



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредители:**

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И.

**Адрес редакции:**

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

**Эл. почта:** info@cmac-journal.ru

**Адрес для корреспонденции:**

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

**Издатель МАКМАХ:**

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А, www.iacsmac.ru

**Адрес типографии:**

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

**Электронная версия журнала:**

https://cmac-journal.ru

**Подписка на сайте издателя:**

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи  
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II
- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.
- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации
- Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошквич И.Р., Игнатьева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.
- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)
- Лукашик С.П., Карпов И.А.
- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов
- Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федашев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.
- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

### Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.
- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

### Антибиотикорезистентность

- Гульятеева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения
- Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.
- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом
- Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.
- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности
- Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.
- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

### Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.
- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы
- Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.
- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.
- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

## Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Гордина Е.М.<sup>1</sup>, Божкова С.А.<sup>1</sup>, Лукина Е.Г.<sup>2</sup>, Далинова А.А.<sup>2</sup>, Берестецкий А.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Екатерина Михайловна Гордина  
Эл. почта: emgordina@win.rniito.ru

Ключевые слова: *S. aureus*,  
*S. epidermidis*, макроцидины, анти-  
бактериальное действие.

Конфликт интересов: авторы заявляют  
об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследова-  
ние проведено без внешнего финанси-  
рования.

**Цель.** Сравнить антибактериальную активность макроцидинов А и Z в отношении стафилококков, а также оценить их влияние на биопленки.

**Материалы и методы.** Антибактериальную активность макроцидинов А и Z, продуцируемых *Didymella baileyae* VIZR 1.53, изучали методом серийных разведений в отношении 120 культур стафилококков, выделенных от пациентов ортопедического профиля. Влияние макроцидинов на биопленкообразование 60 клинических культур *S. aureus* оценивали по методу O'Toole путем совместной инкубации активных веществ с бактериями и дальнейшего расчета показателей MBIC<sub>50/90</sub>. Оценку влияния на сформированные биопленки определяли после обработки сформированных стафилококковых биопленок различными концентрациями макроцидинов с расчетом MBEC<sub>50/90</sub>. Статистический анализ выполнен в GraphPad Prism 9.0.

**Результаты.** Значения МПК<sub>50/90</sub> макроцидина А в отношении *S. aureus* превышали 256 мг/л, МПК<sub>50/90</sub> макроцидина Z составили 256/256 мг/л. Установлено, что макроцидин Z был более активным в отношении *S. epidermidis*, чем против *S. aureus* (МПК<sub>50/90</sub> = 128/128). Сравнение восприимчивости метициллиночувствительных и метициллинорезистентных *S. aureus* и *S. epidermidis* не выявило различий в показателях МПК<sub>50/90</sub> макроцидинов, что указывает на чувствительность к соединениям вне зависимости от их антибиотико-профиля. Установлены выраженное ингибирующее действие тестируемых макроцидинов на биопленкообразование *S. aureus*, более выраженное у макроцидина Z, а также различия действия макроцидинов на биопленки в зависимости от антибиотикочувствительности штаммов. Показано, что в тестируемых концентрациях (8–256 мг/л) макроцидины не оказывали деструктивного влияния на сформированные суточные биопленки стафилококков, независимо от профиля их антибиотикочувствительности.

**Выводы.** Макроцидины А и Z значительно ингибировали рост стафилококков. Наличие способности подавлять биопленкообразование в низких концентрациях также представляет интерес, особенно для возможного применения макроцидинов в качестве антибактериальных и антиадгезивных соединений.

Original Article

## Macrocidins A and Z: assessment of antibacterial and antibiofilm activity

Gordina E.M.<sup>1</sup>, Bozhkova S.A.<sup>1</sup>, Lukina E.G.<sup>2</sup>, Dalinova A.A.<sup>2</sup>, Berestetskiy A.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute for Plant Protection, Saint Petersburg, Russia

Contacts:

Ekaterina M. Gordina  
E-mail: emgordina@win.rniito.ru

Key words: *S. aureus*, *S. epidermidis*,  
macrocidins, antibacterial activity.

Conflicts of interest: all authors report no  
conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external  
funding received.

**Objective.** To compare antibacterial activity of macrocidins A and Z against staphylococci and their effect on staphylococcal biofilms.

