



УДК 615.371:339.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ ТА ІМУНОКОРИГУЮЧУ ДІЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СТАФІЛОКОКОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Студ. Ю. А. Чайло, А.О. Гузь, гр. МгЗХФ-18

Науковий керівник доц. Г.А. Любченко

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Створення моделі комбінованих біофармацевтичних препаратів для формування протективного імунітету проти захворювань стафілокової етіології. Завдання – дослідити антигенний склад та структуру біополімерів різних штамів стафілококів та методи отримання окремих антигенних субстанцій.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єкт дослідження – умовно-патогенні мікроорганізми роду *Staphylococcus*. Предмет дослідження – білок-адгезин стафілокока ЕАР (мМ 70 кДа); антибіотик групи глікопептидів – Ванкоміцин, антибіотик групи аміноглікозидів – Гентаміцин.

Методи та засоби дослідження. Теоретичний аналіз наукових джерел, огляд літератури по досліджуваній темі та експериментальні методи дослідження, а саме: дослідження на мишах лінії СВА (вагою 18-23 г), що утримувались у стандартних умовах виварію. В роботі оцінювали бактерицидну активність по антибіотикограмі дифузійним методом з використанням стандартних дисків. Мікроорганізми вирощували на м'ясо-пептонному агарі (МПА) і через 20-24 години визначали діаметр зон пригнічення росту стафілококу. Також проводили дослідження фагоцитарної активності (ФА), індексу цитотоксичності (ІЦ) фагоцитуючих клітин використовуючи в якості об'єкту фагоцитозу метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) Wood-46 (Чеська колекція мікроорганізмів), що продукує основний фактор патогенності стафілокока- білок А та *Staphylococcus aureus* штам 209 (Колекція мікроорганізмів кафедри мікробіології та імунології КНУ ім. Тараса Шевченка).

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів

Широка розповсюдженість, наявність низки патогенних факторів, мінливість та антибіотикорезистентність *Staphylococcus aureus* визначає надзвичайну актуальність досліджень молекулярних механізмів взаємодії факторів патогенності збудника та імунної системи організму. Тому з'ясування впливу досліджуваних біополімерів білкової природи дозволить визначити механізми взаємодії з імунокомпетентними клітинами для розробки і створення протективних імунобіологічних препаратів [1,2].

Золотистий стафілокок - один із найпоширеніших у світі збудників інфекційних захворювань. Оскільки серед штамів золотистого стафілокока швидко поширюється резистентність до антибіотиків та практично відсутня довготривала імунна відповідь, то дослідження механізмів його комбінування з білком-адгезином стафілокока ЕАР для створення нових методів профілактики та терапії має велику актуальність [3,5,6].

Результати дослідження.

Staphylococcus aureus має різноманітний арсенал компонентів та продуктів, які сприяють патогенезу інфекції. Ці компоненти та продукти виконують перехресні функції і можуть діяти один за одним або взаємодіяти. Як відомо, розвитку інфекції сприяють різні чинники та бактеріальні фактори стафілококів [1]. Значно менш відомо про їх взаємодію один з одним та захисними факторами господаря і значимість відносно розповсюдження інфекції [2,5,7].



Оцінюючи бактерицидну активність по антибіотикограмі дифузійним методом спостерігали дозозалежне пригнічення росту обох досліджуваних штамів стафілокока, що коливалась в межах від 10-25 мм [7]. Збільшення зони пригнічення росту прогностично значимі та потребує подальшого детального вивчення. В роботі також вивчали динаміку зміни фагоцитарної активності (ФА) та індексу цитотоксичності (ІЦ) макрофагів і нейтрофілів в групах тварин після введення комбінованих препаратів. При комбінованому введенні антибіотика та біополімеру стафілокока ЕАР внутрішньом'язево результати також оцінювали по ФА та ІЦ. Встановлено дозозалежні зміни досліджуваних параметрів, що свідчать про потенціюючі впливи даного біополімеру, запуск механізмів імунорегуючого впливу, стимуляції ФА та її регуляції імункомпетентними клітинами, що призводить до імунорегуючого впливу [4,5,6].

Інфекція ініціюється через пошкоджену поверхню шкіри або слизові оболонки, а також при недостатньому функціонуванні природних факторів резистентності організму. Вміст та розповсюдження інфекції залежить від комплексної взаємодії між антигенами *Staphylococcus aureus* та захисними механізмами господаря. Багато факторів сприяють збільшенню сприйнятливості до інфекції. Спостерігаються зміни фагоцитарної активності в присутності чужорідного матеріалу. Медичні прилади швидко вкриваються компонентами сироваток такими як фібриноген, фібрoneктин, які дають можливість стафілококу адгезувати через **MSCRAMM** – **m**icrobial **s**urface **c**omponent **r**ecognizing **a**dhesive **m**atrix **m**olecules (мікробний поверхневий компонент, що розпізнає матричні молекули) – опосередковані механізми та виробляти глікокалікс, що надалі полегшує колонізацію [5,6].

Висновки. Отримані результати участі біополімерів клітинної стінки стафілокока білкової природи в індукції імунної відповіді дозволять розробити сучасні імунологічні препарати з специфічними механізмами впливу на імункомпетентні клітини. Розробка і виготовлення імунобіологічних препаратів, в тому числі вакцин власного виробництва, на сьогоднішній день є пріоритетним напрямком для вітчизняної фармацевтичної галузі.

Ключові слова: біополімери мікроорганізмів, стафілококи, функціональна активність імункомпетентних клітин, розробка імунобіологічних препаратів, протективний імунітет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И.Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1008 с.
2. Oleshko NM, Liubchenko H*A. Biochemical components and immunobiological activity of factors of Staphylococci pathogenicity. *Ukr Biokhim Zh.* 2006; 78(1):20-8.
3. Холодна Л.С., Любченко Г.А., Говорун Д.М. «Імунологія». Підручник. Київ. ВПЦ «Київський університет», 2017.- 350 с.
4. Liubchenko G.A, Moriev R.M, Kholodna L.S. Modern fluorescent techniques to investigate the mechanisms of lymphocyte activation. *Ukr Biochem J.* 2015,87(1):33-45.
5. McGuinness WA¹, Malachowa N¹, DeLeo FR¹. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus* *Yale J Biol Med.* 2017 Jun 23;90(2):269-281.
6. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2014 Jul;124(7):2836-40.
7. Bhattacharya G¹, Dey D¹, Das S¹, Banerjee A¹. Exposure to sub-inhibitory concentrations of gentamicin, ciprofloxacin and cefotaxime induces multidrug resistance and reactive oxygen species generation in meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 2017 Jun;66(6):762-769.