

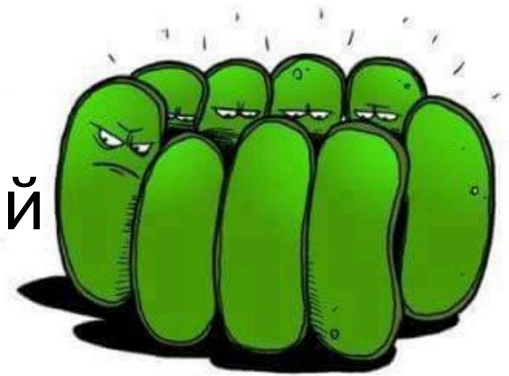
**Влияние цитостатических  
противоопухолевых препаратов  
на антибиотикорезистентность  
условно-патогенных бактерий  
микрофлоры кишечника в  
эксперименте**

**Подготовила: студентка  
3 курса 1 группы  
медико-профилактического  
факультета  
Дыльдина А. О.**

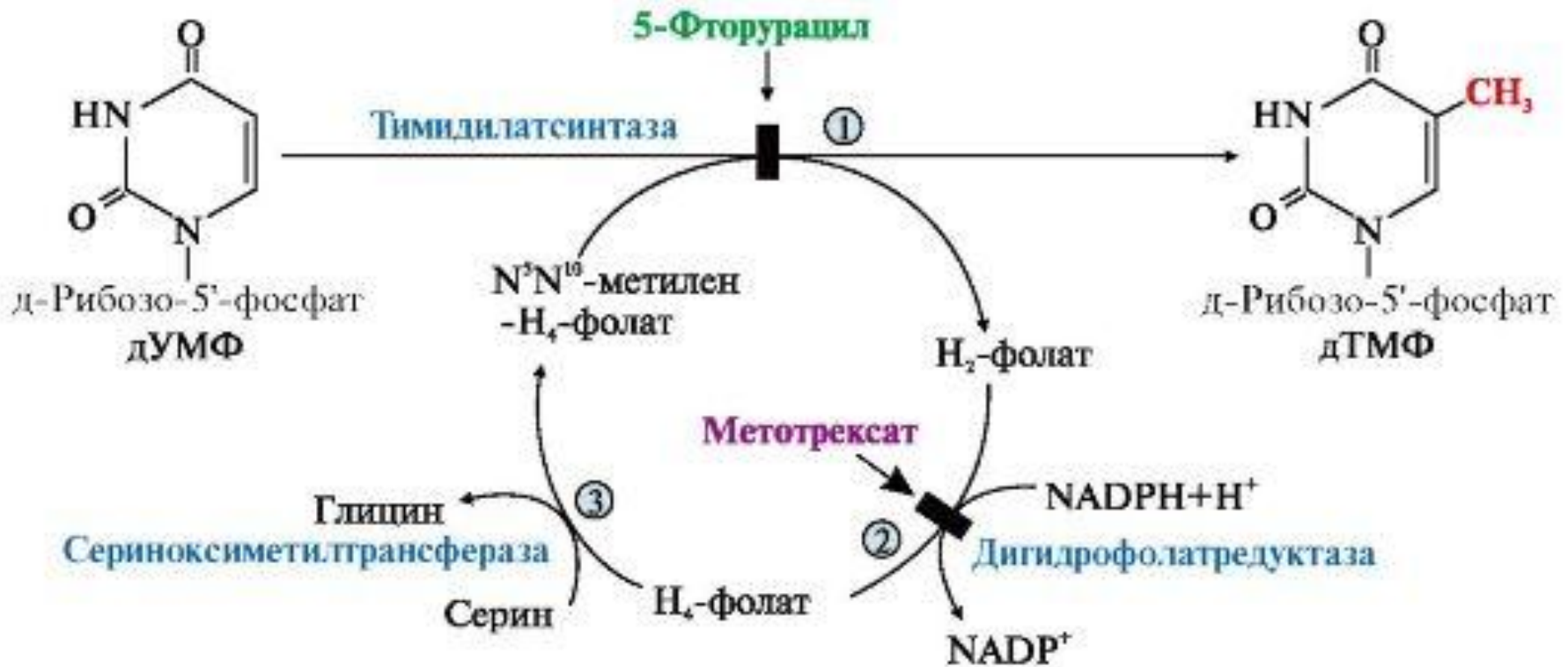
**Рязань, 2018**

**Цитостатические препараты** — группа противоопухолевых препаратов, которые нарушают процессы роста, развития и механизмы деления всех клеток организма, включая злокачественные, тем самым инициируя апоптоз. При этом поражаются преимущественно клетки, обладающие высоким митотическим индексом, либо клетки, биохимические процессы которых подвергаются дестабилизации цитостатиком в наибольшей степени.

В соответствии с рассмотренными обстоятельствами, **актуальным** является исследование, позволяющее установить характер эффектов цитостатиков в отношении условно-патогенных бактерий микрофлоры организма в контексте возникновения инфекционных осложнений и микробиологических нарушений при применении данных препаратов.



# Механизм действия метотрексата



**Культивирование производилось на МПБ**

**Штаммы: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* 119.**





# Результаты: *S. aureus* ATCC 25923

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *S. aureus* ATCC 25923, подвергнутого воздействию метотрексата<sup>2</sup>

С <sub>МТ</sub> , мг/л	Бензил-пенициллин	Оксациллин	Меропенем <sup>1</sup>	Гентамицин <sup>1</sup>	Линезолид <sup>1</sup>	Ципрофлоксацин	Эритромицин	Рокситромицин	Линкомицин	Ванкомицин	Фузидин	Рифампицин