**Materials and methods.** The antibacterial activity of macrocidins A and Z produced by *Didymella baileyae* VIZR 1.53 was studied by serial dilution method against 120 staphylococcal cultures isolated from orthopedic patients. The effect of macrocidins on biofilm formation of 60 *S. aureus* clinical cultures was assessed by O'Toole method by co-incubation of active substances with bacteria and subsequent MBIC<sub>50/90</sub>. The impact on the formed biofilms was assessed after treating the formed staphylococcal biofilms with different concentrations of macrocidins using MBEC<sub>50/90</sub> calculation. Statistical analysis was performed in GraphPad Prism 9.0.

**Results.** The MIC<sub>50/90</sub> macrocidin A against *S. aureus* – 256 mg/L, MIC<sub>50/90</sub> of macrocidin Z – 256/256 mg/L. Macrocidin Z was found to be more active against *S. epidermidis* than against *S. aureus* (MIC<sub>50/90</sub> 128/128 mg/L). Comparison of the susceptibility of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis* did not reveal any differences in the MIC<sub>50/90</sub> of macrocidins, indicating sensitivity to the compounds regardless of their antibiotic susceptibility. A pronounced inhibitory effect of

macrocidins on biofilm formation by *S. aureus* was established, more pronounced for macrocidin Z, as well as differences in the effect of macrocidins on biofilms depending on the antibiotic susceptibility of the strains. It was shown that macrocidins in the tested concentrations (8–256 mg/l) did not have a destructive effect, regardless of their antibiotic sensitivity profile.

**Conclusions.** Macrocidins A and Z significantly inhibited the growth of *S. aureus* and *S. epidermidis*. The ability to suppress biofilm formation at low concentrations is also of interest, especially for the possible use of macrocidins as antibacterial and antiadhesive compounds.

## Введение

Глобальная проблема устойчивости бактерий к антибиотикам остается крайне актуальной для общественного здравоохранения на фоне регистрации тенденции к росту распространенности устойчивости за последние несколько десятилетий [1]. Антибиотикорезистентность бактерий приводит к снижению эффективности антибактериальных препаратов или делает их полностью бессильными против инфекций. Следовательно, когда-то легко поддающиеся лечению инфекционные заболевания стали более серьезными, тяжело поддающимися лечению, что приводит к длительным госпитализациям, повышенным расходам на здравоохранение и росту показателей смертности [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), а также другие организации развивают многочисленные направления борьбы с резистентностью возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам и работают над повышением осведомленности о резистентности, контролируют оправданное использование антибиотиков, выступают за инновационные исследования и разработку новых антибактериальных препаратов. Совместные усилия специалистов различных областей, в том числе здравоохранения и науки, остаются ключевыми для снижения влияния устойчивости бактерий к антибиотикам на глобальное здравоохранение, поэтому поиск альтернативных антибиотикам активных соединений с антибактериальными свойствами является одной из приоритетных задач.

Одними из самых распространенных возбудителей инфекционных заболеваний являются стафилококки, которые в дополнение к хорошо известным генетическим механизмам, обеспечивающим устойчивость к антибактериальным препаратам, способны образовывать биопленки [2, 3]. Формирование биопленок используется стафилококками в качестве обеспечения длительной персистенции и позволяет существовать микробному очагу с последующим распространением в новые локусы заражения [4].

Известно, что представители царства Fungi играют ключевую роль в производстве противомикробных препаратов, и лучшим примером является открытие пеницилина Александром Флемингом в 1929 г. из *Penicillium notatum* и *Penicillium chrysogenum*. В настоящее время известны ряд метаболитов, продуцируемых представи-

телями грибов, характеризующихся антимикробной и антибиопленочной активностью. Так, офиоболин К, продуцируемый морским штаммом *Emericella varicolor*, способен подавлять образование биопленок *Mycobacterium smegmatis* и *Mycobacterium bovis* (МПК < 10 мкМ), а также снижать толерантность *M. smegmatis* к изониазиду [5]. Сферопсидин А (основной фитотоксин возбудителя рака кипариса *Diplodia cupressi*) проявляет антибактериальную и антибиопленочную активности против *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (МПК 12,5 мг/л) [6]. В ряде работ установлено, что фитотоксичные тетрамовые кислоты макроцидины А и Z, выделенные от возбудителя обесцвечивания побегов бодяка полевого, проявляют антимикробную активность против различных видов бактерий и их биопленок [7, 8].

