

БИОПЛЕНКИ — ВЫЗОВ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Буклаха А.М.¹, Соколова Т.Н.¹, Давгуль М.², Камыш В.²

¹Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь;

²Гданьский медицинский университет, Гданьск, Республика Польша

Реферат. В работе представлены современные проблемы, связанные с развитием антибиотикорезистентности у бактерий в составе биопленок. В связи с нарастанием данной проблемы важным направлением научных исследований является поиск новых антимикробных препаратов.

Ключевые слова: биопленки, антибиотикорезистентность, производные 5-нитротиазола.

Summary. Mechanisms of antimicrobial resistance development in biofilm bacteria are reviewed in the article. That problem is increasing all time and direction of scientific researches of modern medicine is to search new derivatives with antibacterial activity.

Keywords: biofilms, antimicrobial resistance, derivatives of 5-nitrothiazole.

Введение. С конца XX в. начала развиваться гипотеза, объясняющая нетипичное течение различных воспалительных процессов. Согласно ей данный факт является следствием увеличения микроорганизмов, находящихся в специфических многослойных структурах, называемых биопленками. Они могут быть образованы как одним, так и несколькими видами бактерий. В основе создания биопленок микроорганизмами лежит выгода, являющаяся результатом взаимного снабжения питательными веществами и создания соответствующей физико-химической среды для роста [2]. Обычно подобные сообщества патогенных микроорганизмов приводят к увеличению их инвазивности, что обуславливается приобретением или увеличением экспрессии генов вирулентности и антибиотикорезистентности. Установлено, что в регуляции свойств биопленок принимает участие внеклеточная ДНК матрикса биопленки. Свойства внеклеточных нуклеиновых кислот изучаются исследователями в последние годы с все большим интересом. В крови животных и человека содержание внеклеточной ДНК колеблется в диапазоне от 20 до 50 мкг/л. Результаты многочисленных исследований указывают на функциональную активность внеклеточной ДНК. Доказано, что появление данной ДНК в микробных сообществах связано с регуляторными процессами, и ее присутствие необходимо для нормального образования биопленок. В биопленке создаются благоприятные условия для обмена генетической информацией между бактериями. Передача генов в биопленках наблюдается в 10–500 раз чаще, чем в отдельно живущих бактериальных клетках. Изложенные факты указывают на то, что в биопленке происходит ускоренный горизонтальный перенос генетической информации, в т. ч. генов, определяющих антибиотикорезистентность. В настоящее время для многих бактерий и грибов в со-

стае биопленок показана выживаемость в присутствии антибиотиков в количествах в 5000 раз больших, чем их минимальная ингибирующая концентрация, причем часто наблюдается их выживаемость при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках [4]. Матрикс биопленок является совершенной средой для появления микроорганизмов с новыми патогенными свойствами, устойчивостью к антибиотикам и способностью к выживанию в различных условиях, что в свою очередь является принципиальной причиной затруднений в лечении инфекций, вызванных образованием биопленок. Исследования, выполненные на свободно живущих бактериях, дают результаты, малоприменимые к тем условиям, в которых антибиотик взаимодействует с микробами в составе биопленок в организме человека. В клинических условиях подобного рода высокая выживаемость биопленочных микробов приводит к возникновению хронических инфекционных процессов [1]. Когда было установлено, что в биопленках бактерии могут выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков, стало очевидным, что для эффективного лечения требуются новые исследования всех антимикробных препаратов и переоценка результатов их действия на патогенные микроорганизмы [6, 8].

Нами были изучены новые производные 5-нитротиазола, целенаправленно синтезированные для получения на их основе новых антимикробных препаратов. Наиболее известный и близкий по химическому строению к синтезированным производным 5-нитротиазола является препарат нитазол. Механизм его действия связан с нарушением формирования спирали бактериальной ДНК с одновременным прямым или косвенным ингибированием восстановления эндонуклеаз [3]. Это позволило предположить, что синтезированные соединения также могут воздействовать на ДНК матрикса биопленки, способствуя ее разрушению.

Цель исследования — изучение действия новых синтезированных соединений 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом и 5-нитротиазола с себаценовой кислотой на микроорганизмы в составе биопленок.

Материалы и методы. В работе изучалась активность новых соединений 5-нитротиазола: производные 5-нитро-2-аминотиазола бензолсульфамида и производное моно-5-нитро-2-тиазолиламида себаценовой кислоты. Для определения чувствительности к данным веществам использовали стандартный штамм *S. aureus* ATCC 25923, который широко используется в подобных работах [5]. Исследования проводили методом серийных разведений в агаре Мюллера–Хинтона на отдельно живущие бактериальные клетки и в составе биопленки в концентрациях от 1024 мкг/мл до 32 мкг/мл.

Результаты и их обсуждение. *In vitro* было установлено, что новые соединения 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом и 5-нитротиазола с себаценовой кислотой обладают бактерицидной активностью в отношении *St. aureus* в составе биопленки в концентрации 1024 мкг/мл. В то время как ранее нами было установлено, что данные соединения обладают антимикробной активностью в отношении отдельно живущих форм *St. aureus* в концентрации 512 мкг/мл [7].

Заключение. Таким образом, изучаемые соединения 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом и 5-нитротиазола с себаценовой кислотой обладают более выраженными антимикробными свойствами в отношении отдельно живущих форм микроорганизмов по сравнению с микроорганизмами в составе биопленок, что объясняется значительно более высокой резистентностью микроорганизмов в составе биопленок по сравнению с отдельно живущими формами и не противоречит литературным данным. Тот факт, что данные соединения проявляют активность на микроорганизмы в составе биопленки в концентрации в два раза превышающей МИК на отдельно живущие бактериальные клетки, говорит о перспективности дальнейшего изучения данных соединений с целью получения на их основе новых антимикробных препаратов способных воздействовать на биопленки.

Литература

1. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий / И.В. Чеботарь [и др.] // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 1. — С. 51–58.

2. Лямин, А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы / А.В. Лямин, Е.А. Боткин, А.В. Жестков. // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 1. — С. 17–22.

3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.

4. Тец, В.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии / В.В. Тец, Г.В. Тец // Практ. пульмонология. — 2013. — № 4. — С. 60–64.

5. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation / S. Stepanovic [et al.] // J. Microbiol. Meth. — 2000. — Vol. 40, № 2. — P. 175–179.

6. Antibiotic Resistance: A Primer and Call to Action / R.A. Smith [et al.] // Health Commun. — 2014. — Vol. 30, № 3. — P. 309–314.

7. Petrowa, S. Determination of antimicrobial activity of derivative of 5-nitrothiazol *in vitro* / S. Petrowa, A. Valadko, T. Sakalowa // Int. Student Sci. Conf. for Students and Young Doctors / Med. Univer. of Gdansk. — 2013. — P. 39.

8. Statistical assessment of a laboratory method for growing biofilms / D.M. Goeres [et al.] // Microbiology. — 2005. — Vol. 151, pt. 3. — P. 757–762.