АМ-166 проявляет выраженную антибиопленочную активность и способность влиять на разные этапы формирования биопленки. Установлено, что в концентрации 5,0 МИК соединение нарушает динамику пленкообразования на ранних этапах ее формирования, степень ингибирования в диапазоне 7,4–27,3 %. При действии на сформированную 1-суточную биопленку соединение практически не уступает по активности ципрофлоксацину и рифампицину, имеет преимущество над азитромицином и гентамицином. В отношении 2-суточных биопленок соединение более активно в сравнении с ципрофлоксацином, азитромицином и гентамицином. Установлено, что АМ-166 предотвращает образование биопленки золотистым стафилококком на полиуретановых катетерах и имеет преимущество по сравнению с ципрофлоксацином и азитромицином.

Таким образом, адамантансодержащее соединение АМ-166 может быть перспективным для разработки на его основе лекарственных препаратов антимикробного действия.

Ключевые слова: производное адамантана, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, биопленки

**А. О. Sharova, N. I. Hrynychuk, D. M. Dudikova, V. V. Nedashkivska,
Z. S. Suvorova, N. O. Vrynchanu**

Antibacterial activity of 4-(adamantyl)-(1-aminobutyl) benzole against *S. aureus* biofilms

Biofilm formation is considered as a serious medical problem due to its resistance to antibacterials and disinfectants, high treatment costs and the increase of the lethal complications rate. Therefore, there is a constant demand for the new compounds possessing a distinct activity against mature biofilm on the different stages of its formation.

The aim of the study was to investigate the effect of compound AM-166 on *S. aureus* biofilms in comparison to antibacterial drugs.

Strain susceptibility to tested compound AM-166 and antibacterials (ciprofloxacin, azithromycin, gentamicin, rifampicin) was performed using minimum inhibitory concentration (MIC) determination by broth microdilution method and areas of growth retardation by disk diffusion method. Antibiofilm activity was determined by the crystal violet assay.

Our studies have shown that compound AM-166 possessed a distinct antibiofilm activity on the different stages of biofilm formation. The compound at 5,0 × MIC concentration reduced biofilm formation at an early stage by 7,4–27,3 %. Treatment of *S. aureus* 24-h mature biofilm with compound resulted in superior or comparable antibiofilm action compared with referent antimicrobials. Against 48-h mature biofilms compound demonstrated more pronounced effect than ciprofloxacin, azithromycin and gentamicin. AM-166 prevented *S. aureus* biofilm formation on polyurethane catheters, compound' activity was superior to ciprofloxacin and azithromycin.

The data obtained suggest the promises of adamantane derivative AM-166 for the development of new antimicrobial drugs.

Key words: adamantane derivative, antibacterial activity, *S. aureus*, biofilms

Надійшла: 5 лютого 2018 р.

Контактна особа: Гринчук Наталія Ігорівна, інженер I категорії, відділ фармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 83 32. Електронна пошта: natali72grynchuk@gmail.com