В процессе исследования грибных патогенов бодяка полевого нами описан новый вид *Didymella baileyae* – продуцент макроцидинов, регистрируемый в различных регионах Российской Федерации [9]. В рамках работы по характеристике биологической активности макроцидинов мы подтвердили наличие антимикробной активности макроцидинов А и Z против *Bacillus subtilis* и стафилококков.

**Цель** исследования – сравнительная оценка антибактериальной активности макроцидинов А и Z в отношении стафилококков, а также влияние на их биопленки.

## Материалы и методы

Для получения макроцидинов А и Z гриб *Didymella baileyae* VIZR 1.53 культивировали на картофельно-глюкозном бульоне в стационарных условиях в темноте в течение трех недель. По окончании культивирования отделяли биомассу гриба от культуральной жидкости фильтрованием через несколько слоев марли. Затем культуральный фильтрат экстрагировали этилацетатом, макроцидины А и Z очищали из полученного органического экстракта при помощи методов колоночной хроматографии как описано нами ранее [9].

В исследование антибактериальной активности макроцидинов включены 60 изолятов *S. aureus* и 60 – *S. epidermidis*, из них по 30 штаммов отнесены к метициллинчувствительным (MSSA, MSSE) и по 30 – к метициллинорезистентным (MRSA, MRSE). Штаммы вы-

делены при микробиологическом исследовании биоматериала пациентов Центра. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1, Score  $\geq 2,0$ . Антибиотикочувствительность стафилококков изучали в соответствии с требованиями EUCAST (2024, v. 14.0), в том числе к цефокситину [10]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) макроцидина А и макроцидина Z изучали путем последовательных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона (МХБ) с диапазоном концентраций от 4 до 256 мг/л.

Наличие у образцов антибактериального действия в отношении эталонных штаммов *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и ATCC 43300 (MRSA) оценивали путем построения кинетических кривых роста. Для этого 150 мкл питательной среды МХБ вносили в 4 лунки 96-луночного планшета, добавляли 50 мкл взвеси *S. aureus* (0,5 по шкале МакФарланда) и 40 мкл тестируемого образца, растворенного в диметилсульфоксиде (ДМСО), в питательной среде в определенной концентрации (диапазон 4–256 мг/л). В контрольные лунки вместо образцов добавляли 40 мкл МХБ. Планшеты инкубировали при 37°C 18 ч. в спектрофотометре SPECTROstar NANO. Исследование состояло из 22 циклов по 3000 сек., OD<sub>600</sub>. Анализ полученных диаграмм проводили в программе SPECTROstar NANO MARS.

Влияние макроцидинов на биопленкообразование 60 клинических культур и эталонных штаммов *S. aureus* ATCC 29213 и *S. aureus* ATCC 43300 оценивали по методу O'Toole. В 4 лунки 96-луночного планшета вносили по 180 мкл стерильного бульона LB с 1% глюкозы, содержащего определенную концентрацию макроцидина А или Z (8–256 мг/л), затем добавляли 20 мкл культуры стафилококков (0,5 по шкале МакФарланда). Положительный контроль – 180 мкл питательной среды и 20 мкл культуры стафилококков, отрицательный контроль – 200 мкл питательной среды. Планшеты инкубировали в течение 24 ч. при температуре 37°C. Через сутки планшет дважды промывали и окрашивали 20 мин. 0,1% раствором красителя (генцианвиолета) с последующей спиртовой экстракцией. Биомассу сформированных пленок оценивали по оптической плотности (ОП) полученных экстрактов при 570 нм на спектрофотометре SPECTROstar NANO. Концентрацией предотвращения образования биопленки (biofilm prevention concentration – ВРС) считали наименьшую концентрацию макроцидинов, при которой ОП экстрактов красителя опытных лунок не имела статистически значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля.

