

УДК 57.083.13:615.372:579.22

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.3>

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОЖИВНИХ СУБСТРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ БАКТЕРІЙ, НА ОКРЕМІ ОЗНАКИ ТА ФАКТОРИ ПАТОГЕННОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

**Ісаєнко Олена Юріївна,**

доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0000-0002-5575-1296

**Бабич Євгеній Михайлович,**

доктор медичних наук,  
завідувач лабораторії профілактики краплинних інфекцій  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0000-0002-9382-584X

**Коляда Тетяна Іванівна,**

доктор медичних наук,  
завідувачка лабораторії клінічної імунології та алергології  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0000-0002-4143-8514

**Рижкова Таїсія Миколаївна,**

доктор технічних наук,  
доцент кафедри технології переробки, стандартизації та технічного сервісу  
Харківської державної зооветеринарної академії  
ORCID: 0000-0002-1029-8838

**Білозерський Володимир Іванович,**

кандидат медичних наук,  
старший науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України»  
ORCID: 0009-0000-0999-9808

*Мета дослідження – на основі використання біологічно активних речовин мікроорганізмів розробити високопродуктивні живильні середовища для культивування високо вибагливих бактерій.*

*Методи дослідження передбачали отримання ультразвукових дезінтегратів мікробних суспензій *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* з оптичною щільністю 10,0 одиниць за шкалою McFarland (прилад Densi-La-Meter) за допомогою генератора ГЗ-109 (40,0 кГц, 6 годин). Для вивчення впливу дезінтегратів на окремі ознаки та фактори патогенності мікроорганізмів (форму, краї, випуклість, розмір колоній і пігментоутворення) до поживного агару додавали ультразвуковий дезінтеграт *S. epidermidis* або *P. aeruginosa* у кількості 20%. Культури дослідних мікроорганізмів (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), які вирощували на поживному агарі з додаванням дезінтеграту або без нього, культивували в аеробних умовах протягом 1, 2, 3, 5 та 21 доби при температурі (37 ± 1) °С.*

*Результати дослідження. При вирощуванні мікробних клітин *P. aeruginosa* на поживному агарі з власними ультразвуковими дезінтегратами відмічено посилення продукування пігменту піоціаніну (1 – 5 – доба експерименту). Культивування *P. aeruginosa* на середовищах із додаванням ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* супроводжувалося інгібуванням піоціаніну (більш вираженням 1 – і 2 – доба, менш вираженням – 3 доби). Інкубування стафілококу на поживному агарі з ультразвуковим дезінтегратом *S. epidermidis* приводило до пригнічення пігменту *S. aureus* після добового впливу та його відновлення при дводобовій експозиції. При порівнянні ультразвукових дезінтегратів *P. aeruginosa* з дезінтегратами *S. epidermidis* встановлено відмінності стосовно*

посилення або пригнічення пігментів збудників. Однаковим у обох досліджуваних поживних субстратах, які містять біологічно активні речовини *P. aeruginosa* чи *S. epidermidis*, було наявність факторів впливу в обмеженій кількості відносно стимулювання / інгібування пігментоутворення мікроорганізмів або вони протягом певного часу втрачали свою активність щодо обраних ознак бактерій.

Представлені результати можна використати в двох напрямках: розробка кандидат-препаратів на основі біологічно активних речовин індигенної мікрофлори, що дасть можливість впливати на формування мікробних спільнот з заданими властивостями та пригнічувати фактори патогенності збудників бактеріальних інфекцій і виготовлення поживних середовищ із застосуванням, в якості факторів росту, біологічно активних речовин мікроорганізмів для культивування високо вибагливих бактерій.

