

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Исследование антибактериального действия гексабромоплатината винилтрифенилфосфония

Шлепотина Н.М.^{1✉}, Колесников О.Л.¹, Шишкова Ю.С.¹, Колбина Е.В.¹, Пешикова М.В.¹, Каменева А.С.¹, Логинова Ю.В.¹, Зыкова А.Р.², Шарутина О.К.², Шарутин В.В.²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

Аннотация

Введение. Одним из биологических эффектов комплексов платины является антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Так, известно, что некоторые соединения платины способны ингибировать синтез ДНК, РНК и белка в бактериальных клетках кишечной палочки.

Цель — изучить антибактериальное действие гексабромоплатината винилтрифенилфосфония (ГВ) в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка с установлением минимальной подавляющей концентрации.

Материалы и методы. Антибактериальный эффект ГВ был изучен путём количественного учёта выросших колоний *Escherichia coli* штамм ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* штамм ATCC 6538 на плотной питательной среде в опыте (взвесь микроорганизмов, раствор исследуемого вещества) и контроле (взвесь микроорганизмов). Достоверность полученных результатов была оценена с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты. Минимальная подавляющая концентрация раствора ГВ в отношении *E. coli* штамм ATCC 25922 составила 14,0625 мкг/мл, в отношении *S. aureus* штамм ATCC 6538 — 225 мкг/мл.

Заключение. ГВ проявляет антибактериальный эффект в большей степени по отношению к *E. coli*, чем к *S. aureus* — установленная для кишечной палочки минимальная подавляющая концентрация ГВ (14,0625 мкг/мл, 11,17 мкМ) оказалась сопоставимой с эффективными концентрациями противоопухолевых препаратов платины, поэтому проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием данной бактерии является перспективным.

Ключевые слова: гексабромоплатинат винилтрифенилфосфония, антибактериальное действие, кишечная палочка, золотистый стафилококк

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Колбина Е.В., Пешикова М.В., Каменева А.С., Логинова Ю.В., Зыкова А.Р., Шарутина О.К., Шарутин В.В. Исследование антибактериального действия гексабромоплатината винилтрифенилфосфония. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):336–342.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Assessment of antibacterial activity of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate

Nina M. Shlepotina^{1✉}, Oleg L. Kolesnikov¹, Yulia S. Shishkova¹, Ekaterina V. Kolbina¹, Margarita V. Peshikova¹, Anastasiya S. Kameneva¹, Yulia V. Loginova¹, Alena R. Zykova², Olga K. Sharutina², Vladimir V. Sharutin²

¹South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Abstract

Introduction. One of the biological effects of platinum compounds is antibacterial action against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Thus, some platinum compounds may inhibit the synthesis of DNA, RNA and proteins in *Escherichia coli* cells.

Aim — to study the antibacterial effect of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate (VH) against *E. coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria.

Materials and methods. The antibacterial effect of VH was studied by the quantitation of the grown colonies of *E. coli* strain ATCC 25922 and *S. aureus* strain ATCC 6538 on a nutrient medium in test (suspension of microorganisms, solution of the test substance) and control (suspension of microorganisms). The significance of differences between the outcomes in test and control groups was estimated by two-sided Fisher's exact test.

Results. The minimum inhibitory concentration of VH solution for *E. coli* strain ATCC 25922 was 14,0625 µg/ml, for *S. aureus* strain ATCC 6538 — 225 µg/ml.

Conclusion. VH exhibits a more pronounced antibacterial effect against *E. coli* compared to *S. aureus* — the minimum inhibitory concentration of VH observed for *E. coli* (14,0625 µg/ml, 11,17 µM) is comparable to the effective concentrations of platinum antitumor compounds — therefore, further studies with this bacterium, including *in vivo* studies, are promising.