Для определения минимальной концентрации эрадикации биопленки (minimum biofilm eradication concentration – MBEC) макроцидинов биопленки *S. aureus* формировали в полистироловых 96-луночных плоскодонных планшетах. Вносили 180 мкл стерильного бульона LB с 1% глюкозы и 20 мкл взвеси суточной культуры (0,5 по шкале МакФарланда). Через 24 ч. среду сливали, лунки промывали. После высушивания лунки с биопленками

обрабатывали макроцидином А или Z (8–256 мг/л) и оставляли на 24 ч. Через сутки планшет дважды промывали и окрашивали. Биомассу сформированных пленок оценивали по ОП полученных экстрактов при 570 нм на спектрофотометре SPECTROstar NANO. За значение MBEC принимали наименьшую концентрацию, при которой ОП экстрактов красителя опытных лунок не имела статистической значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля.

Для всех показателей рассчитывали минимальные концентрации, ингибирующие 50% и 90% бактериальных штаммов или их биопленок.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе GraphPad Prism 9.0. Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями. Результаты оценивали методом одностороннего дисперсионного анализа ANOVA. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

Макроцидины А и Z (Рисунок 1) были очищены из культурального фильтрата *Didymella baileyae* VIZR 1.53 с выходами 22 и 14 мг/л среды соответственно. Идентификация и высокая степень чистоты (> 98%) выделенных соединений подтверждена методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) и протонного ядерного магнитного резонанса (<sup>1</sup>H ЯМР).

Динамическое исследование роста эталонных культур метициллиночувствительного *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и метициллинорезистентного ATCC 43300 (MRSA) в присутствии макроцидина А выявило ингибирующий эффект тестового соединения в сравнении с контролем, наиболее выраженный в концентрации 256 мг/л (Рисунок 2). Следует отметить, что замедление нарастания биомассы стафилококков регистрировали и при более низких концентрациях макроцидина А.

Аналогичная закономерность выявлена при изучении динамики роста *S. aureus* в присутствии макроцидина Z (Рисунок 2). Концентрация соединения Z 256 мг/л полностью подавляла рост эталонных штаммов стафилококков.

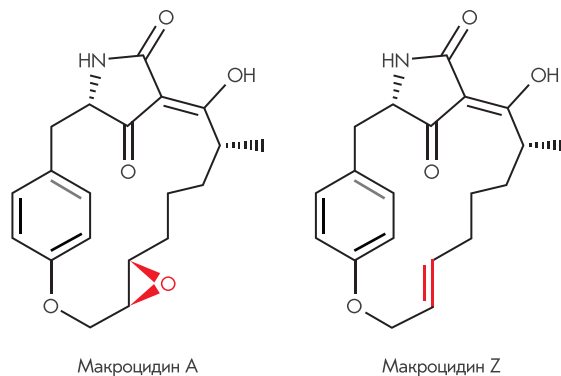
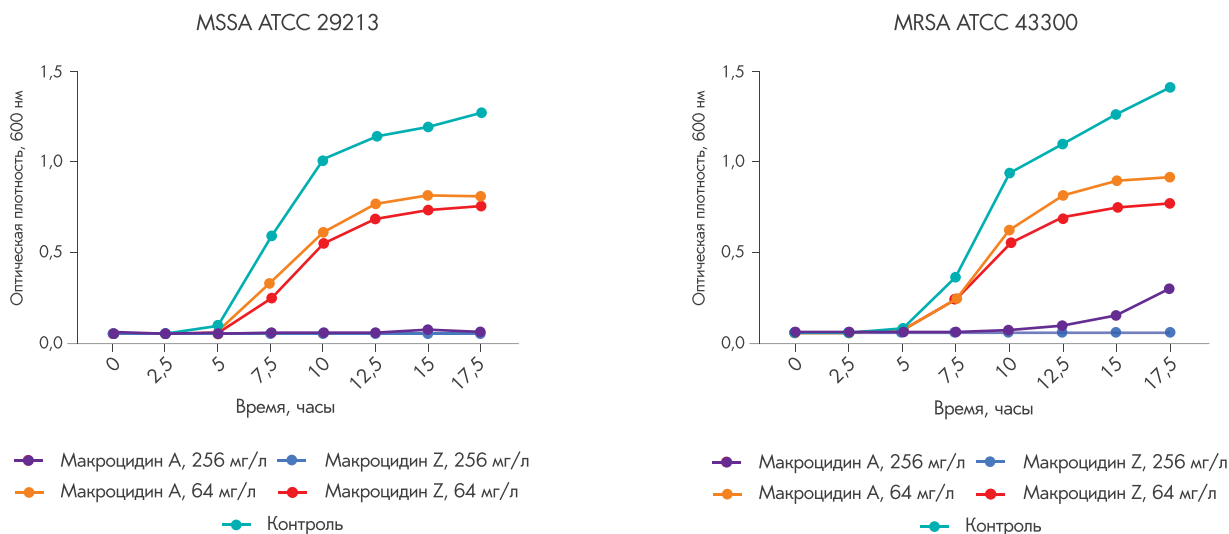


