

Експериментальні дослідження

УДК 579.61

Т.М.Фурзікова, Н.В.Яворська, В.В.Позур, А.В.Шевцова, О.В.Нестерова, В.М.Кокозей

ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ГРАМНЕГАТИВНИХ ТА ГРАМПОЗИТИВНИХ ТЕСТ-КУЛЬТУР ДО АЦЕТАТНОГО КОМПЛЕКСУ CU/CD З ЕТИЛЕНДІАМІНОМ

Кафедра мікробіології та загальної імунології (зав. – проф. В.К.Позур),
науково-дослідна лабораторія мікробіологічних та імунологічних проблем біотехнології
Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

Резюме. В експериментах *in vitro* досліджено формування резистентності грампозитивних та грамнегативних тест-культур до ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 із вираженою протимікробною дією. Показано повільне набуття стійкості штамми

бактерій *Staphylococcus aureus* B-918 та *Escherichia coli* ATCC 25922 до даного комплексу.

Ключові слова: резистентність, ацетатний комплекс Cu/Cd з етилендіаміном PO 244, *Staphylococcus aureus* B-918, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Вступ. Незважаючи на величезний арсенал нових протимікробних засобів, завдання подолання збудників інфекційних захворювань залишається таким ж актуальним як і 20-40 років тому. Крім того, зростаючої гостроти набуває проблема виникнення патогенних збудників з множинною резистентністю до існуючих антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів [4]. Появу полірезистентних штамів мікроорганізмів пов'язують із безконтрольним та часто не виправданим використанням антибіотичних препаратів. Так, за останніми даними [9] понад 90 % гнійно-запальних інфекцій стафілококової етіології є полірезистентними.

Окрім того, в онкологічних хворих при хіміотерапії знижується імунний захист організму, що призводить до розвитку опортуністичних та екзогенних інфекцій [2]. Бактеріальні інфекції є основним ускладненням, що пов'язане з внутрішньосудинними катетерами при лікуванні онкологічних хворих, до того ж у 80 % випадків вони ініціюються грампозитивними бактеріями, як правило, *Staphylococcus* [3]. З іншого боку, існують повідомлення, що в деяких випадках хронічні інфекції можуть бути причиною виникнення злоякісних новоутворень. Така ситуація вимагає постійного пошуку нових протимікробних препаратів, а можливо навіть таких, що одночасно володіють і канцеропротективною активністю з повільним формуванням резистентності. Антибактеріальні препарати входять до лікарського арсеналу медичних закладів. Проте, можливість їх ефективного застосування обмежується формуванням резистентності мікроорганізмів до більшості сучасних засобів [5, 6]. Розповсюдження полірезистентності, відсутність препаратів, активних у відношенні до інфекційних збудників і природно-стійких видів спонукають до пошуку нових хіміотерапевтичних препаратів із протимікробною дією.

Мета дослідження. Визначити формування резистентності грампозитивних та грамнегативних тест-культур до ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 зі значною бактерицидною дією.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження була координаційна сполука PO 244 – $[Cu(en)]_2[Cd_2(CH_3COO)_6]$, де en – етилендіамін; синтезована в лабо-

раторії „Біологічно-активні речовини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, що має помітний протимікробний ефект [8]. Як тест-культури використовували *Staphylococcus aureus* B-918 (представник грампозитивних мікроорганізмів) та *Escherichia coli* ATCC 25922 (представник грамнегативних мікроорганізмів). Швидкість формування резистентності в цих мікроорганізмів досліджували шляхом багаторазових пасажів на живильних середовищах, які містили зростаючі дози координаційної сполуки [8].

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні впливу координаційної сполуки PO244 на штам *Staphylococcus aureus* B-918 виявлено, що в нього резистентність формується повільно, починаючи з 17 пасажу (рис. 1). Протягом 17 пасажів мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) зберігалася на одному рівні та становила 0,16 мг/мл. На 17 пасажі МІК зросла до 0,32 мг/мл і утримувалася на такому рівні лише 10 пасажів. На 27 пасажі МІК уже досягла 0,64 мг/мл і не зростала до закінчення терміну культивування (40 пасажів).

При культивуванні *Escherichia coli* ATCC 25922 на середовищі із зростаючими концентраціями координаційної сполуки PO 244 протягом 33 пасажів МІК становила 0,16 мг/мл і лише на 34 пасажі з'явилися поодинокі колонії при висіві мікроорганізмів із середовища з концентрацією речовини 0,32 мг/мл (рис.).

