

УДК 616-022.7

DOI: 10.14427/jipai.2020.3.73

## Антиадгезивная активность азоксимера бромида по отношению к токсигенным штаммам *Corynebacterium diphtheriae*

А.А. Алиева, Г.Г. Харсеева, Э.Л. Алутина, С.Ю. Тюкавкина, О.И. Сылка

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

## Antiadhesive property of azoximer bromide on the binding of *Corynebacterium diphtheriae* to pharyngeal cells HEP-2

A.A. Alieva, G.G. Kharseeva, E.L. Alutina, S.Y. Tyukavkina, O.I. Sylka

Rostov-on-Don State Medical University Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

### Аннотация

Исследована адгезивная активность планктонных и биопленочных (120- и 720-часовых) культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae* на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Hep-2. Установлено, что наиболее выраженными адгезивными свойствами обладал штамм *C. diphtheriae* (циркулирующий) и *C. diphtheriae* №665. Добавление азоксимера бромида (АЗБ) в среду культивирования оказывало дозозависимый подавляющий эффект на адгезивность как планктонных, так и биопленочных культур всех исследованных штаммов коринебактерий. АЗБ в концентрации 300 мкг/мл и 600 мкг/мл ингибировал адгезивность коринебактерий в десятки раз, а в концентрации 1200 мкг/мл – полностью. Пролонгированное воздействие АЗБ (18 часов) на коринебактерии при исследовании их адгезивности на культуре клеток Hep-2 более эффективно, чем кратковременное (2 и 8 часов). При этом к 18-му часу культивирования АЗБ оказывал значительно менее выраженный антиадгезивный эффект на биопленочные культуры, особенно 720-часовые, по сравнению с планктонными. Таким образом, целесообразно использовать АЗБ для лечения и неспецифической профилактики дифтерии на ранних стадиях инфекционного процесса у больных и контактных, тогда как у бактерионосителей, при наличии сформировавшейся биопленки, назначение данного препарата может быть менее эффективно.

### Ключевые слова

*Corynebacterium diphtheriae*, биопленочные культуры, адгезия, подавление адгезии.

Адгезия *Corynebacterium diphtheriae* играет главную роль в колонизации возбудителем эпителия верхних дыхательных путей, лежа-

### Summary

We have studied activity of type and biofilm (120- and 720-hour) cultures of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains analyzing their adhesion to Hep-2 human pharyngeal epithelial cells. *C. diphtheriae* (circulating) and *C. diphtheriae* No. 665 strains were found to have the most prominent adhesive properties. Azoximer bromide (AB) addition to the culture media caused dose-dependent inhibitory effect on adhesion of both the type and biofilm cultures of all examined corynebacteria strains. AB in 300 µg/ml and 600 µg/ml concentrations inhibited activity of corynebacteria by tens of times, and blocked it completely in the 1200 µg/ml concentration. Prolonged exposure of corynebacteria to AB (18 hours) during examination of their adhesion to Hep-2 cell culture was more effective than short (2 and 8 hours). In addition, by the 18th hour of cultivation AB had considerably less pronounced antiadhesive effect on biofilm cultures, particularly the 720-hour samples, in comparison with the type ones. Thus, AB appears to be applicable as an antiadhesive medication for therapy and nonspecific prevention of diphtheria during early stages of infection process in patients and post-exposure cases while for carriers its prescription may be less effective when a formed biofilm is already present.

### Keywords

*Corynebacterium diphtheriae*, biofilm cultures, adhesion, adhesion suppression.

щей в основе здорового бактерионосительства, без искоренения которого невозможна полная ликвидация дифтерии [1]. Для борьбы с диф-

терийным бактерионосительством в настоящее время используется антибактериальная терапия. Однако появление штаммов коринебактерий, обладающих резистентностью к антибактериальным препаратам, диктует необходимость поиска новых средств, препятствующих циркуляции *C. diphtheriae* в популяции и, в частности, в организме бактерионосителей. Одним из таких средств может явиться антиадгезивная терапия, направленная на прерывание инфекционного процесса на начальном этапе вплоть до его прекращения за счет блокады адгезии и, как следствие, колонизации бактерий на слизистой оболочке входных ворот инфекции.