Рисунок 1. Структура тестируемых природных соединений



**Рисунок 2.** Динамика роста *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) в присутствии различных концентраций макроцидинов

**Таблица 1.** Показатели МПК тестируемых макроцидинов в отношении стафилококков, мг/л

Вид	МПК <sub>50/90</sub>	
	Макроцидин А	Макроцидин Z
<i>S. aureus</i> (n = 60)	> 256 / > 256	256 / 256
<i>S. epidermidis</i> (n = 60)	256 / > 256	128 / 128

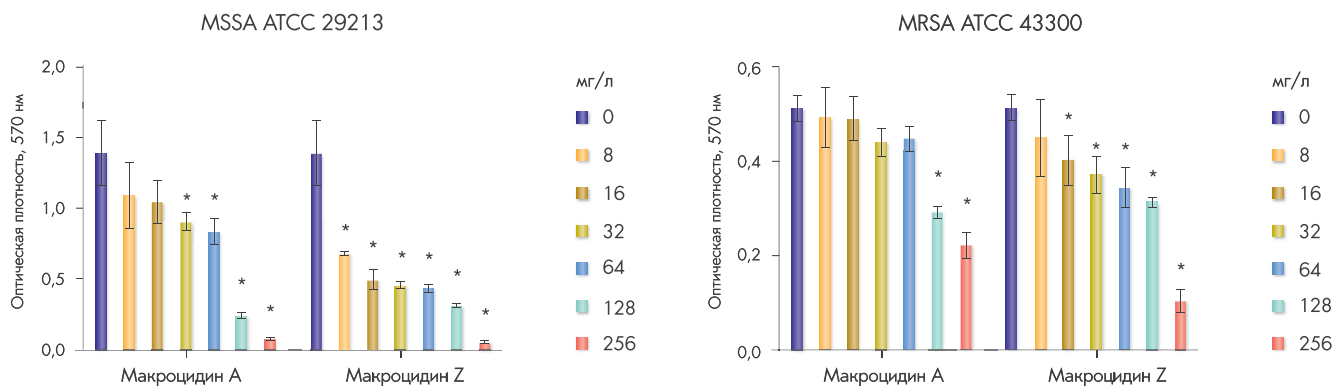
В дальнейшем были определены МПК макроцидинов в отношении 120 клинических штаммов стафилококков (Таблица 1).

Значения МПК<sub>50/90</sub> макроцидина А в отношении *S. aureus* были выше тестовых концентраций и превышали 256 мг/л. Для макроцидина Z значения МПК<sub>50/90</sub> составили 256/256 мг/л. Таким образом, показано, что макроцидин Z характеризуется более выраженными антибактериальными свойствами в отношении *S. aureus*, чем макроцидин А.

В отношении штаммов *S. epidermidis* макроцидин А демонстрировал эффективность 50%, однако МПК<sub>90</sub> была выше тестовых концентраций для данного соединения. Отмечено, что макроцидин Z был более активен в отношении культур *S. epidermidis*, чем против *S. aureus*, и значения МПК<sub>50/90</sub> составили 128/128 мг/л.

Сравнительный анализ восприимчивости метициллиночувствительных и метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MSSA n = 30 и MRSA n = 30) не выявил различий в показателях МПК<sub>50/90</sub> макроцидинов, что указывает на чувствительность *S. aureus* к тестируемым соединениям вне зависимости от их антибиотикоуязвимости. Аналогичные данные получены при сравнении чувствительности к макроцидинам А и Z штаммов MSSE (n = 30) и MRSE (n = 30).

