

ISSN 1810-5033

**НОВОСТИ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК**

**NEWS
OF BIOMEDICAL SCIENCES**

Научно-практический и научно-теоретический журнал

Издается с 2001 года

Выходит четыре раза в год

№ 3, 2009

Минск

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В. С. Улащик (главный редактор),
В. А. Кульчицкий (зам. главного редактора), А. Г. Чумак (зам.
главного редактора), А. В. Сидоров (ответственный секретарь),
Л. И. Арчакова, Ф. И. Висмонт, С. Л. Кабак, В. Н. Калюнов, Л. М. Лобанок,
А. С. Медведев, А. Г. Мрочек, В. Н. Никандров, Е. И. Слобожанина,
В. В. Солтанов, Н. Ф. Сорока, С. Н. Черенкевич

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

К. В. Анохин (Москва, Россия), Ю. А. Владимиров (Москва, Россия),
А. И. Григорьев (Москва, Россия), Р. А. Григорьян (Санкт-Петербург,
Россия), Д. П. Дворецкий (Санкт-Петербург, Россия), В. В. Зинчук (Гродно,
Беларусь), Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург, Россия), А. И. Кубарко (Минск,
Беларусь), П. Г. Костюк (Киев, Украина), В. А. Матюхин (Москва, Россия),
А. Д. Ноздрачев (Санкт-Петербург, Россия), Г. И. Пономаренко (Санкт-
Петербург, Россия), А. Н. Разумов (Москва, Россия), В. Ф. Сагач (Киев,
Украина), В. О. Самойлов (Санкт-Петербург, Россия), И. Н. Семененя
(Минск, Беларусь), А. П. Солодков (Витебск, Беларусь), К. В. Судаков
(Москва, Россия), Б. И. Ткаченко (Санкт-Петербург, Россия),
В. А. Труфакин (Новосибирск, Россия), G. Burnstock (United Kingdom),
M.-A. Custaud (France), N. Dale (United Kingdom), D. Djuric (Serbia),
R. Gerstberger (Germany), M. J. Kluger (USA), K. M. Spyer (United Kingdom),
M. Szekely (Hungary), W. Winlow (United Kingdom)

Адрес редакции:

*Институт физиологии НАН Беларуси, к. 203, ул. Академическая, 28,
220072, г. Минск, Республика Беларусь
Тел./Факс: (375) 17 284-16-30
Электронная почта: biblio@fizio.bas.-net.by*

СОДЕРЖАНИЕ ФИЗИОЛОГИЯ

Н. О. МАРТУСЕВИЧ, С. Г. ПАШКЕВИЧ, А. М. НОВОСЕЛОВА, С. В. ПАЦЕЕВ, М.-А. КУСТО, В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССА ТРАНСЛОКАЦИИ ЭНДОТОКСИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ..... 7

Т. В. КАРАВАЙ

ВЛИЯНИЕ ТОРМОЗНЫХ АМИНОКИСЛОТ НА СЕГМЕНТАРНЫЙ СИМПАТИЧЕСКИЙ РЕФЛЕКС, ВЫЗВАННЫЙ ИШЕМИЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ..... 12

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Е. В. ШУЛЬГА, В. В. ЗИНЧУК

ВЛИЯНИЕ 1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЭНДОТОКСЕМИИ..... 17

А. Ю. НЕЖУТА, И. Л. МОРОЗОВА

МОДУЛЯЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БРЮШНОАОРТАЛЬНОГО НЕРВА КРЫСЫ ЛИГАНДАМИ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ЭНДОТОКСИНА..... 23

А. С. МЕДВЕДЕВ, С. Б. КОНДРАШОВА

БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА..... 30

Н. А. МАКСИМОВИЧ, В. В. ЗИНЧУК, Н. Е. МАКСИМОВИЧ

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ, АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ..... 34

Т. И. ТЕРПИНСКАЯ

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФОСФАНА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МЫШЕЙ К ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛИ..... 38

