

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА СТАФИЦИН НА НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

Панкратов Д. Л., Никитина А. П.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.
акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
danil.pankratov@yahoo.com*

Введение. Первые упоминания о нетуберкулезных микобактериях (НТМБ) относятся к середине XX века [1]. На данный момент выявлено 20 видов НТМБ, данные виды широко распространены во внешней среде и являются возбудителями оппортунистических заболеваний. Микроорганизмы данной группы вызывают заболевания, называемые микобактериозы. Часто данные заболевания ассоциированы с ВИЧ-инфекцией с стадии СПИДа, а также встречаются при других иммунодефицитных состояниях. Доля случаев микобактериозов у пациентов со СПИДом достигает от 10 до 55% в зависимости от региона проживания. [2] Характерно то, что часть НТМБ устойчивы к классическим противотуберкулезным препаратам [3]. Данная ситуация требует разработки новых подходов к лечению микобактериозов. Вариантами решений могут служить разработка новых препаратов, направленных на борьбу с кислотоустойчивыми микроорганизмами, а также комбинирование новых и уже существующих препаратов для достижения более выраженного антибактериального эффекта. К числу препаратов, потенциально способных воздействовать на НТМБ, относится препарат стафицин. Данный препарат показал высокий потенциал при комбинировании с другими препаратами в отношении грамотрицательных микроорганизмов [4].

Цель исследования. Оценить способность препарата стафицин подавлять рост микобактерий как самостоятельно, так и в комбинации с другими препаратами

Материалы и методы. В качестве тестового использовали штамм *Mycobacterium smegmatis* mc2 155. 72-часовую культуру *M. smegmatis* выращивали в жидкой питательной среде Миддлбрук 7H9. Бактериальную суспензию инкубировали при температуре 37°C с постоянным перемешиванием на орбитальном шейкере со скоростью 150 об/минуту. После 72 ч инкубации клетки собирали путем центрифугирования при 4000 об/мин в течение 10 минут. Полученный осадок ресуспендировали в 0,9% растворе NaCl, чтобы достичь концентрации клеток, эквивалентной 0,5 по шкале McFarland (10^8 КОЕ/мл). Эта суспензия использовалась в качестве рабочей [5]. Определение МПК проводили при помощи метода серийных разведений в бульоне. Разные концентрации тестируемого антибиотика добавляли к бактериальной суспензии в 96-луночные планшеты, начиная с самой высокой концентрации и по нисходящей в два раза. Конечная микробная нагрузка в ячейках составила 10^5 КОЕ/мл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 72 ч. МПК

определяли как минимальную концентрацию антибиотика, при которой визуально не наблюдался рост бактерий. Определение эффекта комбинирования препаратов проводили при помощи метода перекрестного титрования. В 96-луночные планшеты вносили два антибиотика, один из которых разводили по горизонтали, а другой по вертикали. Разведение антибиотиков начинали с самой высокой концентрации и уменьшали в два раза на каждом шаге. В каждую лунку добавляли подготовленную бактериальную суспензию. Конечная микробная нагрузка в ячейках составила 10^5 КОЕ/мл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 72 ч. Комбинированный эффект оценивали по наличию или отсутствию роста в каждой лунке, что позволяло определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для каждой комбинации антибиотиков с определением индекса FICI (Fractional Inhibitory Concentration Index). Формула:

Интерпретация значений FICI: $FICI \leq 0.5$ – синергизм, $0.5 < FICI < 1$ – частичный синергизм, 1 – аддитивный эффект (слабый синергизм), $1 < FICI \leq 4$ – отсутствие взаимодействия, $FICI > 4$ – антагонизм.

Результаты исследования. Из 4 исследуемых антибиотиков минимальные подавляющие концентрации (МПК) были достигнуты у 3 препаратов. Результаты МПК представлены в таблице. Для дальнейшей работы по комбинированию антибиотиков были выбраны рифампицин и линезолид.

Таблица 1 – МПК исследуемых антибиотиков

Концентрация [мкг/мл]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125
Амикацин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Линезолид	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Концентрация [мкг/мл]	1024	512	256	128	64	32	16	8	4
Стафицин	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Рифампицин	-	-	-	+	+	+	+	+	+

«+» – наличие микробного роста, «-» – отсутствие микробного роста.

При исследовании эффекта комбинирования препаратов индекс FICI для комбинации рифампицин+стафицин составил 1, то есть данная комбинация проявляет аддитивный эффект, тогда как для комбинирования линезолид+стафицин – 0.75, то есть у данной комбинации эффект характеризуется как потенциальный синергизм.

Выводы. В исследовании было показано, что стафицин в высоких концентрациях обладает собственным антибактериальным эффектом в отношении *M. smegmatis*. При его комбинировании с некоторыми противотуберкулезными препаратами в отношении исследуемого штамма

эффект взаимодействия данных антибиотиков характеризуется как потенциальный синергизм или аддитивный, это говорит о том, что применение данных антибиотиков в комбинации не приведет к снижению их антибактериального эффекта.

Литература

1. Макарова, М. В. Нетуберкулезные микобактерии / М. В. Макарова, Л. Д. Гунтупова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – №2. – С. 97-102.
2. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий / В. Х. Фазылов [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – №3. – С. 118-126.
3. Приходченко, А. А. Механизмы лекарственной резистентности нетуберкулёзных микобактерий / А. А. Приходченко // От микробиологии к генетическим технологиям : Материалы всероссийской конференции. – 2023. – С. 28-29.
4. Панкратов, Д. Л. Синергетические антибактериальные эффекты стафицина в комбинации с амикацином, рифампицином, и фосфомицином в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов / Д. Л. Панкратов, А. П. Никитина // Санкт-Петербургские научные чтения-2022 : Сборник тезисов IX Международного Молодежного Медицинского Конгресса. – 2022. – С. 91.
5. Resuscitation-Promoting Factors Are Required for *Mycobacterium smegmatis* Biofilm Formation / C. Ealand, [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2018. – Vol. 84(17). – P. 18.

EFFECT OF STAPHYLCIN ON NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

Pankratov D. L., Nikitina A. P.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Peterburg, Russian Federation

danil.pankratov@yahoo.com

This article is devoted to the study of antibiotic with potential effect against *Mycobacterium smegmatis*. The study examines the antibacterial effect of the antibiotics both independently and in combination with other antibiotics. The serial dilution method and the checkerboard assay are used to determine the antibacterial effect the antibiotics.