Установлено выраженное ингибирующее действие тестируемых макроцидинов на биопленкообразование *S. aureus*, более выраженное у макроцидина Z (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Ингибирование биопленкообразования эталонных штаммов стафилококков  
\* p < 0,05

Таблица 2. Показатели влияния тестируемых макроцидинов в отношении биопленок *S. aureus*, мг/л

Показатель	Макроцидин А		Макроцидин Z	
	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)
BPC <sub>50/90</sub>	32/128	256/256	16/64	64/128
MBEC <sub>50/90</sub>	> 256/> 256	> 256/> 256	> 256/> 256	> 256/> 256

BPC – концентрация предотвращения образования биопленки (biofilm prevention concentration); MBEC – минимальная концентрация эрадикации биопленки (minimum biofilm eradication concentration).

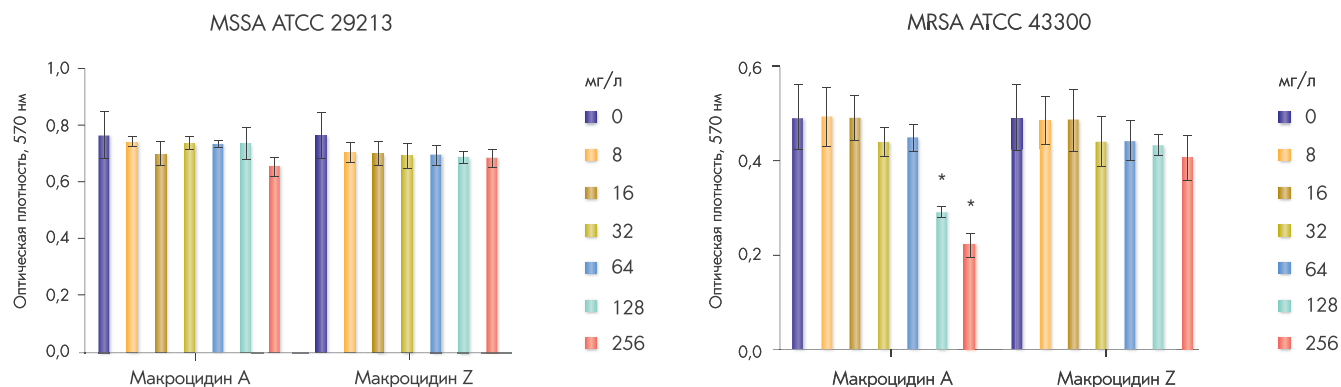


Рисунок 4. Снижение биомассы биопленок эталонных штаммов стафилококков

\*  $p < 0,05$

Макроцидин Z даже в минимальных тестируемых концентрациях (8 мг/л) статистически значимо ингибировал нарастание биомассы биопленки метициллиночувствительного штамма *S. aureus* в сравнении с контролем. В отношении MRSA регистрировали активность в концентрациях выше 16 мг/л. В свою очередь макроцидин А демонстрировал эффективное действие в концентрациях от 32 мг/л в отношении биопленкообразования MSSA и от 128 мг/л против MRSA. Таким образом, установлены различия в действии макроцидинов на биопленки стафилококков в зависимости от антибиотико-чувствительности штамма.

В отношении биопленкообразования клинических изолятов *S. aureus* макроцидин Z также был более активен, чем макроцидин А (Таблица 2). Установлено, что показатель предупреждения образования биопленки составил 64 мг/л для 90% штаммов, в то время как для макроцидина А данный показатель был в 2 раза выше.

Кроме того, определены различия в чувствительности к макроцидинам у штаммов MSSA и MRSA. Так, у метициллиночувствительных штаммов биопленкообразование снижалось при концентрациях тестируемых соединений в 2–8 раз ниже, чем у метициллинорезистентных.

Установлено, что в тестируемых концентрациях (8–256 мг/л) макроцидины не оказывали деструктивного влияния на сформированные суточные биопленки клинических штаммов стафилококков, независимо от профиля их антибиотико-чувствительности (Таблица 2). Однако отмечено, что макроцидин А в концентрации 128 мг/л и выше вызывал разрушение матрикса сфор-

мированной пленки эталонным штаммом MRSA, что приводило к снижению ее биомассы относительно контроля (Рисунок 4).