Существуют различные подходы к ингибированию адгезии микроорганизмов к человеческим клеткам. С одной стороны, это создание конкурентных взаимоотношений между рецепторами для адгезинов патогенных бактерий на человеческих клетках и аналогов этих рецепторов, в роли которых могут выступать сахараиды. Так, известен антиадгезивный эффект маннозы в отношении энтеропатогенной *E. coli*, сиалил-3Р-лактозы – *H. pylori*, смеси галактозы, маннозы и *N*-ацетилнейраминовой кислоты – *P. aeruginosa* [2, 3, 4, 5]. С другой стороны, для ингибирования адгезии могут применяться аналоги адгезинов – синтетические низкомолекулярные пептиды, гиалуроновая кислота, липотейхоевые кислоты, которые имитируют структуру поверхностных адгезинов бактерий [5].

Однако необходимо указать и на определенные проблемы, связанные с использованием антиадгезивных средств. Так, большинство патогенных бактерий во время инфекционного процесса экспрессирует на своей поверхности сразу несколько различных типов адгезинов. При этом процесс адгезии, помимо адгезинов, может быть обусловлен и другими факторами, такими как гидрофобность и липофильность клеточной поверхности, сила механических взаимодействий [6, 7]. В связи с этим, в качестве эффективных средств антиадгезивной терапии необходимо использовать вещества с широким спектром блокирующей активности относительно всех факторов адгезии инфицирующего микроорганизма. В этом отношении интерес представляет иммуномодулятор азоксимер бромида (АЗБ), обладающий разнообразной фармакологической активностью, в том числе, иммуномодулирующей, мембранопротекторной, детоксицирующей, антиоксидантной [8]. Помимо этого, известно, что азоксимер бромида подавляет адгезию как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов *C.*

*diphtheriae* к эритроцитам человека 0(I) группы крови [9]. Однако, учитывая, что при дифтерийном бактерионосительстве возбудитель локализуется и формирует биопленку на эпителии верхних дыхательных путей, представляло интерес выяснить, блокирует ли азоксимер бромида адгезию токсигенных штаммов *C. diphtheriae* планктонных и биопленочных культур к этим клеткам.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение воздействия азоксимера бромида на адгезивную активность планктонных и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae* в условиях *in vitro* на культуре клеток Нер-2.

## Материалы и методы

### Микробные штаммы

Исследовали штаммы токсигенных коринебактерий: *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* №665, *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* №6765, *C. diphtheriae mitis tox<sup>+</sup>* № 269, полученные из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>*, выделенный бактериологической лабораторией ФГКУ «1002 ЦГСЭН» Минобороны России г. Ростова-на-Дону от больного с диагнозом «дифтерия ротоглотки локализованная»; *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном (несущий ген дифтерийного токсина, но токсин не продуцирующий), предоставленный МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко Ростова-на-Дону».

### Процесс образования биоплёнки

Формирование биоплёнки штаммами *C. diphtheriae* проводили по методике Р. L. Watnick, е. а. [10].

### Определение адгезии штаммов

#### *Corynebacterium diphtheriae* на культуре клеток Нер-2

Способность штаммов коринебактерий к адгезии исследовали в соответствии с указаниями L. Ott [11, 12] на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Нер-2 при экспозиции 2, 8 и 18 часов. Коринебактерии выращивали на кровяном агаре (рН 7,6-7,8) в течение 18 часов. В сывроточный бульон (рН 7,6-7,8) вносили взвесь коринебактерий ( $10^9$  КОЕ/мл), выдерживали в термостате (+37°C) в течение одних суток. В лунки с разреженным монослоем клеток Нер-2 вносили по 1 мл взвеси дифтерийных коринебактерий в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл. Далее в

лунки добавляли по 1 мл АЗБ (производства НПО Петровакс Фарм, г. Москва) в концентрации 300 мкг/мл, 600 мкг/мл и 1200 мкг/мл. Количество коринебактерий, адгезированных на клетках Нер-2, определяли высевом смыва на агар содержащий 20% сыворотки КРС. Среднее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл подсчитывали через 24 часа.