**Ключові слова:** поживні середовища, пігменти, високо вибагливі бактерії, культивування, ультразвук, дезінтеграт, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

### **Isayenko Olena, Babych Yevhen, Kolyada Tetyana, Ryzhkova Taisia, Bilozersky Volodymyr. Study of the influence of nutrient substrates containing biologically active substances of bacteria on individual signs and factors of pathogenicity of microorganisms**

*The purpose of the research: based on the use of biologically active substances of microorganisms, to develop highly productive nutrient media for the cultivation of highly demanding bacteria.*

*Research methods involved obtaining ultrasonic disintegrates of microbial suspensions of *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* with an optical density of 10,0 units on the McFarland scale (Densi-La-Meter device) using a G3-109 generator (40,0 kHz, 6 hours). To study the influence of disintegrants on certain signs and factors of pathogenicity of microorganisms (shape, edges, convexity, size of colonies and pigment formation), ultrasonic disintegrant of *S. epidermidis* or *P. aeruginosa* in the amount of 20% was added to nutrient agar. Cultures of experimental microorganisms (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), which were grown on nutrient agar with or without the addition of disintegrant, were cultivated in aerobic conditions for 1, 2, 3, 5, and 21 days at a temperature of  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ .*

*Research results. When growing microbial cells of *P. aeruginosa* on nutrient agar with their own ultrasonic disintegrates, an increase in the production of pyocyanin pigment was noted (day 1, day 5 of the experiment). Cultivation of *P. aeruginosa* on media with the addition of ultrasonic disintegrates of *S. epidermidis* was accompanied by inhibition of pyocyanin (more pronounced at 1 and 2 days, less pronounced at 3 days). Incubation of staphylococcus on nutrient agar with ultrasonically disintegrated *S. epidermidis* resulted in inhibition of *S. aureus* pigment after daily exposure and its recovery after two-day exposure. When comparing ultrasonic disintegrates of *P. aeruginosa* with disintegrates of *S. epidermidis*, differences were established regarding the enhancement or inhibition of pigments of pathogens. The same in both studied nutrient substrates, which contain biologically active substances of *P. aeruginosa* or *S. epidermidis*, was the presence of influencing factors in a limited amount relative to the stimulation / inhibition of pigment formation of microorganisms, or they lost their activity in relation to selected bacterial characteristics over a certain period of time.*

*The presented results can be used in two directions: the development of candidate drugs based on biologically active substances of indigenous microflora, which will make it possible to influence the formation of microbial communities with given properties and suppress the pathogenicity factors of the causative agents of bacterial infections, and the production of nutrient media using, as growth factors, biologically active substances of microorganisms for the cultivation of highly fastidious bacteria.*

**Key words:** nutrient media, pigments, fastidious bacteria, cultivation, ultrasound, disintegrate, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

**Вступ.** Наслідками воєнного стану, який супроводжується нераціональним харчуванням, переохолодженням, стресами, низькою якістю продуктів харчування, зниженням імунітету, є загострення хронічних та розвиток гострих хвороб бактеріального генезу у військовослужбовців та цивільного населення. Зазначене зумовлює підвищену потребу щодо бактеріологічного обстеження хворих, а це потребує використання поживних середовищ у великій кількості [1–4].

Внаслідок воєнних дій вітчизняне виробництво щодо поживних середовищ має певні обмеження: від закриття окремих ліній на підприємствах до відсутності деяких компонентів.

Поживні середовища закордонного виробництва не можуть повністю забезпечити потреби нашої країни. До того ж, вони мають низку недо-

ліків. Серед останніх, слід виділити ті, котрі важко витримати в умовах війни: дорога вартість, температурний режим та логістичне забезпечення, зокрема, складність транспортування.

Розробка і впровадження середовищ культивування, собівартість яких в декілька разів нижча за існуючі, є вкрай необхідним для економіки та медицини нашої країни та стане в нагоді у світі. Пріоритетним напрямом досліджень в умовах воєнного стану є отримання доступних вітчизняних поживних середовищ із альтернативних речовин. В якості останніх можна запропонувати мікроорганізми, їхні компоненти, похідні та продукти життєдіяльності, котрі з успіхом використовують у різних галузях медицини, фармакології, ветеринарії, рослинництві, виробництві, тощо як в нашій країні, так і в усьому світі [1–3; 5–12].