## Обсуждение

Несмотря на ограниченное количество научных работ, описывающих биологическую активность макроцидинов и их аналогов, в ряде исследований продемонстрированы антибактериальные свойства данных соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Matio Kemkuignou B. и соавт. синтезировали производные макроцидинов А и Z и показали, что они в различной степени обладают антимикробной активностью против *S. aureus* SH1000, *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, а некоторыми деструктивным действием на биопленки *S. aureus* в диапазоне концентраций 8–62 мг/л [7]. В работе Treiber L. и соавт. показано, что макроцидины и их структурные аналоги макрооксазолы оказывали антибактериальное действие против эталонного штамма *S. aureus* DSM 1104, а также против других бактерий, в том числе грамотрицательных. В этом же исследовании показано, что макроцидины А и Z проявляли антибиопленочные свойства – ингибировали биопленкообразование и снижали биомассу сформированной биопленки *S. aureus* DSM 1104 в концентрациях 15–250 мг/л [8].

Нами установлено, что макроцидин Z превосходит макроцидин А по антистафилококковой активности. Также мы продемонстрировали, что штаммы коагулазонегативных стафилококков являются более чувствитель-

ными к исследуемым веществам, чем изоляты *S. aureus*. Такие различия в чувствительности, по-видимому, связаны с принципиальными различиями в строении клеточной стенки данных видов [11], компоненты которой могут играть ключевую роль во взаимодействии макроцидинов и бактерий. Кроме того, установлено, что восприимчивость к макроцидинам не зависит от антибиотико-профиля клинических штаммов.

Особый интерес представляет собой наличие ингибирующего эффекта макроцидинов на процесс биопленкообразования *S. aureus*. В предыдущих работах механизм действия этих природных тетрамовых кислот на формирование бактериальных биопленок не изучался. Однако в рамках исследования механизмов действия макроцидинов на растения Hubbard M. и соавт. показали, что в растворах макроцидины способны связывать железо и магний, что может объяснять их влияние на процесс фотосинтеза [12]. Известно, что ионы железа играют важную роль в процессе формирования бактериальных биопленок [13, 14] и многие природные и синтетические сидерофоры проявляют антибиопленочную активность за счет снижения концентрации этих элементов в среде. Данный механизм показан для майпомидина А, выделенного из культур актиномицетов, в отношении биопленок грамотрицательных бактерий [15] и десферриоксиамина Е в отношении биопленок *Mycobacterium* spp. [16]. В выполненном нами исследовании особый интерес представляет собой наличие ингибирующего эффекта на процесс биопленкообразования *S. aureus*, при отсутствии установленных МПК макроцидина А, что может быть связано с хелатированием железа макроцидинами, а также с нарушением процесса бактериальной адгезии за счет возмож-

ного взаимодействия макроцидина А с адгезивными комплексами на поверхности бактериальной клетки и биопленкоассоциированными белками, включая сортазу А.

В то же время установлено, что полученные нами макроцидины не оказывали деструктивного действия на зрелые суточные биопленки, сформированные клиническими культурами *S. aureus*. Однако следует отметить, что макроцидин А был активен в отношении сформированных биопленок эталонного штамма MRSA ATCC 43300 в концентрациях от 128 мг/л.

Многие из метаболитов грибов, для которых показана антибактериальная и антибиопленочная активности, являются микотоксинами (например, эквисетин, зеараленон, диметил-глиотоксин и др.), поэтому разработка новых антимикробных препаратов на их основе маловероятна [17]. В отличие от них, как показано ранее нами [7–9], макроцидины практически не проявляют токсичности в отношении насекомых, простейших и культур клеток человека, поэтому могут рассматриваться как перспективные базовые структуры для создания новых антимикробных агентов.

Таким образом, макроцидины А и Z являются перспективными соединениями для дальнейшего изучения спектра и выраженности их антибактериальной активности. По результатам выполненных экспериментов показано, что макроцидины А и Z значительно влияли на рост стафилококков, оказывая ингибирующее действие. Наличие возможности подавлять биопленкообразование в низких концентрациях также представляет интерес, особенно перспектива применения макроцидинов в качестве антибактериальных и антиадгезивных соединений.

