

И.С. КОЛБАЙ¹, Г.Т. ДЖАКИБАЕВА¹,
А.И. БАЙДАЛИНОВ¹, Р.А. КУНАЕВА², О.А. САПКО², С.Н. ШИН¹

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФРАКЦИИ KF-F1, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ГРИБА *FUSARIUM SOLANI*, НА МОДЕЛИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

(¹ДГП «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний», ²ДГП «Институт молекулярной биологии и биохимии» РГП ЦБИ КН МОН РК; Алматы)

В исследовании на модели стафилококковой инфекции у белых мышей подтверждено наличие антибактериальной активности у фракции KF-F1, выделенной из экстрацеллюлярных метаболитов гриба *Fusarium solani*. Препарат KF-F1 перспективен для дальнейшей разработки в качестве лекарственного средства для лечения стафилококковых инфекций.

К настоящему времени выделено более 300 микотоксинов, продуцируемых представителями 350 видов микроскопических грибов, однако практическое значение как загрязнители пищевых продуктов имеют лишь около 20. Среди них наиболее распространены и опасны для здоровья человека афлатоксины B_1 , B_2 , G_1 , G_2 , M_1 (продуценты — грибы рода *Aspergillus*), трихотеновые микотоксины (в т.ч. дезоксиваленол) и зеараленон (продуценты — грибы рода *Fusarium*), охратоксины, цитринин, цитреовиридин (продуценты — грибы рода *Aspergillus* и *Penicillium*), алкалоиды спорыни, в т.ч. лизергиновая кислота и агроклавин [1]. В основе механизма токсического действия лежит способность ингибировать синтез белка. С другой стороны, современные биотехнологии на основе грибов находят все более широкое практическое приме-

нение в медицине. Разнообразные грибные метаболиты, включая антибиотики, полисахариды, ферменты, уже давно применяются в качестве лекарственных средств [2].

Резистентность патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам с каждым годом возрастает, причем ее выраженность бывает настолько велика, что многие широко применяемые лекарственные средства теряют свою значимость при лечении ряда инфекций. В связи с этим, поиск новых продуцентов антимикробных веществ, в отношении условно-патогенных микроорганизмов, остается актуальной задачей [3].

Проведенные ранее исследования *in vitro* по скринингу антибактериальной активности 9 фракций, полученных из гриба рода *Fusarium solani*, позволили выделить фракцию KF-F1, обладающую наибольшей антибактериальной активнос-

Таблица. Антибактериальная активность KF-F1 на модели стафилококковой инфекции лабораторных мышей

Исследуемые группы	Смертность	Клиническая симптоматика	Патоморфологические, изменения выявленные при вскрытии (через 7 суток после начала лечения)	Высев стафилококков с органов
1. Интактные	0	здоровы	отсутствуют	
2. KF-F1 в терапевтической дозе	0	здоровы	Изменения при вскрытии не выявлены	
3. Зараженные, не леченые	0	Снижение двигательной активности и аппетита	Выявлены гнойники на печени у 2-х животных	Сплошной рост стафилококков вокруг кишечника, печени, сердца
4. Зараженные, леченые KF-F1 за 24 часа до заражения	0	Двигательная активность в норме	Изменений при вскрытии не обнаружено	Единичные колонии вокруг сердца, на печени
5. Зараженные, леченые KF-F1 в день заражения	0	Хорошая двигательная активность и аппетит. Смертность отсутствовала.	Изменений при вскрытии не обнаружено	Очаговое поражение стафилококком всех органов
6. Зараженные, леченые KF-F1 через 24 часа после заражения.	0	Снижение двигательной активности не обнаружено. Гибели животных нет	отсутствуют	Единичные колонии вокруг кишечника

стью подавления патогенной микрофлоры. Это позволило провести дальнейшее изучение антибактериальной активности фракции KF-F1 в условиях *in vivo*.

Целью настоящего исследования было изучение антибактериальной активности фракции KF-F1, выделенной из экстрацеллюлярных метаболитов гриба *Fusarium solani* в отношении условно-патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 25 белых мышах массой 21-25 г. Животные во время эксперимента находились на обычном рационе вивария. Мыши были разделены на 5 групп, по 5 животных в каждой группе: 1 контрольная группа – интактные животные; 2 группа – инфицированные, не леченые животные; 3 группа – инфицированные, леченые животные (начало введения препарата - за 24 часа до инфицирования); 4 группа – инфицированные, леченые животные (начало введения образца - в день инфицирования); 5 группа – инфицированные, леченые животные (начало введения образца через 24 часа после инфицирования).