МОРФОЛОГИЯ

С. Г. ПАШКЕВИЧ, Я. А. ПЕСОЦКАЯ, Е. П. МИХАДЮК, С. В. КУЛЬЧИЦКИЙ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОВЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОНОВ ДОРСАЛЬНЫХ И ВЕНТРАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА В КОНТРОЛЬ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РЕФЛЕКСОВ..... 44

Л. Н. НОВИКОВА, С. А. НОВАКОВСКАЯ, Л. И. АРЧАКОВА

РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ТРЕХЧАСОВОЙ ИШЕМИИ..... 51

БИОХИМИЯ

О. И. ГУБИЧ, С. М. ПЕТРОВА, О. Е. ГРИЦУК, М. В. ШОЛУХ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 9,11-ЭТАНОАНАЛОГОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ГРУППЫ Н..... 57

Т. В. РЯБЦЕВА

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПРОЦЕССЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА..... 61

В. С. ЛУКАШЕВИЧ, Р. И. ГРОНСКАЯ, В. Н. НИКАНДРОВ

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМИНОГЕНА НА СЕКРЕЦИЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КЛЕТКАМИ ГЛИОМЫ С6 НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ГИДРОПЕРОКСИДА И ХЛОРИДА АММОНИЯ..... 66

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

А. Э. ПЫЖ, В. Н. НИКАНДРОВ

ВЛИЯНИЕ МЕДИ НА РОСТ И ОБРАЗОВАНИЕ ГЕМОЛИЗИНОВ ГОСПИТАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*..... 70

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

А. В. ЗАРОВСКАЯ, И. А. ИЛЬЯСЕВИЧ, О. И. ДУЛУБ, В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСУДАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА..... 76

И. В. СЫСОЕВА, В. А. СЕРГЕЕВ, В. В. СОЛТАНОВ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ЧЕЛОВЕКА..... 85

Т. И. ТЕРПИНСКАЯ, К. Д. ЯШИН, В. С. ОСИПОВИЧ, Р. Г. ЛЕМЕШ, В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ НАНОКРИСТАЛЛОВ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КЛЕТОК..... 92

Н. В. НИКОЛАЕВА, Г. А. ВЕЧЕРСКИЙ, А. Г. КРАВЦОВ, С. В. ЗОТОВ

ЭЛЕКТРЕТНО-ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ РОЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА..... 100

В. М. РУБАХОВА, В. В. ЕВСТИГНЕЕВ, О. В. КИСТЕНЬ, В. А. ДУБОВСКИЙ, В. В. СЕМАШКО

КОНТРОЛЬ РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ..... 107

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

И. Л. МОРОЗОВА, В. С. УЛАЩИК

БОЛЬ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ..... 112

С. В. СУРЕНСКИЙ, В. Н. НИКАНДРОВ

ЗНАЧЕНИЕ МИГРАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА МОНОЦИТ-ПРОИЗВОДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВАКЦИН..... 125

Е. В. КРАВЧЕНКО, Л. М. ОЛЬГОМЕЦ

НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АГОНИСТИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ..... 131

СОБЫТИЯ, ДАТЫ, ЛЮДИ

В. С. УЛАЩИК

И. А. ВЕТОХИН И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)..... 138

ПАМЯТИ УЧЕНОГО

БОРИС ИВАНОВИЧ ТКАЧЕНКО (1931 – 2009 гг.)..... 143

ОТ РЕДАКЦИИ

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ..... 145

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 146

УДК 612.822:576.535:577.322.5

А. Э. ПЫЖ¹, В. Н. НИКАНДРОВ²

ВЛИЯНИЕ МЕДИ НА РОСТ И ОБРАЗОВАНИЕ ГЕМОЛИЗИНОВ ГОСПИТАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

¹ – НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ Республики Беларусь, Минск, Беларусь;

² – Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) на протяжении двух последних десятилетий занимает ведущее место в этиологической структуре госпитальных инфекций [1, 2]. Патогенное действие *P. aeruginosa* осуществляется через комплекс продуцируемых в окружающую среду пигментов, ферментов, токсинов. Среди факторов патогенности данного микроорганизма важное место занимают гемолизины – термоустойчивый рамнолипид и фосфолипаза С. По данным литературы оба гемолизина вызывают солюбилизацию и гидролиз фосфолипидов с образованием фосфорилхолинов [3]. *In vivo* гемолизины приводят к развитию некротических поражений, особенно в печени и легких. Многофакторная природа патогенности обеспечивает этим бактериям неуязвимость практически против любых защитных систем макроорганизма – естественных (тканевые барьеры, гуморальный и клеточный иммунитет), искусственных (иммунопрепараты, антибиотики), а также дезинфектантов. Исследования последних лет указывают на рост устойчивости *P. aeruginosa* практически ко всем антибактериальным препаратам [4].