## Литература

1. Muteeb G., Rehman M.T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023;16(11):1615. DOI: 10.3390/ph16111615
2. Rasquel-Oliveira F.S., Ribeiro J.M., Martelossi-Cebinelli G., Costa F.B., Nakazato G., Casagrande R., et al. *Staphylococcus aureus* in inflammation and pain: update on pathologic mechanisms. *Pathogens*. 2025;14(2):185. DOI: 10.3390/pathogens14020185
3. Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetzky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N., et al. Twelve-year dynamics of leading pathogens spectrum causing orthopedic infections from 2011 to 2022: a retrospective study. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2024;30(1):66-75. Russian. (Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н. и соавт. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66-75.) DOI: 10.17816/2311-2905-16720
4. Schilcher K., Horswill A.R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(3):e00026-19. DOI: 10.1128/MMBR.00026-19
5. Arai M., Niikawa H., Kobayashi M. Marine-derived fungal sesterterpenes, ophiobolins, inhibit biofilm formation of *Mycobacterium* species. *J Nat Med*. 2013;67(2):271-275. DOI: 10.1007/s11418-012-0676-5
6. Roscetto E., Masi M., Esposito M., Di Lecce R., Delicato A., Maddau L., et al. Anti-biofilm activity of the fungal phytotoxin sphaeropsidin A against clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Toxins* (Basel). 2020;12(7):444. DOI: 10.3390/toxins12070444
7. Matio Kemkuignou B., Treiber L., Zeng H., Schrey H., Schobert R., Stadler M. Macrooxazoles A-D, new

- 2,5-disubstituted oxazole-4-carboxylic acid derivatives from the plant pathogenic fungus *Phoma macrostoma*. *Molecules*. 2020;25(23):5497. DOI: 10.3390/molecules25235497
8. Treiber L., Pezolt C., Zeng H., Schrey H., Jungwirth S., Shekhar A., et al. Dual agents: fungal macrocidins and synthetic analogues with herbicidal and antibiofilm activities. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1022. DOI: 10.3390/antibiotics10081022
  9. Lukina E., Gomzhina M., Dalinova A., Dubovik V., Gordina E., Bozhkova S., et al. Reappraisal of *Didymella macrostoma* causing white tip disease of Canada thistle as a new species, *Didymella baileyae*, sp. nov., and bioactivity of its major metabolites. *Mycologia*. 2024;116(6):877-902. DOI: 10.1080/00275514.2024.2367470
  10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 14.0, 2024. Available at: [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Accessed March 2025.
  11. Foster T.J. Surface proteins of *Staphylococcus epidermidis*. *Front Microbiol*. 2020;11:1829. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01829
  12. Hubbard M., Taylor W.G., Bailey K.L., Hynes R.K. The dominant modes of action of macrocidins, bioherbicidal metabolites of *Phoma macrostoma*, differ between susceptible plant species. *Environ Exp Bot*. 2016;132(2016):80-91. DOI: 10.1016/j.envexpbot.2016.08.009
  13. Johnson M., Cockayne A., Williams P.H., Morrissey J.A. Iron-responsive regulation of biofilm formation in *Staphylococcus aureus* involves Fur-dependent and Fur-independent mechanisms. *J Bacteriol*. 2005;187:23. DOI: 10.1128/jb.187.23.8211-8215.2005
  14. Oliveira F., França Â., Cerca N. *Staphylococcus epidermidis* is largely dependent on iron availability to form biofilms. *Intern J Med Microbiol*. 2005;307(8):552-563. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.08.009
  15. Zhang J., Liang X., Zhang S., Song Z., Wang C., Xu Y. Maipomycin A, a novel natural compound with promising anti-biofilm activity against gram-negative pathogenic bacteria. *Front Microbiol*. 2021;11:598024. DOI: 10.3389/fmicb.2020.598024
  16. Ishida S., Arai M., Niikawa H., Kobayashi M. Inhibitory effect of cyclic trihydroxamate siderophore, desferrioxamine E, on the biofilm formation of *Mycobacterium* species. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(6):917-920. DOI: 10.1248/bpb.34.917
  17. Martínez-Rodríguez O.P., García-Contreras R., Aguayo-Ortiz R., Figueroa M. Antimicrobial and antibiofilm activity of fungal metabolites on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) mediated by SarA and AgrA. *Biofouling*. 2023;39(8):830-837. DOI: 10.1080/08927014.2023.2276926