

ВЛИЯНИЕ ЛИПИДНОГО МАТРИКСА ТВЕРДЫХ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ С АНТИБИОТИКАМИ НА ИХ АНТИБИОПЛЕНОЧНУЮ АКТИВНОСТЬ

М.А. Смирнова, А.П. Каплун, А.Б. Пшеничникова

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, Россия

Возбудители туберкулеза, бактерии *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к противотуберкулезным препаратам, все чаще выявляются у больных в составе биопленок, что требует разработки новых подходов к конструированию антибактериальных препаратов. Одним из таких подходов является включение антибиотиков в состав липидных наночастиц в качестве средств доставки в биопленки. Это позволяет повысить стабильность и биодоступность мало растворимых лекарств, таких как рифампицин и рифабутин, а также снизить токсичность лекарств за счет адресной доставки к органам-мишеням. Среди липидных наносистем доставки твердые липидные наночастицы (ТЛН) показали более высокую эффективность по сравнению со свободными антибиотиками. Однако механизмы взаимодействия ТЛН с бактериальными биопленками изучены недостаточно. Целью настоящей работы было исследование влияния липидной матрицы на антибиопленочную активность ТЛН, содержащих антибиотики рифампицин (РМ), рифабутин (РБ) и метронидазол (МЗ) (активен против анаэробных бактерий и простейших).

ТЛН получали методом инъекции, позволяющим не использовать детергенты, состав компонентов подбирали таким образом, чтобы размер наночастиц не превышал 500 нм [1]. Размер полученных наночастиц и значения дзета-потенциала анализировали методом динамического светорассеяния, а морфологию – методом трансмиссионной электронной микроскопии. В качестве липидной матрицы использовали холестерин, пальмитиновую кислоту и бетулин. Холестериновые ТЛН имели размер 200-280 нм и форму сферическую и несферическую, с пальмитиновой кислотой – 450-650 нм сферической формы, бетулиновые – 250-280 нм игольчатой формы. Дзета-потенциал ТЛН составил в среднем -26, -23 и -25 мВ соответственно.

Для изучения действия полученных наночастиц на бактериальные биопленки были выбраны облигатные метилотрофные бактерии *Methylophilus quaylei* МТ (ВКМ В-2338), условия и количественные характеристики биопленочного роста которых хорошо изучены [2]. Кроме этого, мало растворимые в воде антибиотики в качестве контроля добавляли в виде метанольных растворов. Биопленки получали 24 ч стационарным способом на полипропиленовых купонах, ростовые параметры определяли по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ) после механической десорбции, а также методом световой микроскопии после окрашивания купонов кристаллическим фиолетовым. Антибиотики в составе ТЛН или в растворах в метаноле добавляли в среду культивирования в концентрации 15 мкг/мл одновременно с инокулятом.

ТЛН, полученные со всеми липидными матрицами, не загруженные антибиотиками, антибиопленочного действия не проявили. Хотя на микрофотографиях наблюдалось увеличение пористости биопленок. Наибольшим ингибирующим действием на биопленочный рост обладали ТЛН с пальмитиновой кислотой, содержащие антибиотики рифампицин и рифабутин, несмотря на достаточно большие размеры. Выживаемость в биопленках по сравнению с ненагруженными ТЛН составила для наночастиц с этими антибиотиками меньше 0,1%, а для МЗ – выше 50%. Для всех липидных матриц антибиопленочный эффект антибиотиков в составе наночастиц выше, чем антибиотиков, добавленных в метанольных растворах (выживаемость в присутствии РБ и РМ 9-10%). Это может быть связано с увеличением проницаемости биопленок для антибиотиков в составе наночастиц.

Литература

1. Каплун А.П., Пахарькова Н.И., Поручикова Л.А. и др. Сферические аморфные наночастицы, загруженные противотуберкулезной субстанцией рифабутином // Вестник МИТХТ. 2010. Т. 5. № 2. С. 73–75.
2. Mohamed A.M.H.A., Shevlyagina N.V., Zhukhovitsky V.G. et al. Sodium oleate increases ampicillin sensitivity in *Methylophilus quaylei* biofilms on Teflon and polypropylene // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2019. Vol. 20. № 3. P. 261–270.