В настоящее время в связи с развитием множественной лекарственной устойчивости и выявлением новых факторов патогенности возбудителей различных заболеваний актуальным является поиск лечебных средств, не вызывающих отрицательных побочных действий: снижения иммунитета, аллергических реакций, появления новых устойчивых форм патогенных микроорганизмов. И в этом отношении терапия ионами меди и серебра наиболее перспективна при разработке тактики лечения. Медь играет одну из ключевых ролей в обмене веществ у всех живых организмов. Она входит в состав ряда биологических катализаторов – ферментов. Именно поэтому биологи назвали медь «металлом жизни». Прямо или опосредовано медь участвует в большинстве обменных процессов и является одним из их основных регуляторов.

Цель работы – оценить влияние сульфата меди на рост и образование гемолизинов штаммами *P. aeruginosa*.

Материалы и методы. Исследования проведены на 3 клинических (23/2гоб1, 23/2гоб2, 74/5гоб3) и эталонном (АТСС 15442) штаммах *P. aeruginosa*, любезно предоставленных сотрудниками лаборатории внутрибольничных инфекций ЦНИЛ Белгосмедуниверситета. Штаммы, отобранные для исследования, отличались следующими особенностями: для 23/2гоб2 – хороший урожай биомассы и интенсивное пигментообразование; 23/2гоб1 – штамм – продуцент пиоцианина, а для штамма 74/5гоб3 отмечался значительный терморезистентный гемолиз. Культуру микроорганизма поддерживали на мясо-пептонном агаре, затем пересевали в колбы Эрленмейера объемом 250 мл с питательным бульоном на основе гидролизата кильки (НПО «Микроген» г. Махачкала) и выращивали под ватно-марлевыми пробками в течение 24 ч на термостатируемой качалке при 37 °С, со скоростью перемешивания 180 об/мин. Раствор сульфата меди на деионизированной воде в концентрационном диапазоне 10⁻⁴–10⁻⁷ М добавляли в питательный бульон перед посевом. Посевная доза составляла 0,5 млрд микробных тел/мл. Пробы культуральной жидкости отбирали каждые два часа. Затем рост биомассы регистрировали турбидиметрически

по величине абсорбции при 600 нм. Биомассу отделяли центрифугированием при 3000 об/мин, супернатанты культуральной жидкости отбирали для исследования.

Гемолитическую активность в пробах культуральной жидкости объемом 0,02 мл определяли на эритроцитарном агаре [5], за 1 гемолитическую единицу принимали площадь полного гемолиза, равную 10 мм². Фосфолипазную активность определяли экспресс-методом на лецитиновом агаре и учитывали площадь зон просветления в мм² суспензии лецитина по методу [6]. Лецитин получали спиртовой экстракцией из желтка куриного яйца [7]. Отделение пигментных фракций из культуральной жидкости проводили экстракцией хлороформом, концентрацию пиоцианина учитывали по абсорбции в 0,2 н растворе HCl при 520 нм, пиовердин определяли в супернатантах культуральной жидкости после обработки хлоридом железа (10⁻³М) по абсорбции при 450 нм [8].

Все эксперименты выполнены не менее, чем четырехкратно. Результаты обработаны статистически путем подсчета выборочной средней арифметической (*M*), ошибки средней (*m*) с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Origin 6.1.