Чималу увагу приділяють проблемам антибіотикорезистентності та біоплівкоутворення бактерій, а також ролі метаболітів мікроорганізмів в цьому напрямку [5–8]. Досі актуальні наукові дослідження у сфері інфекційних хвороб, спричинених стійкими до антибактеріальних препаратів збудниками, й участі похідних бактерій у зазначеному [9–11]. Багато публікацій присвячено проблемам відсутності протимікробних засобів щодо подолання антибіотикорезистентних бактерій та застосування складових мікроорганізмів для розробок антибактеріальних препаратів [1; 2; 4; 6; 10; 12]. Використання компонентів, похідних і продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, в якості факторів росту, зустрічається в окремих публікаціях [4; 6; 13]. З успіхом проведені дослідження та багатообіцяючі результати щодо даного напрямку було враховано при виконанні даної роботи.

**Мета та завдання.** Мета роботи – на основі використання біологічно активних речовин мікроорганізмів розробити високопродуктивні живильні середовища для культивування високо вибагливих бактерій.

**Завдання:** 1. Одержання зразків біологічно активних речовин (БАР) мікроорганізмів за допомогою ультразвукової дезінтеграції мікробних мас. 2. Вивчення впливу БАР окремих представників мікрофлори на окремі ознаки бактерій. 3. Дослідження впливу біологічно активних речовин *S. epidermidis* і *P. aeruginosa* на фактори патогенності збудників бактеріальних інфекцій. 4. Проведення порівняння ультразвукових дезінтегрatів *P. aeruginosa* з ультразвуковими дезінтегрatами *S. epidermidis* щодо впливу на мікроорганізми.

**Методи дослідження.** Приготування інокулятивних мікроорганізмів для дезінтеграції. Культури бактерій вирощували при температурі  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  впродовж 20-24 годин на поживному агарі. Мікробні маси тричі відмивали стерильним 0,9% розчином натрію хлориду (рН 7,0) від залишків середовища при 1000 г впродовж 30 хвилин. З осаду готували робочі мікробні суспензії *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, які мали оптичну щільність 10,0 одиниць за шкалою McFarland (прилад Densi-La-Meter). Синхронізацію культур здійснювали в гіпотермічних умовах завдяки одноразовому впливу низької температури  $(4 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин.

Режим ультразвукової дезінтеграції. Мікробні суспензії *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* обробляли низькочастотними ультразвуковими хвилями з використанням генератора ГЗ-109 (Великолукський Радіозавод, СРСР), навантаженого на кільцеві п'єзокерамічні перетворювачі типу ЦТС,

в діапазоні частот  $\Delta f_2 = 35 \div 50$  кГц ( $f_{\max} = 40,0$  кГц) при амплітуді збудження  $U = 15$  В з навантаженням  $R = 50 \Omega$  ( $P = 5$  Вт). Коефіцієнт перетворення електричної в акустичну потужність  $\eta \approx 5\%$  дозволив досягти середню потужність акустичних коливань у місці розташування біологічних об'єктів  $0,25 - 0,5$  Вт. Дезінтеграцію клітин здійснювали в об'ємі  $2,0 \times 20,0$  мл впродовж 6 годин.

Отримання ультразвукових дезінтегрatів бактерій. Після ультразвукового опромінення зразки дезінтегрatів мікробних клітин *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* прогрівали при температурі  $(80 \pm 1)^\circ\text{C}$  впродовж 50–60 хвилин і застосовували, як живильний компонент, для вирощування культур мікроорганізмів, замість сироватки великої рогатої худоби.

Вивчення впливу дезінтегрatів на окремі ознаки та фактори патогенності мікроорганізмів. Для отримання експериментальних поживних субстратів до поживного агару вносили ультразвуковий дезінтегрat *S. epidermidis* або *P. aeruginosa* у кількості 20%. В якості контролю застосовували виробничий поживний агар. Культури дослідних мікроорганізмів, які вирощували на поживному агарі з додаванням ультразвукового дезінтеграту або на поживному агарі, культивували в аеробних умовах протягом 1, 2, 3, 5 та 21 доби при температурі  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

Вивчення впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини бактерій, проводили на наступні ознаки колоній *Staphylococcus* та *Pseudomonas*: форму, краї, випуклість, розмір. Пігментоутворення представників *P. aeruginosa* при застосуванні ультразвукових дезінтегрatів визначали якісним методом за відсутністю або наявністю даної культуральної ознаки. Всі дослідні проводили в п'яти повторах.