Keywords: *vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate, antibacterial effect, Escherichia coli, Staphylococcus aureus*

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., Kolbina E.V., Peshikova M.V., Kameneva A.S., Loginova Yu.V., Zykova A.R., Sharutina O.K., Sharutin V.V. Assessment of antibacterial activity of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):336–342.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Введение

Бактерии в процессе своего существования и взаимодействия с условиями окружающей среды смогли приобрести устойчивость к многим антибактериальным средствам. При этом наряду с устойчивостью к антибиотикам [1] описана также резистентность к дезинфектантам [2] и антисептикам [3] — даже несмотря на то, что действие дезинфектантов и антисептиков описывается как неизбирательное, зависит от структуры химического соединения и обычно имеет несколько точек приложения. К подобным механизмам можно отнести повреждение клеточной стенки и цитоплазмы прокариотической клетки; нарушение синтеза белка; взаимодействие с жизненно важными для клетки ферментами; разрушение рибосом и так далее [4]. Поскольку соединения с антибактериальными свойствами применяются в медицинской практике почти повсеместно, проблема устойчивости штаммов бактерий приобретает широкие масштабы. В частности, это касается хирургических специальностей (кардиохирургия, онкология, травматология и ортопедия, гинекология и так далее), где необходимо предотвратить развитие инфекций в области хирургического вмешательства, а также лечить уже развившийся гнойно-воспалительный процесс [5–9]. Таким образом, врачу важно знать не только анатомические особенности конкретной области, но и особенности микробиоценоза этой области,

спектр чувствительности населяющих ее микроорганизмов, а также владеть необходимым арсеналом эффективных антибактериальных средств для возможности реализации комплексного подхода к терапии [10–13]. Именно для этого следует постоянно пополнять реестр уже имеющихся антибактериальных препаратов новыми, которые можно было бы применить в случае имеющейся резистентности причинной флоры.

Одними из таких перспективных соединений являются комплексы платины. Среди биологических эффектов соединений платины хорошо известно противоопухолевое действие. Тем не менее, внимание исследователей уже достаточно давно сосредоточено и на изучении антибактериальной активности комплексов платины, в частности, в отношении кишечной палочки [14, 15]. Также было изучено влияние соединений платины на другие микроорганизмы. Например, в работе К. Жоусе и соавт. показано, что цисплатин обладает широким спектром действия в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибковой флоры [16]. Еще в исследовании В. Rosenberg и соавт. было обнаружено, что воздействие платины более эффективно подавляет процессы деления грамотрицательных палочек (*Escherichia coli*), чем грамположительных палочек и кокков [17]. М.У. Vaidya и соавт. определили наличие антибактериальных свойств у ионов металлов, в том чис-

ле у платины, в отношении *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Антибактериальное действие платины было выявлено как в отношении планктонных бактерий, так и в отношении бактерий, формирующих биопленки [18]. В другой работе было обнаружено наличие антибактериальной активности у триазиновых комплексов платины (IV) в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка [19].

Стоит отметить, что большинство описанных исследований по теме изучения биологической активности комплексов платины представлены на примерах молекулярных соединений. Подобные исследования для ионных комплексов платины описаны в меньшей степени, хотя эти вещества также являются перспективными в отношении обнаружения биологической активности. Так, гексахлороплатинаты (IV) бипиридиния и бензимидазолия продемонстрировали противоопухолевое действие *in vitro* на двух клеточных линиях [20]. Гексабромоплатинаты являются малоизученными соединениями, и сведения об их биологической активности в литературе отсутствуют.

Таким образом, представляется актуальным изучить антибактериальное действие нового ионного соединения платины — гексабромоплатината винилтрифенилфосфония (ГВ), начав исследования на *E. coli* и *Staphylococcus aureus*.

Цель исследования: изучить антибактериальное действие ГВ в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка с установлением минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Материалы и методы

ГВ получили взаимодействием гексабромоплатината калия с бромидом винилтрифенилфосфония в ацетонитриле. Синтез и особенности строения представлены в работе А.Р. Зыковой и соавт. [21]. Тест-микроорганизмы *E. coli* штамм АТСС 25922 и *S. aureus* штамм АТСС 6538, используемые в данном исследовании, получили из государственной коллекции патогенных микроорганизмов Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Для определения антимикробного действия использовали взвесь суточной культуры тест-штамма *E. coli* в 0,9% растворе хлорида натрия с содержанием КОЕ $0,93 \times 10^5$ в 1 мл. Аналогичная взвесь, приготовленная из тест-штамма *S. aureus*, имела такие же показатели оптической плотности при измерении на денситометре, как и взвесь из тест-штамма кишечной палочки. Также непосредственно перед исследованием приготовили раствор ГВ в 0,9% растворе NaCl в концентрации 500 мкг/мл, из которого были приготовлены последующие двукратные разведения: 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,8125 мкг/мл. Для исключения контаминации раствора изучаемого вещества провели его стерилизацию через

