

Изучение антимикробной активности новых антибактериальных соединений в отношении условно-патогенных микроорганизмов**Научный руководитель – Баймиев Алексей Ханифович**Швец К.Ю.¹, Хабирова А.Д.²

1 - Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия, E-mail: kseniya.shvets@yandex.ru; 2 - Башкирский государственный университет, Уфа, Россия, E-mail: ndvorenkova@mail.ru

Инфекционные заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, на протяжении многих столетий были и остаются наиболее опасными болезнями человеческого организма из-за их способности вовлечь в процесс большое число здоровых людей в течение короткого периода времени [1,3]. На сегодняшний день всё большее беспокойство вызывает появление и молниеносное распространение микроорганизмов, резистентных по отношению к большинству известных антибиотиков [2]. В связи с этим поиск новых потенциальных антибиотиков остается достаточно важной практической задачей.

Цель исследования - исследование новых химических соединений, отобранных с помощью репортерной конструкции pDualrep2, на предмет активности в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

Материалы и методы. В исследование были включены 166 соединений разнородных по химическому строению и объединенных в 4 группы по механизму действия (действующие по механизму ингибирования биосинтеза белка, по механизму индукции SOS-ответа, сочетающие действие указанных механизмов и с неизвестным механизмом действия). Были использованы следующие тестовые штаммы микроорганизмов: *Escherichia coli* (№25922 ATCC), *Klebsiella pneumoniae* (№181210171-2), *Pseudomonas aeruginosa* (№27853 ATCC), *Staphylococcus aureus* (№206 ATCC USA) и *Candida albicans* (№181210169-1). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона («HiMedia», Индия). Исследуемые химические соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) (конечная концентрация 100 мМ) и закапывали по 1 мкл на поверхность питательной среды с нанесенной культурой микроорганизма. Чашки Петри инкубировали при 37°C в течение 18-24 часов, затем фотографировали на фотодокументационной системе Gel Doc™ XR+ Gel Documentation System (Bio-Rad).

Результаты. Исследование антимикробной активности новых химических соединений с помощью диско-диффузионного метода позволило получить представление о чувствительности тестовых культур *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* к исследуемым соединениям. Эксперименты показали, что растворы тестируемых соединений обладают различной степенью антимикробной активности в отношении штаммов условно-патогенных микроорганизмов. Достаточно высокой активностью в отношении 3 и более штаммов обладали 68 химических соединений (на 21%, $\chi^2 = 16,36$, $p < 0,05$). Стоит отметить, что в данной группе преобладали соединения с неизвестным механизмом действия, составившие 32% от общего количества соединений. Остальные молекулы-антибиотики обладали менее выраженной активностью и действовали только в отношении единичных штаммов микроорганизмов. Параллельно была проведена количественная оценка цитотоксичности антибиотиков с использованием 3 типов клеток: HEK293, A549, MCF7. Действие антибиотиков на клеточные культуры выявляли по их влиянию на жизнеспособность клеток, культивируемых в питательных средах с использованием исследуемых соединений. Результаты оценки, полученные в данном исследовании *in vitro*, показали, что данные препараты имеют различную степень

цитотоксичности. В частности, была выделена отдельная группа из 9 соединений, обладающих цитотоксическим действием, близким к пороговому значению в 50% выживаемости клеток, и таким образом исключенных из дальнейшего исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (№17-74-30012) "Новый рациональный подход к разработке антибактериальных и противоопухолевых лекарственных молекул с применением технологии ВПС".

Источники и литература

- 1) Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Roberts D., Light B., Parrillo J.E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136(5): 1237–1248.
- 2) Martin E., Sanjay B., Bärbel C., Jürgen G., Peter G. B., Philippe H., Peter H., Carola I., Axel K., Elaine L., Wolfgang M., Martin M., Peter O., Birgit R., Manfred R., Ricarda M. S., Hans-Günther S., Matthias T. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug – resistant Gram – negative bacteria, *GMS Hyg Infect Control*. 2017; 12: 37-45.
- 3) Marin H. K., Yoav G., Scott T. M., Andrew F. S., Marcos I. R., Appraising Contemporary Strategies to Combat Multidrug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections—Proceedings and Data From the Gram-Negative Resistance Summit, *Clin Infect Dis*. 2011; 53(2): 33–55.