1	-	-	-	↑	↑*	↑	↑	↓	↑	↓*	-	-
10	↑*	-	↑	↑*	↑	↓*	↑	↓*	-	↓*	-	↑*
100	↑*	-	↑	↑*	↑*	↓*	↑	↓	-	↓*	-	↑
500	↑	-	↑	↑*	↑*	↓*	↑	↓	-	-	↑	↑

Примечания к таблицам 5 - 9: С<sub>МТ</sub> – концентрация метотрексата в питательной среде;

<sup>1</sup> – случаи повышения выраженности изменений чувствительности УПБ к АБП при возрастании концентраций МТ в среде культивирования;

<sup>2</sup> – таблицы составлены по объединённым данным диско-диффузионного метода и метода серийных разведений;

↑ - повышение чувствительности, ↓ - снижение чувствительности;

\* - статистически достоверные различия с контролем,  $p < 0,05$

# Результаты: *E. faecalis* ATCC 29212

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *E. faecalis* ATCC 29212, подвергнутого воздействию метотрексата<sup>2</sup>

СМГ, МГ/л	Бензилпенициллин	Ампициллин	Гентамицин	Стрептомицин	Линезолид	Ципрофлоксацин	Ванкомицин	Рифампицин	Доксициклин	Фурадонин	Эритромицин
1	←*	—	—	←	←*	←	←*	←*	←	←*	—
10	←	↑	↑	↑	↑	↑	↑*	←	↑	↑	↑
100	←	—	←*	←	—	←	←*	←	—	—	↑
500	←	↑	←	←	↑	↑	↑*	↑	←	↑	↑*

# Результаты: E.coli ATCC 25922

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *E. coli* ATCC 25922, подвергшейся воздействию метотрексата<sup>2</sup>

СМТ, мг/л	Ампициллин	Цефтриаксон <sup>1</sup>	Цефтазидим	Меропенем	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Полимиксин	Линкомицин	Тетрациклин	Фурадонин
1	—	↑*	—	←	←	—	—	—	←	—	—
10	—	↑*	—	←*	←*	—	←*	—	—	—	—
100	—	↑*	—	—	—	—	—	—	→	←	—
500	←*	↑*	—	←	—	—	—	—	←	←	—



# Результаты: *P.aeruginosa* ATCC 27853

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *P. aeruginosa* ATCC 27853, подвергшейся воздействию метотрексата<sup>2</sup>