фильтрационную насадку с диаметром пор 0,2 мкм. В опытные пробирки вносили по 0,2 мл взвеси микроорганизмов и по 1,8 мл раствора ГВ в вышеуказанных концентрациях. Таким образом, рабочая концентрация ГВ в опытных пробирках составила 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 и 7,03125 мкг/мл соответственно. В контрольные пробирки внесли по 0,2 мл взвеси бактерий и по 1,8 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Следовательно, содержание микроорганизмов (КОЕ/мл) в каждой из пробирок снизилось на два порядка, до 10^3 . Затем пробирки поместили в термостат (37°C). Спустя 60 мин инкубации произвели высеиваемый опытных и контрольных пробирок в объеме 0,05 мл на чашки Петри с мясо-пептонным агаром (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, серия О1-К-194). Распределение материала по поверхности среды осуществляли с помощью шпателя Дригальского. Высевы из каждой пробирки проводили пятикратно. Через 24 ч инкубирования выполнили подсчет выросших колоний.

Для учёта результатов по каждому из штаммов бактерий сформировали по 8 групп: контрольная группа — чашки Петри с материалом из контрольной пробирки (группа 1), а также 7 опытных групп — чашки с материалом из опытных пробирок с раствором ГВ в концентрации 450 мкг/мл (группа 2), 225 мкг/мл (группа 3), 112,5 мкг/мл (группа 4), 56,25 мкг/мл (группа 5), 28,125 мкг/мл (группа 6); 14,0625 мкг/мл (группа 7) и 7,03125 мкг/мл (группа 8). По количеству колоний на чашках Петри вычислили содержание КОЕ/мл ($n \times 20$) в контрольных и опытных пробирках для *E. coli* и *S. aureus*. Для каждой группы определили медиану (Me). Достоверность различий между группами оценили с использованием двустороннего точного критерия Фишера, который был рассчитан с помощью программы, разработанной Dr. Naseeb A. Khan¹. Также вычислили индекс бактерицидности (ИБ) по следующей формуле:

$$\text{ИБ} = \frac{\text{контроль} - \text{опыт}}{\text{контроль}} \times 100\%.$$

Результаты

Рост колоний эталонного штамма *E. coli* отсутствовал на чашках в опытных группах 2–7 и присутствовал на чашках в группе 1 с контролем роста тест-культуры и на чашках опытной группы 8 (табл. 1). В отношении бактерий *E. coli* значимость различий исходов оказалась статистически достоверной при использовании раствора ГВ в концентрациях 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 и 7,03125 мкг/мл ($p = 0,004$, вероятность безошибоч-

¹ Биометрика.

URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/programm_stat.htm

Таблица 1. Влияние ГВ на рост *E. coli* (КОЕ × 10³/мл в контрольной и опытных пробирках, вычисленное по количеству колоний на плотной питательной среде)

Table 1. Effect of VH on the growth of *E. coli* (CFU × 10³/ml in control and test tubes, calculated from the number of colonies on nutrient medium)

Высев Seeding	Группа (концентрация раствора ГВ, мкг/мл) / Group (VH concentration, µg/ml)							
	1 (контроль) 1 (control)	2 (450)	3 (225)	4 (112,5)	5 (56,25)	6 (28,125)	7 (14,0625)	8 (7,03125)
1	0,62	0	0	0	0	0	0	0,02
2	1,14	0	0	0	0	0	0	0,02
3	1,32	0	0	0	0	0	0	0,06
4	1,22	0	0	0	0	0	0	0,04
5	0,88	0	0	0	0	0	0	0,02
Me	1,14	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0,02*
ИБ, % Bactericidal index, %	–	100	100	100	100	100	100	98,2

Примечание. **p* = 0,004 по сравнению с контролем.
Note. **p* = 0.004 compared to control.

ного суждения 99,6%). ИБ для изучаемого вещества в этих концентрациях при времени экспозиции 60 мин варьировал в пределах 98,2–100% (табл. 1). МПК в отношении эталонного штамма *E. coli* составила 14,0625 мкг/мл.

Рост колоний тест-штамма *S. aureus* отсутствовал на чашках в опытных группах 2 и 3, в остальных группах рост колоний наблюдался (табл. 2). Для эталонного штамма *S. aureus* статистически достоверная значимость различий результатов наблюдалась при использовании раствора изучаемого вещества в концентрациях 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 (*p* = 0,004, вероятность безошибочного суждения 99,6%) и 7,03125 мкг/мл (*p* = 0,02, вероятность безошибочного суждения 98%), где ИБ находился в диапазоне 38,5–100% (табл. 2). МПК для *S. aureus* штамм АТСС 6538 составила 225 мкг/мл.