**Результати дослідження.** Результати експериментального дослідження стосовно впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини бактерій, на ріст *S. aureus*, не відрізнялися від даних виробничого поживного бульйону (таблиця 1). Добова експозиція *S. aureus* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* не впливала на окремі ознаки досліджуваного штаму стафілококу: колонії були правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру.

Збільшення часу експозиції щодо витримки в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis*, до двох діб, також не оказувало вплив на ростові властивості, форму, розмір *S. aureus*: ці параметри були аналогічні зазначеним показникам після культивування стафілококу у поживному бульйоні (Таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту) *S. epidermidis* на окремі ознаки та фактори патогенності *S. aureus*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПБ	БАР
<i>S. aureus</i>	росту	1	+	+
		2	+	+
	пігменту	1	+++	+
		2	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки; ++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема їх пригнічення

Незважаючи на відсутність впливу на вище-названі ознаки *S. aureus*, спостерігалися зміни пігменту даного збудника при його вирощуванні в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* (Таблиця 1). Так, після добової експозиції у поживних субстратах коагулазонегативного штаму стафілококу відмічалось пригнічення характерного пігменту *S. aureus*. Протилежні результати отримано при культивуванні даного штаму стафілококу у поживному бульйоні: відмічено наявність вираженого пігменту *S. aureus*. Отже, при вирощуванні мікробних клітин *S. aureus* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* спостерігалось пригнічення його пігменту у порівнянні з мікроорганізмами, культивованими у поживному бульйоні.

При збільшенні терміну експозиції до двох діб подальшого пригнічення пігменту *S. aureus* не відбувалось. Навіть навпаки, при дводобовому вирощуванні *S. aureus* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* помічалось наявність характерного пігменту *S. aureus*. Зазначене свідчить про відновлення пігменту *S. aureus* після двох діб експозиції, на відміну від пригнічення зазначеного фактору патогенності при добовому строку дії. Результати дводобового впливу ультразвукових дезінтегратів *S. epidermidis* на пігмент *S. aureus* аналогічні даним щодо обраного показника після дводобової експозиції в пробах поживного бульйону. Отже, відмінність якісних показників пігментів *S. aureus*, вирощених у експериментальному та виробничому поживних середовищах, наявна після добового вирощування зазначених бактерій і відсутня після дводобової експозиції.

Результати дослідження, представлені в таблиці 2, свідчать про відсутність впливу ультразвукового дезінтеграту *S. epidermidis* на окремі ознаки *P. aeruginosa*. Дане експериментальне середовище не впливало на форму і розмір колоній псевдомонад впродовж всього експерименту, а саме після добового, дводобового, тридобового

терміну інкубування. Колонії досліджуваного штаму псевдомонад, після вирощування у поживних субстратах, які містять біологічно активні речовини стафілококу і після культивування у поживному бульйоні, були правильної форми, з рівними краями, випуклі, звичайного розміру. Зазначені результати відносно ультразвукового дезінтеграту *S. epidermidis* щодо *P. aeruginosa* співпадають з попередніми даними стосовно відсутності впливу поживних субстратів *S. epidermidis* на аналогічні ознаки *S. aureus*.

Дані наявності впливу дослідного середовища (ультра звукового дезінтеграту *S. epidermidis*) на фактори патогенності культури *Pseudomonas*, а саме на якісні показники пігменту піоціаніну, представлені в таблиці 2. Результати впливу поживних субстратів, які містять біологічно активні речовини стафілококу, на пігмент окремого представника *P. aeruginosa*, залежали від терміну інкубування (1 – , 2 – та 3 доби) (Таблиця 2). Після однодобової та дводобової експозицій *Pseudomonas* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* спостерігалось виражене пригнічення піоціаніну. Менший вплив щодо якісних показників пігменту псевдомонад виявлено після тридобового терміну інкубування. Це позначає відновлення пігменту *P. aeruginosa* після трьох діб експозиції, на відміну від пригнічення зазначеного фактору патогенності після добового та дводобового терміну впливу на мікроорганізм. Бактерії, культивовані у поживному бульйоні, мали в наявності виражений піоціанін *P. aeruginosa*, в усіх пробах, протягом всього експерименту.