#### Статистический анализ

С помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США) проводили статистический анализ результатов исследования. При этом использовали модуль описательной статистики с расчетом средней величины, ее ошибки, медианы и межквартильного диапазона. Уровень значимости  $p$  при множественном сравнении рассчитывали по критерию Крускала-Уолиса.

#### Результаты

В предыдущем исследовании [13] установлено, что все планктонные и биопленочные культуры исследованных токсигенных штаммов коринебактерий обладали различной адгезивной активностью. Наиболее выраженные адгезивные свойства обнаружены у циркулирующего штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>*, характеризующегося высокой интенсивностью биопленкообразования. Причем, адгезивность как планктонных, так и биопленочных культур всех исследованных штаммов коринебактерий в динамике от 2-го часа культивирования к 18-му часу увеличивалась.

При исследовании воздействия АЗБ на коринебактерии (Табл. 1) в концентрации 1200 мкг/мл установили резкое, почти полное снижение адгезивных свойств как планктонных, так и биопленочных культур всех исследованных штаммов *C. diphtheriae*. Воздействие АЗБ на биопленочные культуры *C. diphtheriae* также приводило к резкому угнетению адгезии, но характеризовалось несколько иной динамикой этого процесса. Биопленочные (120- и 720-часовые) культуры всех исследованных штаммов *C. diphtheriae* полностью утрачивали свою адгезивную активность под воздействием АЗБ при 2-х часовой экспозиции культивирования. Однако, при 8- и 18-часовой экспозиции незначительную способность прикрепляться к клеткам Нер-2 наблюдали у всех взятых в исследование штаммов коринебактерий. При этом незначительное, хоть и достоверное ( $p \geq 0,05$ ) увеличение адгезивности в динамике культивирования обнаружили только у 720-часовой биопленочной культуры циркулирующего в популяции штамма *C. diphtheriae*.

При воздействии на коринебактерии АЗБ в концентрации 600 мкг/мл (Рис. 1) установлен его выраженный антиадгезивный эффект на все исследованные штаммы коринебактерий: обнаружено снижение адгезивных свойств коринебактерий в 17-687 раз. При сравнительном исследовании антиадгезивного эффекта АЗБ на планктонные и биопленочные культуры коринебактерий (Табл. 2) выявлено, что при 2-х часовой экспозиции адгезивные свойства 120- и 720-часовых биопленочных культур всех исследованных штаммов *C. diphtheriae* были ниже ( $p \geq 0,05$ ) таковых по сравнению с планктонными культурами этих же штаммов. При экспозиции 8 часов статистически достоверных отличий между адгезивными свойствами планктонных и биопленочных культур исследованных штаммов не обнаружено, за исключением 120-часовой биопленочной культуры штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* (циркулирующий), у которого адгезивность превышала ( $p \geq 0,05$ ) таковую планктонной культуры. Однако, к 18 часу культивирования адгезивность 120- и 720-часовых биопленочных культур была выше ( $p \geq 0,05$ ), чем у планктонных культур всех исследованных штаммов *C. diphtheriae* в 12-24 и 14-27 раз соответственно. При динамическом исследовании (Рис. 1) адгезивность планктонных культур всех взятых в исследование штаммов коринебактерий увеличивалась к 8 часу ( $p \geq 0,05$ ) и снижалась ( $p \geq 0,05$ ) к 18 часу культивирования. В то же время, при исследовании биопленочных культур такая динамика была характерна только для циркулирующего в популяции штамма *C. diphtheriae* и музейного штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>№665*.