Результаты и обсуждение. Судя по полученным данным, катионы меди оказали сложное влияние на рост микроорганизма. Ингибирование роста на всех фазах развития популяции происходило только в одном случае. Так, у штамма 74/5гоб3 в конце экспоненциальной фазы роста – к 6 ч прирост биомассы в контроле составил 3,81±0,015 млрд. микробных тел/мл и 2,55±0,05 млрд во всех случаях в опыте. Ионы меди в целом не оказали влияния на рост штамма 23/2гоб1 и в то же время усиливали накопление биомассы штаммов 23/2гоб2 и эталонного. Максимальный стимулирующий эффект у эталонного штамма проявлялся при наибольшей концентрации катиона в среде к 5 ч: 1,275±0,025 млрд. м. т./мл в контроле и 1,95±0,05 млрд. в опыте. Рост штамма 23/2гоб2 усиливался на 60 % в конце логарифмической фазы – начале стационарной на 60 % по сравнению с контролем.

На образование гемолизинов внесение катионов меди оказало двойственное действие. Так, гемолитическая активность штамма 23/2гоб2 на протяжении 2–8 ч культивирования в целом снизилась и составила к 8 ч роста 100 гем. ед /мл при концентрации катиона 10⁻⁴, 10⁻⁶, 10⁻⁷ М и 400 гем. ед /мл для 10⁻⁵ М соответственно против 600 гем. ед /мл в контроле.

Фосфолипазная активность супернатантов этого штамма, напротив, в присутствии ионов меди во всех случаях существенно возросла, причем максимальный эффект наблюдался к 14 ч. Удельная скорость нарастания фосфолипазной активности увеличилась в 3–6 раз по сравнению с контролем (рис. 1). Однако через 24 ч подобный эффект иона меди не проявлялся.

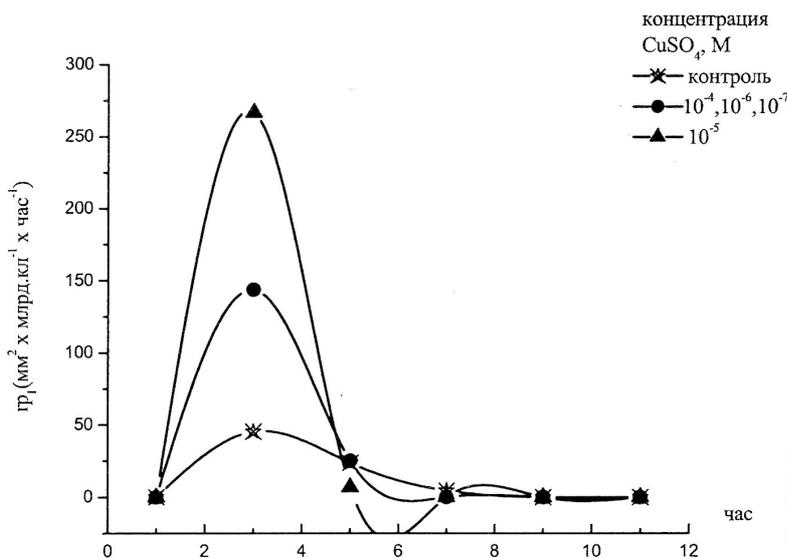


Рис. 1. Удельная скорость нарастания фосфолипазной активности штамма 23/2гоб2 в присутствии сульфата меди в питательной среде

У штамма 23/2гоб1 отмечено незначительное кратковременное увеличение гемолитической активности только к 10–4 ч роста, в процессе дальнейшего культивирования активность гемолизинов либо не отличалась от контроля, либо ингибировалась на 50 % при концентрации ионов меди 10⁻⁶ М (не показано). На уровень фосфолипазной активности ионы меди оказали выраженное ингибирующее действие уже в экспоненциальной фазе роста, о чем свидетельствует значение

удельной скорости накопления фосфолипазной активности: в контроле она в 2,5 раза выше, чем в опыте (рис. 2). В стационарной же фазе указанный эффект исчезал и фосфолипазная активность соответствовала таковой в контроле до конца культивирования.