Щодо вищенаведених результатів, зокрема вираженого пригнічення факторів патогенності *P. aeruginosa* після 1–і 2–діб культивування та меншого інгібування піоціаніну через три доби інкубування у дезінтегратах *S. epidermidis* (Таблиця 2), близькі дані було отримано при культивуванні *S. aureus* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis*, а саме: спостерігалось пригнічення



Таблиця 2

Вплив поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту) *S. epidermidis* на окремі ознаки та фактори патогенності *P. aeruginosa*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПБ	БАР
<i>P. aeruginosa</i>	росту	1	+	+
		2	+	+
		3	+	+
	пігменту (піоціаніну)	1	+++	+
		2	+++	+
		3	+++	++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки; +,++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема їх пригнічення

пігменту стафілококу після добового впливу та відновлення пігменту після двох діб вирощування (Таблиця 1). Ці дані дають змогу припустити про обмежену наявність інгібіторів обраних ознак мікроорганізмів в ультразвуковому дезінтеграті *S. epidermidis*, що дає змогу поживним субстратам *S. epidermidis* пригнічувати фактори патогенності бактерій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), на початку їхнього інкубування в ультразвуковому дезінтеграті, та послаблення або відсутність даного ефекту при збільшенні терміну експозиції.

Наступним етапом нашого експериментального дослідження стало вивчення впливу поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту) *P. aeruginosa* на окремі ознаки та фактори патогенності *P. aeruginosa*, результати якого представлено в таблиці 3.

Витримка клітин *Pseudomonas* у поживних субстратах, які містять біологічно активні речовини *P. aeruginosa*, не оказувала вплив на форму та розмір псевдомонад (Таблиця 3). Відмінність в часі експозиції (1-5 – та 21 доби) не впливала і не змінювала названі параметри. Обрані показники *P. aeruginosa* при вирощуванні щодо власного ультразвукового дезінтеграту відповідали аналогічним ознакам після культивування псевдомонад на поживному агарі.

Відсутність впливу поживних субстратів *P. aeruginosa* на вищеназвані ознаки *Pseudomonas* було аналогічно даним стосовно відсутності змін подібних показників збудників *S. aureus* і *P. aeruginosa* при їх вирощуванні в ультразвукових дезінтергатах *S. epidermidis*. Звідси виходить, що поживні субстрати, які містять біологічно

Таблиця 3

Вплив поживних субстратів (ультразвукового дезінтеграту) *P. aeruginosa* на окремі ознаки та фактори патогенності *P. aeruginosa*

Тест-культури	Наявність	Час експозиції, доба	Поживні субстрати	
			ПБ	БАР
<i>P. aeruginosa</i>	росту	1	+	+
		5	+	+
		21	+	+
	пігменту (піоціаніну)	1	+++	++++
		5	+++	++++
		21	+++	+++

Примітки: + – відсутність впливу поживних субстратів на дані ознаки; +,+++ – наявність та ступінь впливу поживних субстратів на дані ознаки, зокрема їх посилення

активні речовини різних бактерій (*S. epidermidis*, *P. aeruginosa*) однаково не чинять вплив на певні ознаки різних мікроорганізмів (*S. aureus*, *P. aeruginosa*).

За результатами проведеного випробування встановлено зміни пігменту *P. aeruginosa* при

його вирощуванні в ультразвукових дезінтергатах *P. aeruginosa* (Таблиця 3). Після добової та п'ятидобової експозиції *Pseudomonas* у власних поживних субстратах відмічалася посилення пігменту піоціаніну. Відмінні результати виявлено при вирощуванні *P. aeruginosa* у поживному бульйоні.