Обсуждение

Известно, что соединения платины проявляют антибактериальное действие. Ранее антибактериальная активность в отношении бактерий *E. coli* была выявлена у других соединений платины — гексахлороплатинатных комплексов тетраорганиламония [22, 23]. Еще Н.Н. Kohl и соавт. показали, что некоторые соединения платины могут подавлять процессы синтеза ДНК, РНК и белка в бактериальных клетках *E. coli* [24].

В настоящем исследовании антибактериальный эффект в виде отсутствия роста колоний при взаимодействии между бактериями кишечной палочки и изучаемым веществом в большинстве концентраций, который развивался в течение относительно короткого времени (60 мин), позволяет предположить, что ГВ в соответствующих концентрациях может влиять

Таблица 2. Влияние ГВ на рост *S. aureus* (КОЕ × 10³/мл в контрольной и опытных пробирках, вычисленное по количеству колоний на плотной питательной среде)

Table 2. Effect of VH on the growth of *S. aureus* (CFU × 10³/ml in control and test tubes, calculated from the number of colonies on nutrient medium)

Высев Seeding	Группа (концентрация раствора ГВ, мкг/мл) / Group (VH concentration, µg/ml)							
	1 (контроль) 1 (control)	2 (450)	3 (225)	4 (112,5)	5 (56,25)	6 (28,125)	7 (14,0625)	8 (7,03125)
1	3,10	0,0	0,0	0,0	0,12	1,24	1,88	2,58
2	4,26	0,0	0,0	0,0	0,10	1,02	1,90	2,54
3	4,54	0,0	0,0	0,0	0,02	1,36	1,54	3,50
4	4,96	0,0	0,0	0,0	0,10	1,04	1,66	2,62
5	3,58	0,0	0,0	0,02	0,02	1,74	1,56	3,08
Me	4,26	0*	0*	0*	0,10*	1,24*	1,66*	2,62**
ИБ, % Bactericidal index, %	–	100	100	100	97,7	70,9	61,0	38,5

Примечание. **p* = 0,004, ***p* = 0,02 по сравнению с контролем.
Note. **p* = 0.004, ***p* = 0.02 compared to control.

на поверхностные структуры бактериальных клеток, такие как клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана. Выявленные МПК раствора ГВ в отношении *E. coli* штамм ATCC 25922 (14,0625 мкг/мл) и *S. aureus* штамм ATCC 6538 (225 мкг/мл) в целом оказались сопоставимы с эффективными концентрациями, найденными другими исследователями для подобных соединений [25]. Установление МПК для соединений платины является необходимым и целесообразным, поскольку известно, что препараты данной фармакологической группы применяются для терапии онкологических заболеваний и являются токсичными [26]. МПК раствора ГВ для *E. coli* — 14,0625 мкг/мл (11,17 мкМ) — близка к концентрациям, ингибирующим рост опухолевых клеток на 50% (IC_{50}) и выявленным *in vitro*, у известных противоопухолевых препаратов платины, таких как цисплатин ($IC_{50} = 8,74 \pm 1,37$ мкМ [27]; $IC_{50} = 11,0 \pm 4,6$ мкМ; $IC_{50} = 16,3 \pm 1,5$ мкМ [28]), карбоплатин ($IC_{50} = 19,95 \pm 2,03$ мкМ; $IC_{50} = 50,90 \pm 7,15$ мкМ [27]) и надаплатин ($IC_{50} = 14,91 \pm 0,91$ мкМ [27]). Очевидно, что антибактериальное действие ГВ в отношении *S. aureus* является менее выраженным, и столь высокая величина МПК в отношении этого штамма бактерий вряд ли является практически значимой для клинической медицины. Следовательно, проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием *E. coli* является целесообразным и перспективным.