Выраженный антиадгезивный эффект АЗБ на коринебактерии обнаружен и при использовании его в концентрации 300 мкг/мл (Рис. 1). Так, у всех исследованных планктонных и биопленочных культур штаммов коринебактерий адгезивность снижалась в 7-365 раз. Установлено (Табл. 3), что при экспозиции 2 часа адгезивность планктонных культур всех исследованных штаммов *C. diphtheriae* была достоверно ( $p \geq 0,05$ ) выше, чем биопленочных как 120-, так и 720-часовых культур этих же штаммов. При 8-часовой экспозиции адгезивность как планктонных так биопленочных культур всех исследованных штаммов коринебактерий не отличалась. При экспозиции 18 часов адгезивные свойства всех 720-часовых, а также 120-часовых биопленочных культур коринебактерий, за исключением штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>№ 665*, были достоверно ( $p \geq 0,05$ ) выше, чем планктонных

**Таблица 1. Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* при воздействии азоксимера бромида (1200 мкг/мл АБ)**

Штаммы	Планктонные культуры			120-часовые биопленочные культуры			720-часовые биопленочные культуры		
	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов
	<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (циркулирующий)	1,0±0,6	1,0±0,6	0	0	1,6±0,05	3,6±0,57	0	2,0±1,0**
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №665	0	0,3±0,6	0	0	0,6±0,6	0,3±0,6	0	1,0±0,6	1,0±0,6
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №6765	0	0,7±0,6	0	0	1,6±0,6	0,3±0,6	0	2,0±1,2	1,0±0,6
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (с «молчащим» геном)	1,0±0,06	0,7±0,6	0	0	0,3±0,6	0,3±0,6	0	1,0±0,6	1,0±0,6
<i>C. diphtheriae mitis tox</i> <sup>+</sup> №269	1,0±0,6	0,3±0,6	0	0	0,3±0,6	0,3±0,6	0	1,0±0,6	1,0±0,6

Примечание:

Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* выражали в (КОЕ±m)

\* - достоверность отличий (P≤0,05) между планктонной и биопленочными культурами внутри каждой временной экспозиции.

\*\* - достоверность отличий (P≤0,05) между экспозициями 2 часа и 8 часов, 2 часа и 18 часов для каждой культуры (планктонной и биопленочных).

**Таблица 2. Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* при воздействии азоксимера бромида (600 мкг/мл АБ)**

Штаммы	Планктонные культуры			120-часовые биопленочные культуры			720-часовые биопленочные культуры		
	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов
	<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (циркулирующий)	9,0±1,0***	25,0±1,0***	0,7±1,2***	1,3±0,6***	29,6±2,5***	17,0±2,0***	1,0±0***	26,0±1,0**
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №665	5,0±1,2***	10,3±1,2**	0,7±0,6***	0,7±0,6***	10,6±1,2**	3,3±0,6***	1,0±0,6***	8,3±1,5**	5,3±0,6***
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №6765	1,0±0,6**	5,3±1,5***	0,3±0,6*	1,3±0,6**	7,3±0,6***	5,3±2,0***	1,0±0,6**	5,0±1,0**	7,0±1,0***
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (с «молчащим» геном)	7,0±1,0***	2,3±1,2**	0,7±0,6***	0,3±0,6***	3,7±0,6**	3,7±1,2**	1,0±0,6***	3,3±1,2**	4,3±0,6***
<i>C. diphtheriae mitis tox</i> <sup>+</sup> №269	11,0±1,2***	4,6±1,2**	0,3±0,6***	0,7±0,6***	5,0±1,0**	4,6±0,6**	0	4,3±0,6	4,6±1,2*

Примечание:

Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* выражали в (КОЕ±m)

\* - достоверность отличий (P≤0,05) между планктонной и биопленочными культурами внутри каждой временной экспозиции.

