

Изменение параметров роста клинических штаммов *Enterococcus faecalis* под влиянием низина

*Д. С. ПАНТЕЛЕЕВ, А. П. ГОДОВАЛОВ, М. В. ЯКОВЛЕВ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Министерство здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Резюме

Актуальность. Установлено, что штаммы *Enterococcus faecalis* обладают активной биоплёнкообразующей способностью. В связи с этим пациентам с заболеваниями, вызванными энтерококками, назначаются антибиотики в больших дозировках, поэтому актуальной является разработка препаратов с антибиоплёнкоразрушающей активностью. **Цель исследования** — оценить влияние низина на параметры роста клинических штаммов *E. faecalis*, изолированных из ротовой полости. **Материал и методы.** Изучали 15 клинических штаммов *E. faecalis* в присутствии низина; оценивали длительность фазы адаптации, скорость роста и площадь под кривой. **Результаты.** Низин обладает бактерицидной способностью в отношении штаммов энтерококков, однако этот лантибиотик не оказывает полноценного антибактериального действия на биоплёнку изучаемых штаммов, поэтому ведётся поиск дополнительных компонентов с биоплёнкоразрушающей способностью и создание комбинированных препаратов, повышающих клиническую эффективность бактерицинов в стоматологии.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*; биоплёнка; низин; лантибиотик; фаза адаптации; кинетика роста; жизнеспособность клеток

Для цитирования: Пантелеев Д. С., Годовалов А. П., Яковлев М. В. Изменение параметров роста клинических штаммов *Enterococcus faecalis* под влиянием низина. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (11–12): 14–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-14-17>. EDN: RYOSOP

Changes in Growth Parameters of Clinical Strains of *Enterococcus faecalis* under the Influence of Nisin

*DANIL S. PANTELEEV, ANATOLIY P. GODOVALOV, MIKHAIL V. YAKOVLEV

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

Background. *Enterococcus faecalis* strains have been found to possess active biofilm-forming ability. Therefore, patients with diseases caused by *Enterococcus faecalis* are prescribed antibiotics in high doses, making the development of drugs with anti-biofilm activity urgent. **The aim of the study** was to evaluate the effect of nisin on the growth parameters of clinical strains of *Enterococcus faecalis* isolated from the oral cavity. **Material and methods.** Fifteen clinical strains of *E. faecalis* in the presence of nisin were studied; the duration of the adaptation phase, growth rate, and area under the curve were evaluated. **Results.** Nisin shows bactericidal activity against *Enterococcus* strains, however, the lantibiotic does not have a full antibacterial effect on the biofilm of the studied strains. Therefore, it is urgent to search for additional components with biofilm-destroying ability and to create combined preparations that increase the clinical efficacy of bacteriocins in dentistry.

Keywords: *Enterococcus faecalis*; biofilm; nisin; lantibiotic; adaptation phase; growth kinetics; cell viability

For citation: Panteleev D. S., Godovalov A. P., Yakovlev M. V. Changes in growth parameters of clinical strains of *Enterococcus faecalis* under the influence of nisin. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (11–12): 14–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-14-17>. EDN: RYOSOP (in Russian)

Актуальность

Микробная ассоциация, колонизирующая ротовую полость, содержит совокупность бактерий с различной патогенной активностью, которая принимает участие в инициации и патогенезе различных заболеваний человека. Такие микроорганизмы, как *Enterococcus* spp. участвуют в развитии

заболеваний тканей периодонта и прогрессировании их воспалительно-деструктивных изменений [1]. *Enterococcus faecalis* ассоциированы с такими заболеваниями, как эндокардит, инфекции мочевыводящих путей и др. [2–5]. В современных условиях пациентам с заболеваниями, вызванными энтерококками, назначаются антибиотики

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: panteleevlvvl@gmail.com



*Correspondence to:
E-mail: panteleevlvvl@gmail.com



в больших дозировках, что в последующем обуславливает полирезистентность этих штаммов, усложняя выбор стратегий профилактики и лечения заболеваний [6].

В связи с вышеизложенным, актуален поиск antimicrobных препаратов, которые не приводят к развитию резистентности и не вызывают аллергических реакций и других пагубных влияний на организм человека [7]. Использование средств на основе бактериоцинов представляет собой перспективный подход, позволяющий повысить эффективность борьбы с *E. faecalis* [8].