Заключение

ГВ проявляет антибактериальный эффект в большей степени по отношению к *E. coli*, чем к *S. aureus*, — установленная для *E. coli* МПК ГВ (14,0625 мкг/мл, 11,17 мкМ) оказалась сопоставимой с эффективными концентрациями противоопухолевых препаратов платины. Представляется перспективным проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием данной бактерии. Также представляет научный интерес изучение механизма антибактериального действия ГВ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Землянюк О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018; 16(3): 4–17. <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>
2. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благодрава А.С., Воробьева О.Н., Алексеева И.Г., Яковлева Е.И. и др. Формирование устойчивости бактерий к четвертичным аммониевым соединениям в экспериментальных условиях. *Медицинский альманах*. 2012; (3): 129–33.
3. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П., Детушев К.В., Подкопаев Я.В., Фурсова Н.К. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. *Бактериология*. 2017; 2(2): 48–58. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-2-48-58>
4. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гусарова М.П., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю. и др. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 29–33.
5. Пешикова М.В., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Русанова Н.Н. Содержание некоторых субпопуляций лимфоцитов у детей с острыми лейкозами и лимфомами в зависимости от наличия инфекционного осложнения и выраженности нейтропении. *Медицинская иммунология*. 2005; 7(5-6): 551–6. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-5-6-551-556>
6. Уткин Е.В. Современные особенности хирургического лечения женщин с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Политравма*. 2009; (3): 23–8.
7. Гольник В.Н., Прохоренко В.М., Павлов В.В. Лечение ранней парапротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (4-2): 35–8.
8. Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Киямов А.К. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных. *Человек и его здоровье*. 2012; (2): 127–32.
9. Арбузова Т.В., Цой Е.Р., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Эпидемиологическая характеристика послеоперационных инфекционных осложнений в кардиохирургии. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(S): 59–60.
10. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Дарьина М.Г., Егорова С.А., Макарова М.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 9–14.
11. Лапина И.А., Озолина Л.А., Насырова Н.И., Патрушев Л.И., Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р. Комплексный подход к лечению бесплодия, обусловленного воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология*. 2016; 18(2): 56–62.
12. Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А., Невская Н.Н., Бельский Д.В., Иванова Н.А. и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20(2): 132–40.
13. Пешиков О.В. О строении маточной трубы. *Морфология*. 2019; 155(1): 73–7.
14. Beck D.J., Brubaker R.R. Effect of cis-platinum(II)diamminodichloride on wild type and deoxyribonucleic acid repair deficient mutants of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1973; 116(3): 1247–52. <https://doi.org/10.1128/jb.116.3.1247-1252.1973>
15. Bhattacharya R., Beck D.J. Survival and SOS induction in cisplatin-treated *Escherichia coli* deficient in Pol II, RecBCD and RecFOR functions. *DNA Repair (Amst)*. 2002; 1(11): 955–66. [https://doi.org/10.1016/S1568-7864\(02\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S1568-7864(02)00147-7)
16. Joyce K., Saxena S., Williams A., Damurjian C., Auricchio N., Aluotto S., et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2010; 63(8): 530–2. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.64>
17. Rosenberg B., Renshaw E., Vancamp L., Hartwick J., Drobnik J. Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1967; 93(2): 716–21. <https://doi.org/10.1128/jb.93.2.716-721.1967>
18. Vaidya M.Y., McBain A.J., Butler J.A., Banks C.E., Whitehead K.A. Antimicrobial efficacy and synergy of metal ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in planktonic and biofilm phenotypes. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 5911. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05976-9>
19. Al-Khodir F.A.I., Abumelha H.M.A., Al-Warhi T., Al-Issa S.A. New platinum (IV) and palladium (II) transition