\*\* - достоверность отличий (P≤0,05) между экспозициями 2 часа и 8 часов, 2 часа и 18 часов для каждой культуры (планктонной и биопленочных).

**Таблица 3. Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* при воздействии азоксимера бромида (300 мкг/мл АБ)**

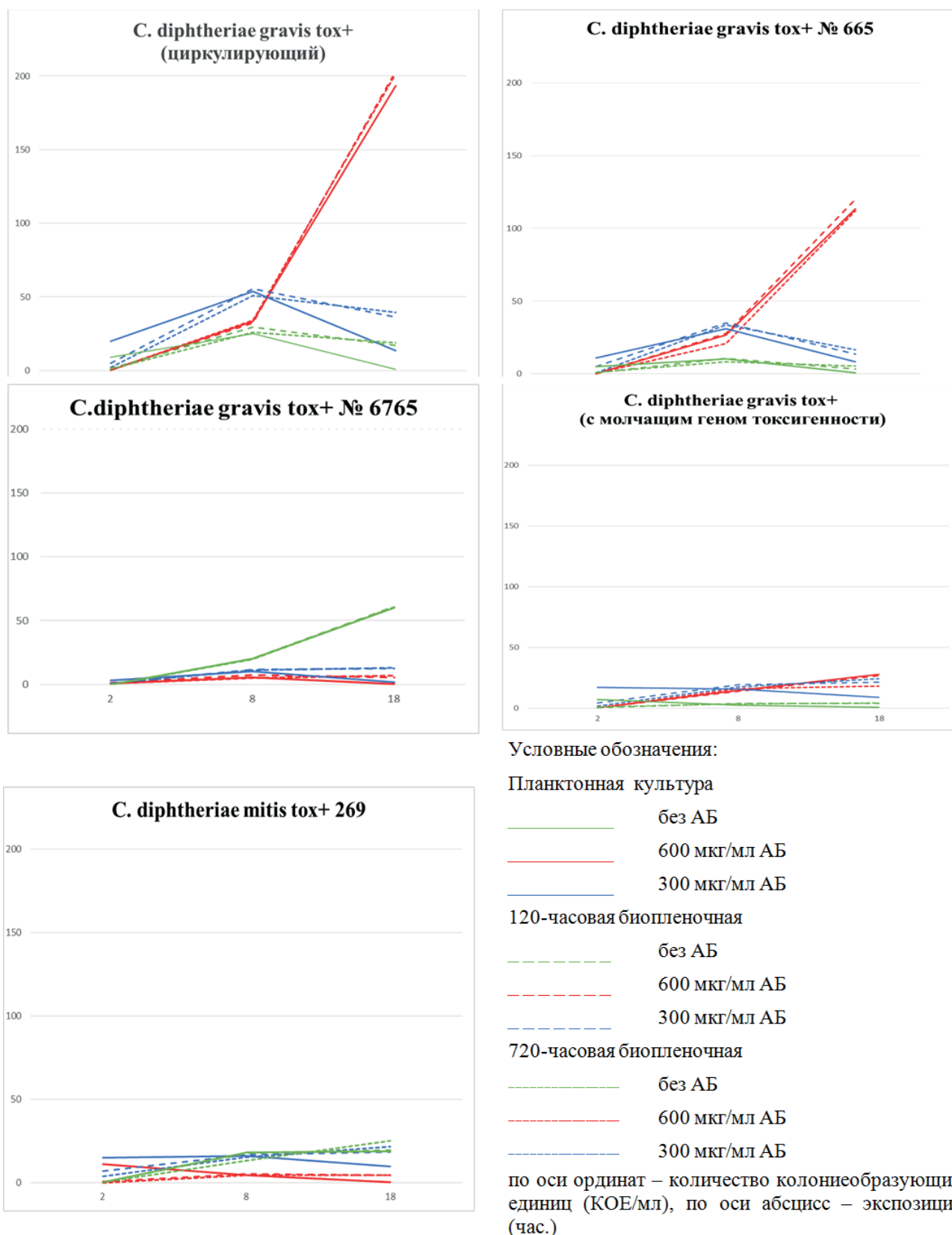
Штаммы	Планктонные культуры			120-часовые биопленочные культуры			720-часовые биопленочные культуры		
	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов	2 часа	8 часов	18 часов
	<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (циркулирующий)	20,0±1,6***	53,6±2,5***	13,3±1,5***	5,0±2,0***	55,6±2,1**	36,3±2,1***	2,0±2,0***	51,0±2,6***
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №665	11,0±0,6***	31,0±1,0***	8,3±1,2***	5,0±1,0***	35,0±2,0***	13,6±3,1***	0,7±0,6***	33,6±2,5**	16,6±2,1***
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> №6765	3,0±1,0***	10,3±1,2**	1,6±1,2**	0,7±0,6***	11,6±1,2**	12,6±2,1***	0,7±0,6***	11,0±1,0**	13,0±3,0***
<i>C. diphtheriae gravis tox</i> <sup>+</sup> (с «молчащим» геном)	17,0±1,6***	15,6±0,6***	8,6±2,1***	4,0±1,0***	19,0±2,0***	21,3±2,5***	1,7±1,5***	17,3±2,5**	24,3±2,1***
<i>C. diphtheriae mitis tox</i> <sup>+</sup> №269	15,0±2,6***	16,0±1,0	9,6±1,2***	7,0±1,0***	16,6±1,2**	18,6±2,5***	3,6±2,1***	15,3±2,1**	21,6±2,1***