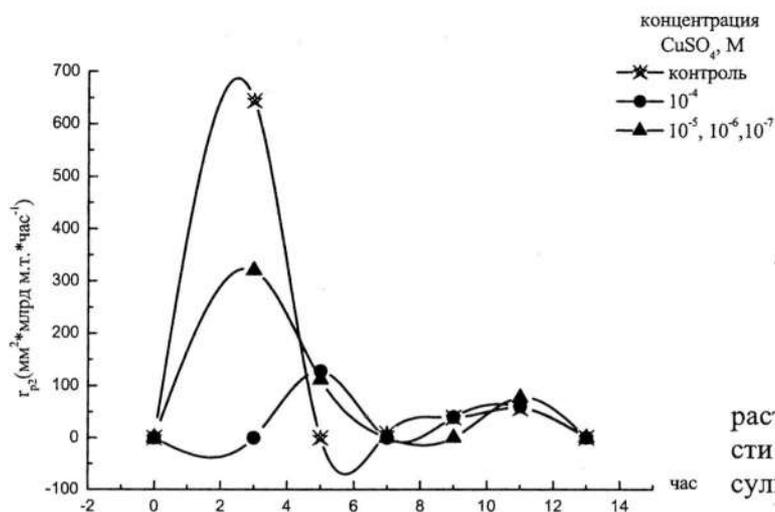


Рис. 2. Удельная скорость нарастания фосфолипазной активности штамма 23/2Гоб1 в присутствии сульфата меди в питательной среде

На фосфолипазную активность эталонного штамма ионы меди оказали наиболее сильное действие: наблюдалось ингибирование на 50 % активности фосфолипазы С во всех случаях на начальной фазе роста. Однако с выходом культуры в стационарную фазу роста эффект нивелировался и фосфолипазная активность не отличалась от контроля. Гемолитическая активность в присутствии ионов меди, напротив, увеличивалась только в экспоненциальной фазе роста и составила 1300 гем. ед /мл в опыте и 800 гем. ед /мл в контроле для 2 ч культивирования, а с 6 ч роста не отличалась от контроля.

Сходный эффект в отношении фосфолипазы С проявился и у штамма 74/5Гоб3 на всем протяжении роста микроба, а ингибирование гемолитической активности у данного штамма отличалось от эталонного тем, что накопление гемолитической активности замедлялось на протяжении первых 6 ч роста, а начиная с 7 ч, происходило стимулирование на протяжении 7–14 ч, и далее во всех случаях вновь отмечался ингибирующий эффект до конца культивирования (рис. 3).

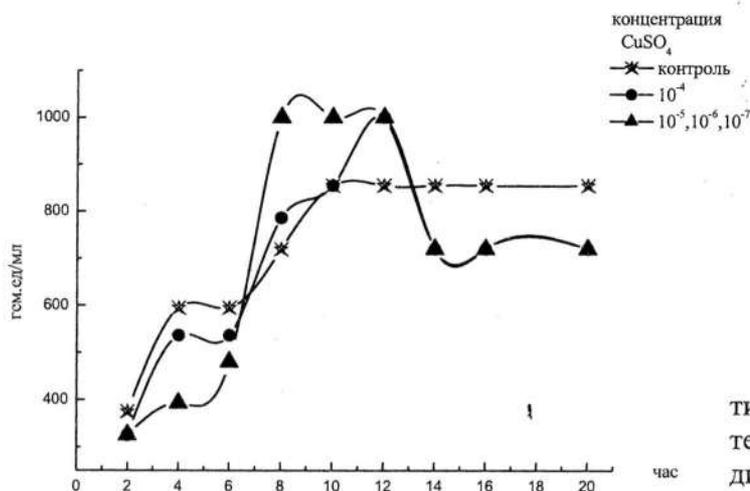


Рис. 3. Гемолитическая активность штамма 74/5Гоб3 на питательной среде с сульфатом меди в динамике роста

Известно, что в стационарной фазе роста у штаммов происходит интенсивное накопление сине-зеленых пигментов [9]. Как установлено ранее, фракции пиоцианина 23/2Гоб1 обладают собственной гемолитической активностью [10]. Поэтому следующим логичным шагом было проследить влияние катиона меди на пигментообразование. Так, оказалось, у штамма 23/2Гоб1 в присут-

ствии катионов начиная с 12 ч культивирования во всех случаях отмечен рост уровня пиовердина на 52,5 % при максимальном содержании катионов меди, на 76 % – в остальных случаях (рис. 4).