- metal complexes of s-triazine derivative: synthesis, spectral, and anticancer agents studies. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9835745. <https://doi.org/10.1155/2019/9835745>
20. Zhao J., Chen F., Han Yu., Chen H., Luo Zh., Tian H., et al. Hydrogen-bonded organic-inorganic hybrid based on hexachloroplatinate and nitrogen heterocyclic cations: their synthesis, characterization, crystal structures, and antitumor activities in vitro. *Molecules.* 2018; 23(6): 1397. <https://doi.org/10.3390/molecules23061397>
21. Зыкова А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К. Новые гексабромоплатинаты органилтрифенилфосфония $[Ph_3PR]_2[PtBr_6]$, $R=CH_3$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$. *Журнал неорганической химии.* 2021; 66(1): 63–8. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21010141>
22. Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Галагудин И.В., Качёва А.Р., Шарутин В.В. Изучение антимикробного действия гексахлороплатината триметиламмония на *E. coli*. *Российский иммунологический журнал.* 2019; 13(2): 1063–65.
23. Качёва А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К., Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С. и др. Комплексы четырехвалентной платины: синтез, строение, антимикробная активность. *Журнал общей химии.* 2020; 90(4): 599–603. <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150>
24. Kohl H.H., Haghghi S., McAuliffe C.A. Inhibitory studies of DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* by platinum containing complexes. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 29(3): 327–33. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(80\)90151-9](https://doi.org/10.1016/0009-2797(80)90151-9)
25. Radojevic I.D., Vasić S.M., Čomić L., Trifunović S., Mijajlović M., Nikolić M., et al. Antibacterial and antibiofilm screening of new platinum (IV) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Kragujevac. J. Sci.* 2017; 39(39): 137–43.
26. Вартанян А.А., Огородникова М.В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004; 3(1): 14–9.
27. Gramatica P., Papa E., Luini M., Monti E., Gariboldi M.B., Ravera M., et al. Antiproliferative Pt (IV) complexes: synthesis, biological activity, and quantitative structure-activity relationship modeling. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2010; 15(7): 1157–69. <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0676-4>
28. Łakomska I., Wojtczak A., Sitkowski J., Kozerski L., Szłyk E. Platinum (IV) complexes with purine analogs. Studies of molecular structure and antiproliferative activity in vitro. *Polyhedron.* 2008; 27(13): 2765–70. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.05.032>
- with acute leukemia and lymphomas dependent on infectious complication and neutropenia. *Meditsinskaya immunologiya.* 2005; 7(5-6): 551–6. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-5-6-551-556> (in Russian)
6. Utkin E.V. Modern features of surgical treatment of women with small pelvic pyoinflammatory diseases. *Politravma.* 2009; (3): 23–8. (in Russian)
7. Gol'nik V.N., Prokhorenko V.M., Pavlov V.V. Treatment of early periprosthetic infection at hip replacement. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012; (4-2): 35–8. (in Russian)
8. Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu., Kiyamov A.K. Prophylaxis of surgical site infection in oncologic patients. *Chelovek i ego zdorov'e.* 2012; (2): 127–32. (in Russian)
9. Arbuzova T.V., Tsoy E.R., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Epidemiological characteristics of postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2019; 4(S): 59–60. (in Russian)
10. Svetlichnaya Yu.S., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A., Dar'ina M.G., Egorova S.A., Makarova M.A. Microbiological monitoring in epidemiological surveillance for hospital infections. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2014; (1): 9–14. (in Russian)
11. Lapina I.A., Ozoliny L.A., Nasyrova N.I., Patrushev L.I., Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R. A comprehensive approach to the treatment of infertility caused by inflammatory diseases of the pelvic organs. *Ginekologiya.* 2016; 18(2): 56–62. (in Russian)
12. Rudnov V.A., Kolotova G.B., Bagin V.A., Nevskaya N.N., Bel'skiy D.V., Ivanova N.A., et al. The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care service. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20(2): 132–40. (in Russian)
13. Peshikov O.V. On the structure of uterine tube. *Morfologiya.* 2019; 155(1): 73–7. (in Russian)
14. Beck D.J., Brubaker R.R. Effect of cis-platinum(II)diamminodichloride on wild type and deoxyribonucleic acid repair deficient mutants of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1973; 116(3): 1247–52. <https://doi.org/10.1128/jb.116.3.1247-1252.1973>
15. Bhattacharya R., Beck D.J. Survival and SOS induction in cisplatin-treated *Escherichia coli* deficient in Pol II, RecBCD and RecFOR functions. *DNA Repair (Amst).* 2002; 1(11): 955–66. [https://doi.org/10.1016/S1568-7864\(02\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S1568-7864(02)00147-7)
16. Joyce K., Saxena S., Williams A., Damurjian C., Auricchio N., Aluottoe S., et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin. *J. Antibiot. (Tokyo).* 2010; 63(8): 530–2. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.64>
17. Rosenberg B., Renshaw E., Vancamp L., Hartwick J., Drobnik J. Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1967; 93(2): 716–21. <https://doi.org/10.1128/jb.93.2.716-721.1967>
18. Vaidya M.Y., McBain A.J., Butler J.A., Banks C.E., Whitehead K.A. Antimicrobial efficacy and synergy of metal ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in planktonic and biofilm phenotypes. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 5911. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05976-9>
19. Al-Khodir F.A.I., Abumelha H.M.A., Al-Warhi T., Al-Issa S.A. New platinum (IV) and palladium (II) transition metal complexes of s-triazine derivative: synthesis, spectral, and anticancer agents studies. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9835745. <https://doi.org/10.1155/2019/9835745>
20. Zhao J., Chen F., Han Yu., Chen H., Luo Zh., Tian H., et al. Hydrogen-bonded organic-inorganic hybrid based on hexachloroplatinate and nitrogen heterocyclic cations: their synthesis, characterization, crystal structures, and antitumor activities in vitro. *Molecules.* 2018; 23(6): 1397. <https://doi.org/10.3390/molecules23061397>