Після культивування даного збудника на виробничому середовищі спостерігалось наявність менш вираженого пігменту ніж у представників під дією дезінтеграту. Виходить, при культивуванні мікробних клітин псевдомонад на середовищах із додаванням власних ультразвукових дезінтегратах відмічено посилення продукування його пігменту у порівнянні з *P. aeruginosa*, культивованими на поживному агарі. При збільшенні терміну експозиції до 21 доби змін пігментоутворення псевдомонад не відбувалося під впливом поживних субстратів *P. aeruginosa*. Дані двадцяти однієї доби вирощування *P. aeruginosa* у власних ультразвукових дезінтегратах аналогічні результатам культивування даного збудника на поживному агарі. Це свідчить про однаковий вплив на мікроорганізми експериментального та виробничого середовищ при тривалому терміні експозиції. Представлені результати вказують на наявність у поживних субстратах *P. aeruginosa* посилюючих чинників в обмеженій кількості або вони протягом певного часу втрачають свою активність щодо певних факторів патогенності, зокрема відносно піоціаніну.

Проведення порівняння ультразвукових дезінтегратів *P. aeruginosa* з ультразвуковими дезінтегратами *S. epidermidis* показало відмінність результатів досліджень. При культивуванні мікробних клітин *P. aeruginosa* на середовищах з додаванням власних ультразвукових дезінтегратів відмічено посилення продукування пігменту піоціаніну (1-5 – доба експерименту) (Таблиця 3), а вирощування *P. aeruginosa* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* супроводжувалося інгібуванням піоціаніну (більш вираженим 1 – і 2 – доба, менш вираженим – 3 доби) (Таблиця 2) та інкубування стафілококу в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* приводило до пригнічення пігменту *S. aureus* після добового впливу (Таблиця 1). Однаковим у обох досліджуваних поживних субстратах, які містять біологічно активні речовини *P. aeruginosa* або *S. epidermidis*, було наявність факторів впливу в обмеженій кількості стосовно посилення (стимулювання) або пригнічення (інгібування) факторів патогенності мікроорганізмів.

**Висновки.** Доведено, що при вирощуванні мікробних клітин *S. aureus* в ультразвукових дезінтегратах *S. epidermidis* впродовж доби відбувалося пригнічення його пігменту у порівнянні з мікроорганізмами, культивованими на поживному агарі, а після двох діб експозиції на середовищі з дезінтегратом спостерігалось відновлення пігменту *S. aureus*.

Показано пригнічення пігменту *P. aeruginosa* після однієї та двох діб експозиції на поживному агарі з ультразвуковим дезінтегратом *S. epidermidis* та відновлення піоціаніну після трьохдобового впливу.

Встановлено посилення пігменту піоціаніну після добової та п'ятидобової експозиції *Pseudomonas* на середовищах із додаванням власних дезінтегратів та відсутність змін пігментоутворення псевдомонад при збільшенні терміну експозиції до 21 доби.

Зроблено припущення щодо обмеженої наявності інгібіторів обраних ознак мікроорганізмів в ультразвуковому дезінтеграті *S. epidermidis*, що дало змогу пригнічувати фактори патогенності бактерій (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), на початку їхнього інкубування в цьому дезінтеграті, та послаблення або відсутність даного ефекту при збільшенні терміну експозиції. У поживних субстратах *P. aeruginosa* посилюючі чинники також наявні в обмеженій кількості або вони протягом певного часу втрачають свою активність щодо певних факторів патогенності, зокрема піоціаніну.

Представлені в даній статті результати можна використати в двох напрямках. По-перше – розробка кандидат-препаратів на основі біологічно активних речовин індигенної мікрофлори, яка дасть можливість впливати на формування мікробних спільнот з заданими властивостями та пригнічувати фактори патогенності збудників бактеріальних інфекцій. По-друге – виготовлення поживних середовищ із застосуванням, в якості факторів росту, біологічно активних речовин мікроорганізмів для культивування високо вибагливих бактерій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Geitani R., Moubareck A. C., Touqui L., Sarkis K. D Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 2019. Vol. 19(1). P. 54–60.
2. Hanchi H., Hammami R., Gingras H., Kourda R., Bergeron M. G., J. Ben Hamida, Ouellette M., Fliess I. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*. 2017. Vol. 12. P. 205–212.
3. Bengtsson T., Lönn, J., Khalaf, H., Palm E. The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *Microbiology Open*. 2018. Vol. 7(6). P. e00606.