Примечание:

Адгезивные свойства штаммов *C. diphtheriae* выражали в (КОЕ±m)

\* - достоверность отличий (P≤0,05) между планктонной и биопленочными культурами внутри каждой временной экспозиции.

\*\* - достоверность отличий (P≤0,05) между экспозициями 2 часа и 8 часов, 2 часа и 18 часов для каждой культуры (планктонной и биопленочных).



**Рис. 1.** Влияние АБ на адгезивную активность планктонных и биопленочных культур токсигенных штаммов *C. diphtheriae*

культур этих же штаммов. При исследовании адгезивности в динамике культивирования (Рис. 1) установлено, что у планктонных культур всех взятых в исследование штаммов коринебактерий, за исключением штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* (с «молчащим» геном) она увеличивалась к 8-му часу ( $p \geq 0,05$ ) и снижалась ( $p \geq 0,05$ ) к 18 часу культивирования. При исследовании биопленочных культур аналогичные результаты были получены только в отношении циркулирующего в популяции штамма *C. diphtheriae* и музейного штамма *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* № 665.

### Обсуждение результатов

Для развития инфекционного процесса при дифтерии необходима адгезия возбудителя на клетках хозяина, позволяющая в дальнейшем микроорганизмам осуществлять колонизацию, инвазию и размножение. Проводимая иммунизация населения дифтерийным анатоксином способствует созданию прочного антитоксического иммунитета, но не препятствует адгезии циркулирующих штаммов возбудителя дифтерии на эпителии респираторного тракта и, как следствие, формированию бактерионосительства [14]. Известно, что в состав используемых для вакцинации препаратов дифтерийного анатоксина входят и бактериальные антигены возбудителя, но иммунный ответ на них не формируется [15]. Для лечения больных дифтерией и бактерионосителей используют антибактериальную терапию, однако, учитывая увеличение в последние годы количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, встает вопрос о разработке иных подходов к борьбе с этой инфекцией. Одним из них может явиться антиадгезивная терапия, для которой используют углеводы, являющиеся рецепторными аналогами адгезинов [2, 3, 16]; пептиды, обуславливающие конкурентные взаимоотношения с патогенами за сайты адгезии [3, 4, 16]; растительные экстракты, блокирующие адгезию за счет своих гидрофобных свойств [6, 7]. Однако, эти вещества эффективны в качестве антиадгезивных препаратов только при использовании их в составе сложных смесей или «коктейлей», способных в разной степени оказывать блокирующее воздействие на множественные адгезины бактерий. [3, 7, 16]. В этом отношении использование АЗБ, обладающего универсальной адсорбционной активностью, является более перспективным. Это подтверждается тем, что этому препарату свойственна антиадгезивная активность в отношении всех исследованных нами штаммов возбудителя дифтерии.