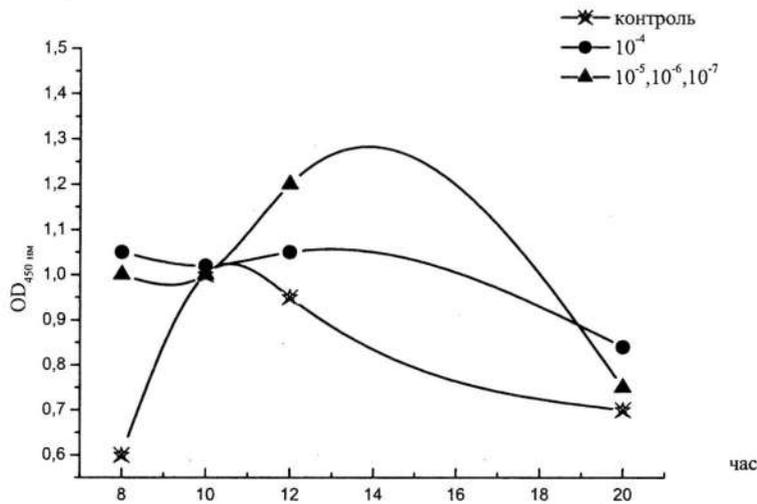


Рис. 4. Концентрация пиовердина штамма 23/2гоб1, выращенного на среде с сульфатом меди, в динамике роста

Таким образом, пик гемолитической активности штамма 23/2гоб1, возможно, связан с продукцией пиовердина. Сходный эффект отмечался и для штамма 23/2гоб2, возможно, обусловивший рост гемолитической активности в ранней стационарной фазе роста (10–14 ч). В данном случае концентрация пиоцианина в культуральной жидкости также была выше, чем в контроле (рис. 5).

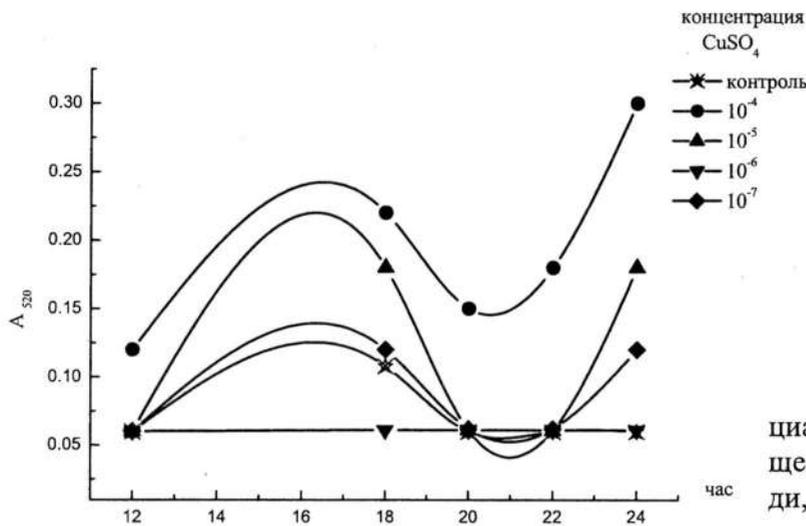


Рис. 5. Концентрация пиоцианина штамма 23/2гоб2, выращенного на среде с сульфатом меди, в динамике роста

Следует отметить, что регуляция пигментообразования у патогенных псевдомонад происходит на транскрипционном и на посттранскрипционном уровне ионами железа, избыток которых стимулирует образование пиоцианина, недостаток – пиовердина, а также посредством присутствующего синегнойной палочке феномена «кооперативной чувствительности». Данные литературы о влиянии тяжелых металлов на пигментообразование микроорганизмов фрагментарны и единичны. Встречаются работы, в которых показано как ингибирование пигментообразования *P. aeruginosa* хромом, никелем, свинцом и медью [9], так и способность пиовердина связывать ионы меди и других тяжелых металлов [11]. Логично предположить, что кратковременное увеличение гемолитической активности у изученных штаммов связано с накоплением пигментов.