REFERENCES

21. Zykova A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K. New organyl-triphenylphosphonium hexabromoplatinates $[PH_3PR]_2[PTBR_6]$, $R=CH_3$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*. 2021; 66(1): 63–8. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21010141> (in Russian)
22. Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., Galagudin I.V., Tkacheva A.R., Sharutin V.V. Studying the antimicrobial action of trimethylammonium hexachloroplatinate against *E. coli*. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2019; 13(2): 1063–65. (in Russian)
23. Tkacheva A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K., Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., et al. Tetravalent platinum complexes: synthesis, structure, and antimicrobial activity. *Zhurnal obshchey khimii*. 2020; 90(4): 599–603. <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150> (in Russian)
24. Kohl H.H., Haghghi S., McAuliffe C.A. Inhibitory studies of DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* by platinum containing complexes. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 29(3): 327–33. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(80\)90151-9](https://doi.org/10.1016/0009-2797(80)90151-9)
25. Radojevic I.D., Vasić S.M., Čomić L., Trifunović S., Mijajlović M., Nikolić M., et al. Antibacterial and antibiofilm screening of new platinum (IV) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Kragujevac. J. Sci.* 2017; 39(39): 137–43.
26. Vartanyan A.A., Ogorodnikova M.V. The molecular mechanisms of platinum drugs reactivity. *Rossiyskiy bioterapevticheskii zhurnal*. 2004; 3(1): 14–9. (in Russian)
27. Gramatica P., Papa E., Luini M., Monti E., Gariboldi M.B., Ravera M., et al. Antiproliferative Pt (IV) complexes: synthesis, biological activity, and quantitative structure-activity relationship modeling. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2010; 15(7): 1157–69. <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0676-4>
28. Łakomska I., Wojtczak A., Sitkowski J., Kozerski L., Szlyk E. Platinum (IV) complexes with purine analogs. Studies of molecular structure and antiproliferative activity *in vitro*. *Polyhedron*. 2008; 27(13): 2765–70. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.05.032>

Информация об авторах

Шлепотина Нина Михайловна — старший преподаватель каф. биологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, grant0408@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1297-999>

Колесников Олег Леонидович — д.м.н., профессор, зав. каф. биологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>

Шishkova Юлия Сергеевна — д.м.н., доцент, профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>

Колбина Екатерина Викторовна — к.м.н., доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6502-0465>

Пешикова Маргарита Валентиновна — к.м.н., доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>

Каменева Анастасия Сергеевна — старший лаборант каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4518-1485>

Логина Юлия Владимировна — м.н.с. НИИ иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>

Зыкова Алёна Романовна — м.н.с. каф. теоретической и прикладной химии ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6333-5551>

Шарутина Ольга Константиновна — д.х.н., профессор, зав. каф. теоретической и прикладной химии ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0390>

Шарутин Владимир Викторович — д.х.н., профессор, г.н.с. управления научной и инновационной деятельности ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 20.03.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Nina M. Shlepotina — senior lecturer, Department of biology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, grant0408@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1297-999>

Oleg L. Kolesnikov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of biology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>

Yulia S. Shishkova — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>

Ekaterina V. Kolbina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6502-0465>

Margarita V. Peshikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>

Anastasiya S. Kameneva — senior laboratory assistant, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4518-1485>

Yulia V. Loginova — junior researcher, Scientific Research Institute of Immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>

Alena R. Zykova — junior researcher, Department of theoretical and applied chemistry, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6333-5551>

Olga K. Sharutina — D. Sci. (Chem.), Professor, Head, Department of theoretical and applied chemistry, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0390>

Vladimir V. Sharutin — D. Sci. (Chem.), Professor, chief researcher, Department of science and innovation, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 20.03.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022