При анализе существующих на отечественном рынке препаратов на основе бактериоцинов таковые не представлены. Именно поэтому создание препарата на основе бактериоцина с улучшенными свойствами и широким antimicrobным спектром представляет большой интерес. Среди бактериоцинов привлекает особое внимание низин, который является метаболитом *Lactococcus lactis* и применяется в пищевой промышленности в качестве консерванта (E234). Благодаря своей безопасности для человека и выраженной antibacterиальной активности в отношении широкого спектра грамположительных микроорганизмов является перспективным в качестве создания биологически активных добавок с antibacterиальными свойствами. Низин обладает выраженным бактерицидным эффектом, который реализуется путём связывания с липидом II — предшественником биосинтеза пептидогликана клеточной стенки, нарушая его. Его мишенью является пиррофосфатная группа липида II, что минимизирует вероятность развития резистентности у бактерий. Селективность связывания с данной мишенью обусловлена тем, что замена пиррофосфатной группы является более сложной задачей, нежели точечные мутации аминокислотной последовательности белков-мишеней, что обуславливает низкую вероятность развития резистентности, что делает antimicrobные пептиды перспективными прототипами антибиотиков нового поколения [9, 10].

Цель исследования — оценить влияние низина на параметры роста клинических штаммов *E. faecalis*, изолированных из ротовой полости.

Материал и методы

В исследовании использовали 15 штаммов *E. faecalis*, изолированных из ротовой полости. Для изучения кинетики роста штаммов использовали их культивирование в мясо-пептонном бульоне (МПБ). Влияние низина оценивали при добавлении в питательную среду бактериоцина в концентрациях 1,25 и 2,5 мг/мл. В контрольные пробы вносили аналогичный объём МПБ. В отдельной серии экспериментов изучали восстановление клеточной популяции энтерококков после обработки предварительно выращенной их биоплёнки низином в течение 20 мин при 37°C.

Параметры роста определяли путём ежечасного измерения оптической плотности культуральной жидкости

в течение 24 ч при длине волны 600 нм на спектрофотометре PowerWave X (США).

Оценивали длительность фазы адаптации микроорганизмов, скорость их роста (условных единиц/час; у. е./ч). Для определения численности жизнеспособных клеток вычисляли площадь под кривой роста штаммов (у. е.).

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции.

Результаты

В ходе проведённых исследований показано, что фаза адаптации штаммов *E. faecalis* в пробах в отсутствие низина в среднем составила 0,25 ч. При внесении в среду культивирования низина в концентрации 1,25 мг/мл увеличивается исходная фаза роста до 13,6 ч, что статистически значимо больше, чем в пробах без лантибиотика ($p=0,002$). Увеличение концентрации бактериоцина до 2,5 мг/мл удлиняет лаг-фазу до 21 ч, что статистически значимо больше, чем в пробах без низина и в пробах с 1,25 мг/мл бактериоцина ($p=0,013$). Выявлена выраженная прямая корреляционная связь концентрации низина и длительности фазы адаптации штаммов ($r=0,98$).

Установлено, что одновременное добавление в пробы бактериоцина статистически значимо дозозависимо снижает скорость роста бактерий ($r=-0,96$; рис. 1).

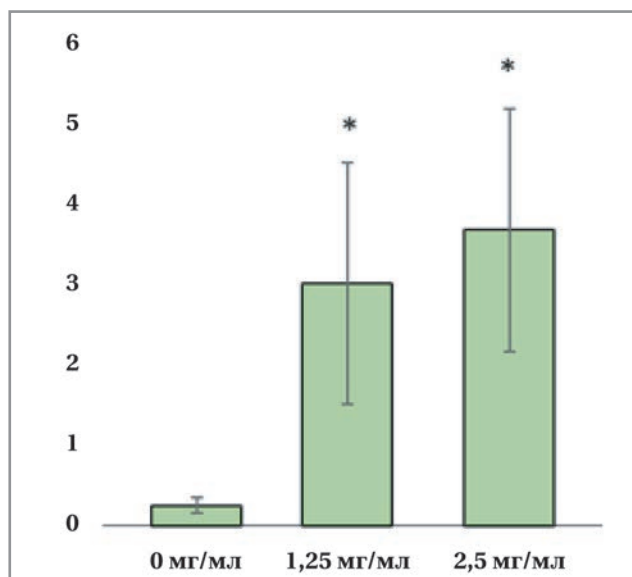


Рис. 1. Влияние концентраций низина на скорость роста клинических штаммов *E. faecalis*.

Примечание. По оси абсцисс — концентрация низина в пробах, по оси ординат — скорость роста штаммов, усл. ед./ч. Здесь и на рис. 2–5: * — $p < 0,05$ при сравнении с пробами без низина.