Известно, что высокие концентрации ионов меди токсичны для микроорганизмов вследствие генерирования свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление липидов мембран микробных клеток [12]. Учитывая бактерицидные свойства ионов этого металла, следовало ожидать в первую очередь ингибирование роста. Однако оно происходит не во всех случаях, отмечена резистентность штаммов и стимуляция их роста. Ранее стимуляция роста ионами меди в высоких кон-

центрациях отмечена для грибов *Alternaria alternate*, *Aspergillus flavus*, *Cladosporium herbarum*, выделенных из почв промышленных районов [13]. Данные литературы об активации роста синегнойной палочки солями меди в литературе отсутствуют. Возможное объяснение этому – физиологические особенности данных штаммов. В то же время в литературе имеются указания на существование антарктических микроорганизмов, проявляющих сверхустойчивость и полирезистентность к высоким концентрациям трех самых токсичных металлов ($500\text{--}60000\text{ мг/л Hg}^{2+}$, Cu^{2+} и CrO_2^{-4}) [14].

Учитывая тот факт, что Cu^{2+} непосредственно присоединяется к аминокислотам боковых цепей (особенно цистеина и гистидина), нарушая функции ферментов, логично было ожидать и угнетение фосфолипазной активности. Предполагаемый нами эффект ингибирования фосфолипазы С отмечен не во всех случаях, а возрастание фосфолипазной активности может быть связано как с увеличением биомассы на примере штамма 23/2гоб2, так и не зависеть от роста. Кроме того, наибольший стимулирующий эффект наблюдался в некоторых случаях в наибольшей концентрации, в то время как действие сульфата меди по данным литературы носит ингибирующий характер на фосфолипазу С [15]. Это обстоятельство требует проведения дополнительных исследований.

К сожалению, механизмы устойчивости *P. aeruginosa* к токсическому действию меди по сравнению с хромом и ртутью наименее изучены. Можно думать, что резистентность *P. aeruginosa* к ионам тяжелых металлов вызвана двумя основными механизмами: посредством контроля хромосомными генами метаболизма меди в нормальных нерезистентных клетках и плазмидами у устойчивых штаммов. Так называемые R-плазмиды синегнойной палочки обеспечивают не только множественную антибиотикорезистентность посредством фосфорилирования, ацетилирования и аденилирования, но и устойчивость к ионам ртути, кадмия, хрома [12]. Выше отмечена способность пиовердина *Pseudomonas putida* связывать ионы меди в нерастворимые комплексы, поэтому возможно усиление образования пиовердина у синегнойной палочки в ответ на присутствие катиона обеспечивает его детоксикацию. У эталонного штамма в бульоне с Cu^{2+} с 14 ч роста отмечено изменение цвета культуральной жидкости из светло-желтого до светло-коричневого, после осаждения пиоцианина окраска надосадка не изменялась. Это может свидетельствовать о выделении в культуральную жидкость связывающих ионы меди экзометаболитов (металлтионеинов, сульфидов и т. д.).

Наличие же плазмидной устойчивости к ионам меди впервые показано на примере *cop*-оперона на плазмиде высокой мобильности pPT23D у фитопатогена *Pseudomonas syringae pv tomato* [16]. Транскрипция этого оперона индуцируется ионами меди, в результате трансляции образуются периплазматические белки для связывания ионов. Сведения о плазмидной устойчивости синегнойной палочки к меди не встречаются.

Заключение. Мировая медицинская практика свидетельствует в том, что микроорганизмы и вирусы становятся все более опасными для человека. Против всех инфекционных заболеваний, а их более 1000, создать вакцины невозможно. Сегодня огромное количество штаммов патогенных и условно патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекционных процессов обладают генетической множественной резистентностью к антибиотикам, сульфаниламидам, фуранам и многим другим противомикробным препаратам, к иммуноглобулинам, к фагоцитозу, бактериофагам, химическим средствам стерилизации и дезинфекции. Резистентность к лекарствам у микробов – явление всегда генетическое, передающееся потомству при репликации нуклеиновых кислот. Устойчивость к лекарствам развивается спонтанно и независимо от лекарства. Эти сведения принципиально важны. В идеале нужны препараты, к которым на генетическом уровне устойчивость вообще развиваться не может. Для этого у микроорганизмов лекарства должны поражать такие мишени, которые лимитируют жизнедеятельность и являются не биохимическими процессами, а структурами организма, которыми могут быть жгутики, реснички, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, митохондрии, лизосомы и другие структуры.