Исследования были проведены на моделях стафилококковой инфекции лабораторных мышей (*Staphylococcus aureus* ATCC 209). Штамм был предоставлен НИВИ АО «КазАгроИнновация». Микроорганизм вводили в стерильный 0,9% физиологический раствор натрия хлорида в концентрации 10000000 (десять миллионов) микробных тел в 1 миллилитре. Объем введения – 0,5 мл/10 г массы тела животного. Выбор вида микроорганизма обусловлен его распространностью в качестве этиологического фактора стафилококковых инфекций.

Фракция KF-F1, выделенная из экстрацеллюлярных метаболитов гриба *Fusarium solani*, была предоставлена Институтом молекулярной биологии и биохимии им. М.А.Айтхожина. Препарат вводили внутрибрюшинно в виде 0,1% водного раствора в дозе 8 мг/кг (предполагаемая среднетерапевтическая доза, составляет 1/100 от ЛД₅₀ на мышах) или 0,08 мг/10 г (0,08 мл/10 г) за 24 часа до инфицирования, в день инфицирования и через 24 часа после инфицирования. В этой серии опытов также были использованы контрольные группы (интактные и зараженные, но не леченые). Срок наблюдения за животными – 7 суток.

Об активности исследуемого препарата судили по смертности, динамике развития инфекции, патоморфологической картине при вскрытии, гистологическом исследовании и интенсивности высыпаний с внутренних органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полученные результаты обобщены в таблице.

Из результатов, представленных в таблице, видно, что в группе зараженных, но не леченных животных, развилась стафилококковая инфекция: у 2-х животных при вскрытии обнаружены гнойнички на печени. При этом смертность у животных не наблюдалось. Было выявлено небольшое снижение двигательной активности и аппетита. Высып с органов показал сплошной рост стафилококков вокруг кишечника, печени, сердца.

В остальных исследуемых группах визуальных изменений при вскрытии не обнаружено. Была отмечена хорошая двигательная активность и аппетит. Гибель животных отсутствовала.

Высып с органов у зараженных мышей и леченных KF-F1 показал образование единичных колоний вокруг кишечника, печени и сердца у животных, получивших препарат в профилактических целях (лечение начато за 24 часа до инфицирования). В группах, получавших KF-F1 в лечебных целях (группы 5 и 6) наблюдали как образование единичных колоний вокруг кишечника, печени и сердца, так и наличие очагового поражения стафилококком всех органов.

Таким образом, проведенные исследования на лабораторных мышах подтверждают наличие антибактериальной активности фракции KF-F1 на модели стафилококковой инфекции. Полученные

в проведенных исследований результаты указывают на то, что экстракеллюлярные метаболиты из гриба *Fusarium solani* содержат активные вещества, проявляющие выраженное подавляющее действие в отношении условно-патогенных стафилококков.

Препарат KF-F1 перспективен для дальнейшей разработки в качестве лекарственного средства для лечения стафилококковых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билай В.И. Фузарии. Киев: Наукова думка, 1977. – 441 с.

2. Кипич А.Н., Корнейчик Т.В. Определение антиоксидантной активности на модели перекисного окисления липидов кислоты, инициированного грибной марганец пероксидазой // Грибные биотехнологии и их использование в медицине. - Минск, 2007. - Т.ІХ. - С.27.

3. Садыкова В.С., Гаврилова С.Т., Чижмотря Н.М. Антимикробная активность сибирских штаммов грибов рода *Trichoderma* в отношении условно-патогенных микроорганизмов // Грибные биотехнологии и их использование в медицине. - Минск, 2007. - С.44.

Резюме

Fusarium solani санырауқұлактар клеткалардың сыртқы метаболиттерден алынған KF-F1 фракциясының стафилококк инфекциясы үлгісінде бактерияларға қарсы белсенділігінің болуы айқындалған. KF-F1 препараттары стафилококк инфекциясын емдеуге арналған дәрі-дәрмектін бірі болатыны ұсынылған.

Summary

In the experiments on the model of staphylococcus infection in mouse the antibacterial activity of KF-F1 fraction of extracellular metabolites from *Fusarium solani* fungi was confirmed. KF-F1 preparation is perspective for further elaboration as a medical preparation to treat the staphylococcus infection.