4. Isayenko O., Knysh O., Babysh Y., Ryzhkova T., Dyukareva G. Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10(1). P. 3–8.
5. Sambanthamoorthy K., Feng X., Patel R., Parnavitana C. Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from *Lactobacilli* against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiology*. 2014. Vol. 14(1). P. 197.
6. Isayenko O., Knysh O., Kotsar O., Ryzhkova T., Dyukareva G. Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10(2). P. 245–250.
7. Ribeiro S. Antibiofilm Peptides Increase the Susceptibility of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015. Vol. 59(7). P. 3906-3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>
8. Field D., Seisling N., Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1713–1719.
9. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization, 27 February 2017. URL: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
10. Isayenko O. Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11(1). P. 139–145. URL: <https://doi.org/10.15421/022021>.
11. Hanchi H., Hammami R., Gingras H., Kourda R., Bergeron M. G., Ben Hamida J., Ouellette M., Fliss I. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*. 2017. No 12. P. 205–212.
12. Trafton A. Probiotics and antibiotics create a killer combination. Delivered together, the two join forces to eradicate drug-resistant bacteria. MIT News Office. 2018. URL: <http://news.mit.edu/2018/probiotics-antibiotics-kill-drug-resistant-bacteria-1017>.
13. Ісаєнко О.Ю. Протидифтерійні властивості структурно-метаболітичних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів в тестах *in vitro* та *in vivo*. *Фізіологічний журнал*. 2019. 65. Issue 6. С. 51–61.

#### REFERENCES

1. Geitani, R., Moubareck, A.C., Touqui, L. & Sarkis, K.D. (2019). Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*, 19(1), 54–60. doi: 10.1186/s12866-019-1416-8.
2. Hanchi, H., Hammami, R., Gingras, H., Kourda, R., Bergeron, M.G, Ben Hamida, J., Ouellette, M. & Fliss, I. (2017). Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*, 12, 205-212. doi: 10.2217/fmb-2016-0113.
3. Bengtsson, T., Lönn, J., Khalaf, H., & Palm E. (2018). The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *Microbiology Open*, 7(6), e00606. doi:10.1002/mbo3.606.
4. Isayenko, O.Y., Knysh, O.V., Babysh, Y.M., Ryzhkova, T.N., & Dyukareva, G.I. (2019). Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(1), 3–8. doi: 10.15421/021901. [in Ukrainian].
5. Sambanthamoorthy, K., Feng, X., Patel, R., & Parnavitana, C. (2014). Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from *Lactobacilli* against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiology*, 14(1):197. doi:10.1186/1471-2180-14-197.
6. Isayenko, O., Knysh, O., Kotsar, O., Ryzhkova, T., & Dyukareva, G. (2019). Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 245–250. doi: 10.15421/021937.
7. Ribeiro, S. M., de la Fuente-Núñez, C., Baquir, B., Faria-Junior, C., Franco, O. L., & Hancock, R. E. (2015). Antibiofilm Peptides Increase the Susceptibility of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(7), 3906-3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>
8. Field, D., Seisling, N., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2016). Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, Vol. 7. P. 1713-1719.
9. World Health Organization. (2017, February 27). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Kotsar, O. V., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2020). Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(1), 139-145. <https://doi.org/10.15421/022021>
11. Hanchi, H., Hammami, R., Gingras, H., Kourda, R., Bergeron, M. G., Ben Hamida, J., Ouellette, M., Fliss, I. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*. 2017. No 12. P. 205-212.

12. Trafton, A. (2018). Probiotics and antibiotics create a killer combination. Delivered together, the two join forces to eradicate drug-resistant bacteria. MIT News Office. URL: <http://news.mit.edu/2018/probiotics-antibiotics-kill-drug-resistant-bacteria-1017>.

13. Isajenko, O. (2019). Protydyfteriyni vlastyvoli strukturno-metabolitnykh kompleksiv probiotychnykh shtamiv laktobakteriy i sakharomitsetiv u testakh in vitro ta in vivo [Anti-diphtheria properties of structural-metabolites complexes of Lactobacteria and Saccharomyces probiotic strains]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 65(6), 51-61. doi: 10.15407/fz65.06.051. [in Ukrainian].