Катион Cu^{2+} относится к металлам-заместителям, необратимо замещающим металлы в активных центрах ферментов, инициирует перекисное окисление цитоплазматических мембран с последующим цитолизом микробной клетки.

Полученные нами оригинальные результаты не только в очередной раз подчеркивают выраженную биологическую активность синегнойной палочки как ведущего фактора в развитии внутрибольничных инфекций, но и диктуют необходимость проведения углубленных исследований влияния металлов с переменной валентностью на биологические свойства патогена с целью выявления возможных путей блокирования факторов вирулентности и/или снижения их активности.

Литература:

- [1]. Levy S.B., Marshall B. // Nat. Med. 2004. Vol. 10. Suppl. 12. P. S122–S129.
- [2]. Wise R., Hart T., Cars O. et al. // Brit. Med. J. 1998. Vol. 317. P. 609–610.
- [3]. Рожавин М.А. // Журн. микроб. эпидем. иммунол. 1988. № 3. С. 107–112.
- [4]. Dubois V., Arpin C., Melon M. et al. // J. Clin. Microbiol. 2001. Vol. 39. P. 2072–2078.
- [5]. Евченко Т.А., Лютов А.Г., Алешкин В.А. // Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов. Ч. 1. Уфа, 2000. С. 148–152.
- [6]. Яковлева Е.П., Рожанская Т.И., Левит Ж.Д. и др. // Прикл. биохим. микробиол. 1984. Т. 20. С. 349–355.
- [7]. Битуева Э.Б. Лебедева С.Н. Метод. указания к выполнению лаб.-практ. работ по курсу «Пищевые и биологически активные добавки». Улан-Удэ, 2005. 26 с.
- [8]. Meyer J.M., Abdullah M.A. // J. Gen. Microbiol. 2007. Vol. 107. P. 319–328.
- [9]. Рыльский А.Ф., Гвоздяк П.И. // Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии. Т. 2. Мн., 2008. С. 208–210.
- [10]. Никандров В.Н., Пыжова Н.С., Пыж А.Э. // Совершенствование осуществления государственного санитарного надзора в Республике Беларусь. Мн., 2007. С. 205–211.
- [11]. Максимова Н.П., Блажевич О.В., Лысак В.В., Фомичев Ю.К. // Микробиол. 1994. Т. 63, № 5. С. 220–226.
- [12]. Brown N.L., Rouch P.A., Lee T.O. // Plasmid. 1992. Vol. 27. P. 41–51.
- [13]. Hashem A.R. // S.A. King Saund. Univ. Scien. 2006. Vol. 9. P. 119–124.
- [14]. Таширевич А.Б., Матвеева Н.А., Романовская В.А. и др. // Докл. НАН Украины. 2007. №11. С. 70–75.
- [15]. Sugimori D., Nakamura M. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. Vol. 70. P. 535–537.
- [16]. Cooksey D.A. // Appl. Environ. Microb. 1987. Vol. 53. P. 454–456.

Поступила в редакцию 14. 04. 2009 г.

A. E. PYZH¹, V. N. NIKANDROV²

EFFECT OF COPPER ON GROWTH AND PRODUCTION OF HEMOLYSINS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CLINICAL STRAINS

¹– Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Public Health of Belarus, Minsk, Belarus

²– Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Summary

The effect of the copper content of the medium on the yields of growth and hemolytic activity clinical strains *Pseudomonas aeruginosa* was examined. The effect of the copper ions was depending on concentration and strain. The presence of copper ions in the medium has been shown to inhibit or increase hemolytic activity and bacterial growth. The new hemolytic properties of blue-green pigments were described.