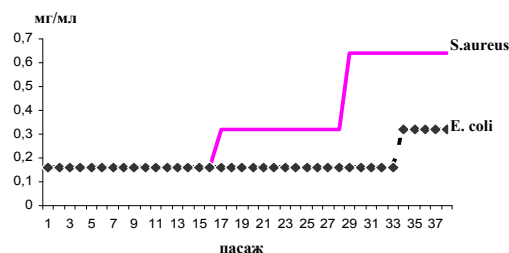


Рис. Залежність мінімальної інгібуючої концентрації (МІК, мг/мл) ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 від тривалості культивування тест-культур

Порівнюючи формування резистентності до новосинтезованої координаційної сполуки з формуванням резистентності до деяких антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів [8, 1], можна вважати, що набуття стійкості до ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 грам-позитивними та грамнегативними тест-культурами є відносно повільним.

Висновки

1. Формування резистентності ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 до тест-культур відбувається досить повільно і не суттєво (Δ 0,48 мг/мл) порівняно з більшістю сучасних антимікробних препаратів.

2. Стійкість грам-позитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* B-918) до досліджуваної сполуки розвивалася дещо швидше, ніж до грам-негативних (*Escherichia coli* ATCC 2592).

Перспектива подальших досліджень.

Отримані попередні дані щодо бактерицидної та фунгіцидної дії ацетатного комплексу Cu/Cd з етилендіаміном PO 244 [8] та результати щодо повільного формування резистентності до мікроорганізмів спонукають нас у подальшому провести оцінку вищевказаної сполуки як протипухлинного/антиметастатичного агента в експерименті.

Література

1. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам / Л.Е.Бриан. – М.: Медицина, 1984. – С. 128-164.

2. Глаузер М. Лечение фебрильной нейтропении / М.Глаузер // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 45-49.
3. Дронова О.М. Инфекционные осложнения в онкологической клинике: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / О.М.Дронова. – М., 2001. – 45 с.
4. Сидоренко С.В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности / С.В.Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 12. – С. 19-22.
5. Этиологическая структура возбудителей инфекций у онкологических больных / А.З.Смолянская, Н.Д.Дмитриева, Н.В.Жабина [и др.] // Леч. врач. – 2005. – № 10. – С. 553-561.
6. Сорокоумова Л.К. Вивчення чутливості та формування резистентності бактерій у присутності антисептичних крапель / Л.К.Сорокоумова // Вісн. морфол. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 247-249.
7. Строганов В.П. Феномен резистентности / В.П.Строганов // Мед. для всех. – 1998. – № 5 (11). – С. 23-25.
8. Антимікробні властивості новосинтезованих гетеробіметалевих Cu/M (M=Zn,Cd) комплексів з етилендіаміном / Н.Яворська, Т.Фурзікова, О.Нестерова [та ін.] // Вісн. КНУ ім. Т. Шевченка, серія Біологія. – 2006. – № 47-48. – С. 45-47.
9. Prevalence of meticillin-resistant and meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community / B.Shopsin, B.Mathema, J.Martines [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – V. 182 (1). – P. 12-18.

ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАММОТРИЦАТЕЛЬНЫХ И ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ТЕСТ-КУЛЬТУР К АЦЕТАТНОМУ КОМПЛЕКСУ CU/CD С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ

Т.М.Фурзікова, Н.В.Яворская, В.В.Позурь, А.В.Шевцова, О.В.Нестерова, В.М.Козкозей

Резюме. В экспериментах *in vitro* исследовано формирование резистентности грамотрицательных и грамположительных тест-культур к ацетатному комплексу Cu/Cd с этилендиамином PO 244 с выраженным протимикробным действием. Показано медленное формирование стойкости штаммами бактерий *Staphylococcus aureus* B-918 и *Escherichia coli* ATCC 25922 к данному комплексу.

Ключевые слова: резистентность, ацетатный комплекс Cu/Cd с этилендиамином PO 244, *Staphylococcus aureus* B-918, *Escherichia coli* ATCC 25922.

RESISTENCE FORMATION OF GRAM-NEGATIVE AND GRAM-POSITIVE TEST-CULTURES TO ACETATE COMPLEX CU/CD WITH ETHYLENE DIAMINE

T.M.Furzikova, N.V.Yavors'ka, V.V.Pozoor, A.V.Shevtsova, O.V.Nesterova, V.M.Kokozei

Abstract. In experiments *in vitro* the forming of resistance of gram-negative and gram-positive test-cultures to acetate complex Cu/Cd with ethylene diamine PO 244 with a marked antimicrobial action has been investigated. A slow acquisition of resistance by the strains of *Staphylococcus aureus* B-918 and *Escherichia coli* ATCC 25922 to this complex has been shown.

Key words: resistance, Cu/Cd acetate complex based on ethylene diamine *Staphylococcus aureus* B-918, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Taras Shevchenko National University (Kyiv)

Рецензент – проф. С.С.Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 82-83

Надійшла до редакції 3.03.2008 року