С <sub>МТ</sub> , мг/л	Цефтазидим	Цефепим	Азтреонам	Меропенем	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Карбенициллин	Полимиксин	Тетрациклин
1	↑	-	↑	↑	-	-	↑	↑	-	↑*
10	↑	-	-	↓*	-	-	↓	↑	-	↓*
100	↓	↓*	↓	↓*	-	↑	↓	↑	-	↑*
500	↑	-	↑	↓	-	-	↑*	↑	-	↑

# Результаты: *K. pneumoniae* 119

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *K. pneumoniae* 119, подвергшейся воздействию метотрексата<sup>2</sup>

СМТ, мг/л	Ампициллин	Меропенем	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Полимикин	Тетрациклин	Фурадонин	Линкомицин
1	-	-	↑	↓	↓	↓*	↑	↓	↓	↑	↑
10	-	-	↑	↓	-	↓*	↑	-	-	-	-
100	-	-	↑	↓*	-	↓*	↑	↓	↓*	-	-
500	-	↑	-	↓	-	↓*	↑	↑*	↓*	↑	↓

Среди изменений антибиотикорезистентности преобладают ненаследуемые. Как в случае наследуемых, так и ненаследуемых изменений преобладает снижение чувствительности.

Анализ результатов оценки влияния метотрексата на чувствительность условно-патогенных бактерий к антибактериальным препаратам

Штаммы условно-патогенных бактерий	Общее число препаратов, чувствительность к которым достоверно изменялась <sup>3</sup>	Снижение <sup>3</sup>	Повышение <sup>3</sup>	Разнонаправленные эффекты при действии разных концентраций <sup>3</sup>	Число препаратов, изменение чувствительности к которым являются наследуемыми <sup>3</sup>	Число препаратов, изменение чувствительности к которым являются односторонними на всём диапазоне концентраций метотрексата (включая тенденции)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	7	3	4	-	3	7
<i>E. coli</i> ATCC 25922	5	4	1	-	3	1
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	7	5	1	1	1	2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	2	1	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i> 119	4	3	1	-	2	3

<sup>3</sup> – учтены только статистически достоверные изменения чувствительности

# Специфичность воздействия метотрексата на примере *K. pneumoniae* 119

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *K. pneumoniae* 119, подвергшейся воздействию метотрексата<sup>2</sup>

СМТ, мг/л	Ампициллин	Меропенем	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Полимиксин	Тетрациклин	Фурадонин	Линкомицин
1	-	-	↑	↓	↓	↓*	↑	↓	↓	↑	↑
10	-	-	↑	↓	-	↓*	↑	-	-	-	-
100	-	-	↑	↓*	-	↓*	↑	↓	↓*	-	-
500	-	↑	-	↓	-	↓*	↑	↑*	↓*	↑	↓



# Специфичность воздействия метотрексата на примере *E.coli* ATCC 25922

Изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *E. coli* ATCC 25922, подвергшейся воздействию метотрексата<sup>2</sup>

СМТ, мг/л	Ампициллин	Цефтриаксон <sup>1</sup>	Цефтазидим	Меропенем	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Полимиксин	Линкомицин	Тетрациклин	Фурадонин
1	—	→*	—	←	←	—	—	—	←	—	—
10	—	→*	—	←*	←*	—	←*	—	—	—	—
100	—	→*	—	—	—	—	—	—	→	←	—
500	←*	→*	—	←	—	—	—	—	←	←	—



## Предполагаемые причины, обуславливающие полученные результаты:

- Специфичность действия метотрексата (на примере *K.pneumoniae*, *E.coli*);
- Мутагенные эффекты (элиминация плазмид лекарственной устойчивости);
- Прямое или косвенное влияние взятого для исследования препарата на процессы обмена генетическим материалом между бактериями.

## Вывод:

Таким образом, цитостатики являются самостоятельными факторами, способными вызывать нарушения состояния микрофлоры организма, а также изменения антибиотикорезистентности её отдельных представителей. Характер воздействия рассматриваемого препарата, по-видимому, является комплексным и может реализовываться как путём прямого воздействия на клетки микроорганизмов, так и опосредованно через микроэкологические взаимоотношения.

# Спасибо за внимание!