Fig. 1. Effect of different concentrations of nisin on the growth rate of clinical strains of *E. faecalis*.

Note. Abscissa axis — the concentration of nisin in the samples, ordinate axis — the growth rate of strains, units/h. Here and Fig. 2–5: * — $P < 0.05$ when compared to samples without nisin.

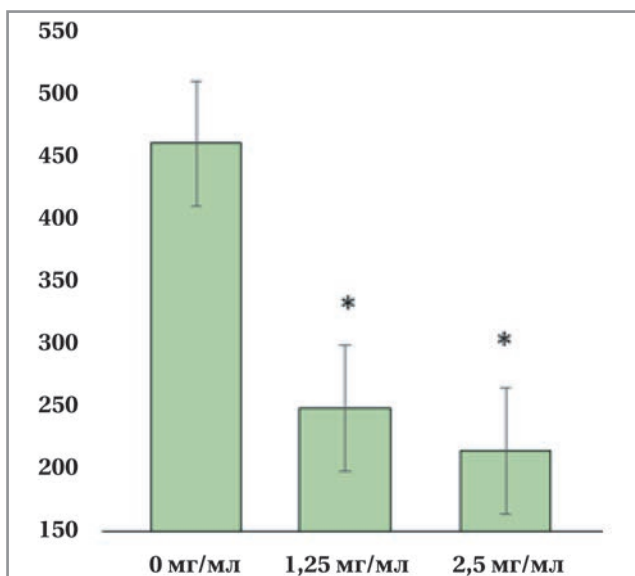


Рис. 2. Влияние низина на численность жизнеспособных клеток *E. faecalis*.

Примечание. По оси абсцисс — концентрация низина в пробах; по оси ординат — площадь под кривой роста штаммов, усл.ед.

Fig. 2. Effect of nisin on the number of viable cells of *E. faecalis*.

Note. Abscissa axis — the concentration of nisin in the samples; ordinate axis — the area under the strain growth curve, units.

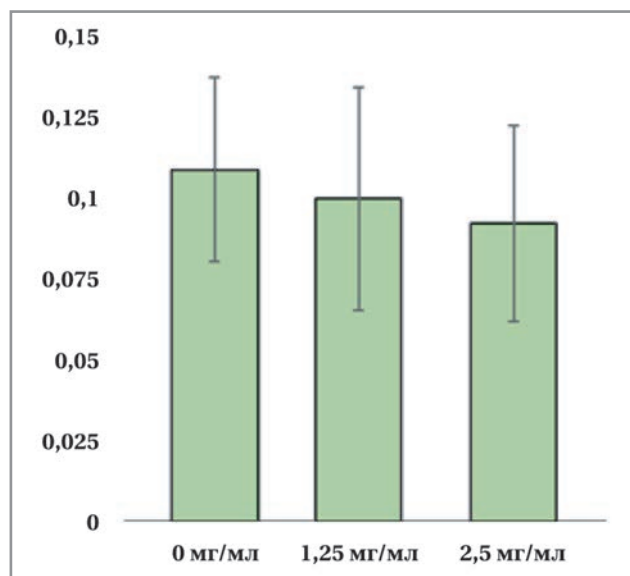


Рис. 4. Изменение скорости роста штаммов *E. faecalis*, находящихся в биоплёнке при её обработке низином.

Примечание. По оси абсцисс — концентрация низина в пробах; по оси ординат — скорость роста штаммов, усл. ед./ч.

Fig. 4. Change in the growth rate of *E. faecalis* strains in biofilm when treated with nisin.

Note. Abscissa axis — the concentration of nisin in the samples; ordinate axis — the growth rate of strains, units/h.

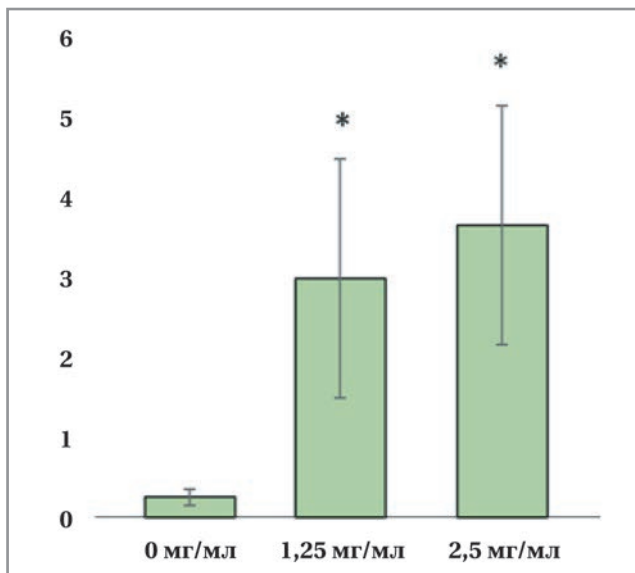


Рис. 3. Влияние низина на фазу адаптации штаммов *E. faecalis*, выросших из биоплёнки, обработанной низином.

