

Телегина Д. И.

**НИТРОЗИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ  
РЕГУЛЯЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕННОСТИ**

**Научный руководитель: д-р биол. наук, ст.н.с. Васильева С.В.**

Кафедра биотехнологии

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва

**Актуальность.** В современном мире активно растет потребность в новых эффективных противомикробных препаратах. Разработка таких агентов на основе оксида азота вполне себе рациональное решение, так как данная молекула играет важную роль при врожденном иммунитете, являясь основным компонентом опосредованной макрофагами атаки на чужеродные бактерии и вирусы. Из-за проблем, связанных с введением газообразного NO, необходимо разрабатывать различные макромолекулярные каркасы для облегчения доставки.

**Цель:** изучение молекулярно-генетических и физико-химических механизмов действия нитрозильных комплексов железа в качестве перспективных агентов регуляции формирования биопленок антибиотикорезистентности.

Динитрозильные комплексы железа с различными тиосодержащими лигандами, в частности с цистеином и глутатионом, полученные по методу А.Ф. Ванина. Для изучения влияния NO-доноров на активацию главных ДНК-репарационных систем SOS (*sfIA*) и SoxRS (*soxS*) защиты клеток от окислительного стресса использовали специально сконструированные генетически-модифицированные штаммы *E.coli TN530 [soxS::lacZ]* и *E.coli PQ37 [sfIA::lacZ]*. Измерение экспрессии осуществляли путем определения активности  $\beta$ -галактозидазы в Штаммы *Ps. aeruginosa* и *E. coli MC4100* использовали для изучения уровней формирования биопленок антибиотикорезистентности и их регуляции донорами оксида азота, без применения антибиотиков, либо в комплексе с ними. Структура соединений, формирующихся в клетках при их обработке донорами изучена методом ЭПР-спектроскопии.

**Результаты и их обсуждение.** Динитрозильные комплексы железа демонстрируют высокие показатели дисперсии суточных биопленок значительно превосходящие воздействия ципрофлоксацина. Также было установлено, что они стимулируют у бактериальных планктонных клеток повышение чувствительности к различным антимикробным агентам. Концентрация 0,5 мМ динитрозильных комплексов железа увеличивает уровни экспрессии генов *sfIA* и *soxS* в 5 и 3,5 раз соответственно по сравнению со спонтанным фоном.

В клетках, обработанных донорами NO, регистрируются спектры ЭПР с g- фактором 2.03 ( $g_{\perp}=2.04$ ,  $g_{\parallel}=2.014$ ). Хелатор клеточного железа о- фенантролин ингибирует и NO - сигнальную активность доноров в клетках, и координированное с нею формирование характерных парамагнитных спектров ЭПР. На этом основании сделано заключение, что сигнальная функция изученных доноров NO обусловлена формированием в обработанных клетках динитрозильных комплексов железа ДНКЖ - типа из донируемого NO и клеточного железа.

**Выводы.** В данной работе мы наблюдали, что дисперсия биопленок напрямую взаимосвязана с уровнем нитрооксидативного стресса. Было установлено, что использование нитрозильных комплексов железа, значительно увеличивает эффективность рассеивания в сублетальных концентрациях, что подтверждает перспективность использования их в качестве агентов диспергирования. Также были получены результаты демонстрирующие, что применение низких концентраций доноров NO значительно увеличивает эффективность ряда противомикробных препаратов на ранее диспергированные клетки. Следовательно, комбинация использования донора NO вместе с противомикробными препаратами является крайне высокоэффективным методом удаления биопленок, что является потенциально перспективной стратегией борьбы с биопленками антибиотикорезистентности.