По нашим данным установлено, что антиадгезивный эффект АЗБ имел четкую зависимость от дозы препарата и экспозиции его воздействия.

При использовании АЗБ в концентрации 300 мкг/мл и 600 мкг/мл наиболее выраженный антиадгезивный эффект к 8 часу культивирования на модели культуры клеток Нер-2 этот препарат оказывал на штаммы *C. diphtheriae mitis tox<sup>+</sup>* №269 и *C. diphtheriae gravis* с «молчащим» *tox*-геном, к 18 часу - на штаммы *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* (циркулирующий), *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* №665 и *C. diphtheriae gravis tox<sup>+</sup>* №6765. При использовании АЗБ в концентрации 1200 мкг/мл эти различия нивелировались, и адгезивная активность коринебактерий к 18 часу культивирования у всех исследованных штаммов возбудителя дифтерии снижалась до нуля.

Вслед за адгезией и колонизацией на эпителии верхних дыхательных путей возбудитель дифтерии формирует биопленку, что позволяет ему персистировать в организме на поздних стадиях манифестированных форм дифтерии и бактерионосительства. Можно предположить, что адгезины играют важную роль в образовании межмикробного матрикса т.к. он имеет преимущественно белковую природу. При исследовании воздействия АЗБ на биопленочные культуры возбудителя дифтерии обнаружили, что этот препарат оказывал на них выраженный антиадгезивный эффект. Однако динамика этого процесса несколько отличалась от таковой у планктонных культур коринебактерий. Так, на 2-м часу культивирования под воздействием АЗБ наблюдали выраженное снижение адгезивных свойств биопленочных культур всех исследованных штаммов коринебактерий, но к 8-часу адгезия увеличивалась. Это свидетельствовало, по всей видимости, о том, что на 2-м часу культивирования адгезия носит неспецифический обратимый характер. К 8- и 18-му часу культивирования АЗБ оказывал более выраженный антиадгезивный эффект на планктонные культуры коринебактерий, чем на биопленочные (фаза специфического взаимодействия). Это может свидетельствовать в пользу того, что АЗБ соединяется белками клеточной стенки и пиллями, но не матриксом биопленки. Это указывает на целесообразность использования АЗБ на ранних стадиях инфекционного процесса у больных и контактных. У бактерионосителей, при наличии сформировавшейся биопленки, назначение этого препарата может быть менее эффективно.

АЗБ менее эффективно действует на штаммы с «молчащим геном» и *C. diphtheriae mitis* №269,

что свидетельствует о влиянии токсина как на адгезивность, так и на взаимодействие коринебактерий с АЗБ.

Выраженная антиадгезивная активность иммуномодулятора АЗБ в отношении коринебактерий связана, по всей видимости, с высокой адсорбционной активностью и особенностями химической структуры (N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина). Можно предположить, что адгезины коринебактерий входящие в состав межмикробного матрикса биопленки вступают во взаимодействие с кислотными остатками белков аминокислот АЗБ. Это влечет за собой ингибирование адгезивности как планктонных, так и биопленочных культур возбудителя дифтерии. Следует отметить, что суточная доза АЗБ при введении в организм составляет 6-12 мг, что в 5-10 раз превышает концентрацию АЗБ (1200 мкг/мл), полностью блокирующую адгезию коринебактерий дифтерии на клетках фарингеального эпителия. При этом пролонгированное воздействие АЗБ (18

часов) более эффективно, чем кратковременное (2 и 8 часов), что необходимо учитывать при возможном назначении этого препарата для лечения и профилактики дифтерийной инфекции.