Примечание. По оси абсцисс — концентрация низина в пробах; по оси ординат — длительность фазы адаптации, ч.

Fig. 3. Effect of nisin on the adaptation phase of *E. faecalis* strains grown from nisin-treated biofilm.

Note. Abscissa axis — the concentration of nisin in the samples; ordinate axis — the duration of the adaptation phase, hours.

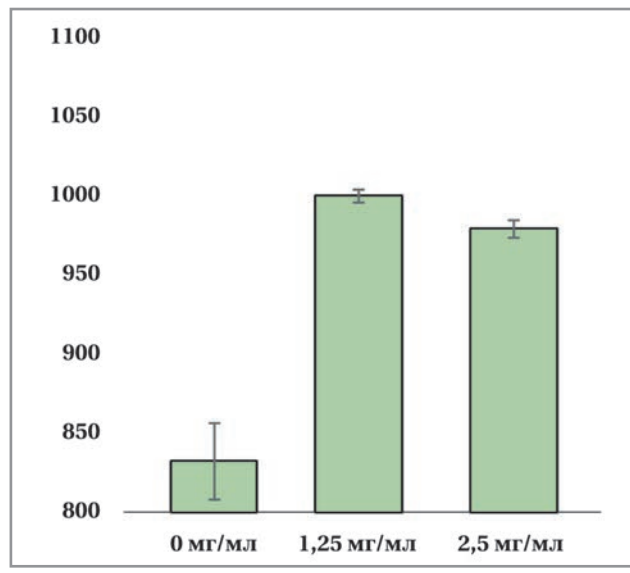


Рис. 5. Численность жизнеспособных клеток *E. faecalis*, находящихся в биоплёнке при её обработке низином.

Примечание. По оси абсцисс — концентрация низина в пробах; по оси ординат — площадь под кривой роста штаммов, усл. ед.

Fig. 5. Number of viable *E. faecalis* cells in the biofilm when treated with nisin.

Note. Abscissa axis — the concentration of nisin in the samples; ordinate axis — the area under the strain growth curve, units.

В процессе исследования оценивали количество жизнеспособных клеток энтерококков с помощью такого параметра, как площадь под кривой роста штаммов. Показано, что при одновременном внесении низина в среду культивирования штаммов энтерококков, наблюдается подавление численности живых клеток ($r = -0,92$) (рис. 2).

Поскольку микробные ассоциации полости рта достаточно активно образуют биоплёнку, важно изучить влияния низина на эту структуру, а также восстановление роста штаммов из биоплёнки, обработанной низином. В ходе проведённых исследований установлено, что после обработки биоплёнок энтерококков низином их рост восстанавливается, но значительно медленнее, чем в пробах без бактериоцина (рис. 3).

Кроме этого, выявлено, что скорость роста штаммов, находившихся в биоплёнке, после её обработки низином, существенно не отличается от аналогичного параметра в пробах без низина (рис. 4).

После обработки биоплёнки энтерококков низином не выявлено существенных изменений в численности жизнеспособных клеток по сравнению с пробами без бактериоцина (рис. 5).

Литература/References

- Rams T. E., Feik D., Young V., Hammond B. F., Slots J. Enterococci in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1992; 7 (4): 249–252. doi: 10.1111/j.1399-302x.1992.tb00034.x.
- Coleri A., Cokmus C., Ozcan B., Akcelik M., Tukul C. Determination of antibiotic resistance and resistance plasmids of clinical *Enterococcus species*. *J Gen Appl Microbiol.* 2004; 50 (4): 213–219. doi: 10.2323/jgam.50.213.
- Barbosa-Ribeiro M., Gomes B. P.F.A., Arruda-Vasconcelos R., Monteiro I. A., Costa M. J.F., Sette-de-Souza P. H. Antibiotic resistance profile of clinical strains of enterococci from secondary/persistent endodontic infections: what do we know? A systematic review of clinical studies. *J Endod.* 2024; 50 (3): 299–309. doi: 10.1016/j.joen.2023.12.007.
- Megran D. W. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1992; 15 (1): 63–71. doi: 10.1093/clinids/15.1.63.
- Осипович О. А., Годовалов А. П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. *Медицинский альманах.* 2016; 5 (45): 85–87. [Osipovich O. A., Godovalov A. P. K voprosu o roli vospalitel'nykh zabolevaniy v razvitii besplodiya u zhenshchin. *Meditsinskiy Al'manakh.* 2016; 5 (45): 85–87. (in Russian)]
- Rams T. E., Feik D., Mortensen J. E., Degener J. E., van Winkelhoff A. J. Antibiotic susceptibility of periodontal *Enterococcus faecalis*. *J Periodontol.* 2013; 84 (7): 1026–33. doi: 10.1902/jor.2012.120050.
- Матчанова Ф. С. Актуальность проблемы резистентности к противомикробным препаратам в мире. *Вестник КазНМУ.* 2018; 2: 365–367. [Matchanova F. S. Aktual'nost' problemy rezistentnosti k protivomikrobnym preparatam v mire. *Vestnik KazNMU.* 2018; 2: 365–367. (in Russian)]

Информация об авторах

Пантелеев Данил Станиславович — врач-ординатор кафедры ортопедической стоматологии ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия. ORCID ID: 0009-0003-3796-4065. eLibrary SPIN-код: 1882-2720.

Годовалов Анатолий Петрович — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5112-2003. eLibrary SPIN: 4482-4378. Scopus Author ID: 57204065570

Яковлев Михаил Владимирович — к. м. н., ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2895-387X. eLibrary SPIN: 4665-2340

Заключение

В целом, низин оказывает влияние на некоторые параметры роста клинических штаммов *Enterococcus faecalis* в зависимости от концентрации. Так, бактериоцин замедляет фазу адаптации этих микроорганизмов, а также статистически значимо уменьшает скорость роста бактерий. Такая ситуация обусловлена уменьшением числа жизнеспособных клеток, что предположительно связано с наличием рецепторов в клеточных мембранах бактерий к лантибиотикам [11].

Однако существование бактерий в биоплёнке не позволяет проявить низину свой антимикробный потенциал, что приводит к восстановлению клеточной популяции спустя 3 ч после воздействия лантибиотика. Можно предположить, что в подобной ситуации внесение антибиоплёночных препаратов окажет потенцирующий эффект влияния низина на штаммы энтерококков.

Дополнительная информация

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Вклад авторов равнозначен.

tivomikrobnym preparatam v mire. *Vestnik KazNMU.* 2018; 2: 365–367. (in Russian)]

- Ермоленко Е. И. Бактериоцины энтерококков: проблемы и перспективы использования (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2009; 3: 78–93. [Ermolenko E. I. Bakteriotsiny enterokokkov: problemy i perspektivy ispol'zovaniya (obzor literatury). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2009; 3: 78–93. (in Russian)]
- Тюменцева В. С., Абдуллаева А. М., Блинкова Л. П. Изучение антимикробных свойств низина. *Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки».* 2023; 9 (1): 56–62. [Tyumenceva V. S., Abdullaeva A. M., Blinkova L. P. Study of antimicrobial properties of nizin. *Vestnik of the Mari State University. Series «Agricultural Sciences. Economic Sciences».* 2023; 9 (1): 56–62. (in Russian)]
- Khusainov R., van Heel A. J., Lubelski J., Moll G. N., Kuipers O. P. Identification of essential amino acid residues in the nisin dehydratase NisB. *Front Microbiol.* 2015; 26: 6: 102. doi: 10.3389/fmicb.2015.00102.
- Egan K., Field D., Rea M. C., Ross R. P., Hill C., Cotter P. D. Bacteriocins: novel solutions to age old spore-related problems? *Front Microbiol.* 2016; 8: 7: 461. doi: 10.3389/fmicb.2016.00461.

Поступила/Received 10.09.2024

Доработана/Reviewed 08.10.2025

Принята в печать/Accepted 28.10.2025

About the authors

Danil S. Panteleev — resident physician of the Department of Orthopedic Dentistry, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID ID: 0009-0003-3796-4065. eLibrary SPIN-код: 1882-2720.

Anatoliy P. Godovalov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5112-2003. eLibrary SPIN: 4482-4378. Scopus Author ID: 57204065570

Mikhail V. Yakovlev — Ph. D. in Medicine, E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2895-387X. eLibrary SPIN: 4665-2340