### Заключение

Применение препарата АЗБ как антиадгезина в отношении дифтерийных бактерий представляет интерес, прежде всего с тех позиций, что АЗБ эффективно блокирует адгезию коринебактерий именно на клетках фарингеального эпителия, на которых и происходит адгезия и колонизация возбудителя в естественных условиях. Эффективность применения АЗБ для лечения и неспецифической профилактики дифтерийной инфекции как препарата с антиадгезивной активностью, усиливается и его иммуномодулирующим воздействием, активирующим иммунный ответ организма. Использование АЗБ может способствовать снижению циркуляции штаммов возбудителя дифтерии в популяции благодаря его антиадгезивному действию.

### Литература

1. Харсеева Г.Г. Дифтерия: микробиологические и иммунологические аспекты. М.: Практическая медицина, 2014, 241 с.
2. Shoaf-Sweeney KD, Hutkins RW. Adherence, anti-adherence, and oligosaccharides preventing pathogens from sticking to the host. *Adv Food Nutr Res.* 2009; №55: 101-161. doi: 10.1016/S1043-4526(08)00402-6.
3. Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, et al. FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation. *J Med Chem.* 2010; №53: 8627-8641. doi: 10.1021/jm101011y.
4. Escaich S. Novel agents to inhibit microbial virulence and pathogenicity. *Expert Opin Ther Pat.* 2010; Vol. 20, №10: 1401-18. doi: 10.1517/13543776.2010.511176.
5. Oliveira A., Oliveira L. C., Aburjaile F. et al. Insight of Genus *Corynebacterium*: Ascertain the Role of Pathogenic and Non-pathogenic Species. *Front Microbiol.* 2017; №8: 1937-1938. doi: 10.3389/fmicb.2017.01937.
6. Anderson BN, Ding AM, Nilsson LM, et al. Weak rolling adhesion enhances bacterial surface colonization. *J Bacteriol.* 2007; №189: 1794-1802. DOI: 10.1128/JB.00899-06
7. Krachler A.M. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence* 2013; Vol. 4, №4: 284-294. doi: 10.4161/viru.24606.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония. *Иммунология* 2005; Т.26, №4: 197.
9. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Алутина Э.Л., Бревдо А.М. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheriae*. *Журн. микробиол. эпидем. и иммунобиол.* 2009; №2: 11-15.
10. Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J. Bacteriol.* 2000; №182: 2675-2679. DOI: 10.1128/jb.182.10.2675-2679.2000
11. Ott L., Höller M., Rheinlaender J. Strain-specific differences in pili formation and the interaction of *Corynebacterium diphtheriae* with host cells. *BMC Microbiology* 2010; 10: 257. doi: 10.1186/1471-2180-10-257.
12. Ott L., Höller M., Gerlach. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. *BMC Microbiology.* 2010, 10: 2. doi: 10.1186/1471-2180-10-2.
13. Харсеева Г.Г., Алиева А.А., Сылка О.И. с соавт. Способность к адгезии типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. *Альманах клинической медицины* 2017; Том. 45, №2: 154-158.
14. Максимова Н.М., Якимова Т.Н., Маркина С.С. с соавт. Дифтерия в России в 21 веке. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2017; №5: 4-14. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-4-15>
15. Харсеева Г.Г., Алиева А.А. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизм формирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2014; №4: 109-117.
16. Wojnicz D, Jankowski S. Effects of subinhibitory concentrations of amikacin and ciprofloxacin on the hydrophobicity and adherence to epithelial cells of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Int J Antimicrob Agents* 2007; №29: 700-704. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.01.007.

### Сведения об авторах

Алиева Анна Александровна - место работы: ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, тел. +79281920206, e-mail: galinagh@bk.ru