

Тейхоєві кислоти бактерій та їхні біологічні властивості

В. К. Позур, Н. В. Сенчило, І. П. Пасічник

Київський університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

Огляд присвячено вивченню тейхоєвих кислот бактерій та їхніх біологічних властивостей. Значну увагу приділено розкриттю структури та фізико-хімічних особливостей тейхоєвих кислот бактерій, їхній ролі у функціонуванні бактеріальної клітини та впливові на організм ссавців, зокрема, на імунну систему (індукція реакцій клітинного імунітету, синтез антитіл, продукування цитокінів, активація системи комплементу).

Вступ. В останні десятиріччя остаточно сформувалися уявлення [1] про своєрідну групу хімічних сполук стінки мікроорганізмів — тейхоєві кислоти (ТК). Досить добре вивчено їхнє поширення серед різноманітних груп мікроорганізмів, показано структурне розмаїття та роль у життєдіяльності бактерій [2]. У зв'язку з проблемами ветеринарної та медичної практики особливу увагу привертають деякі властивості ТК, пов'язані з їхнім впливом на клітини, тканини, імунну систему теплокровних тварин та людини, участю в багатьох біологічних процесах, у тому числі в патогенезі деяких захворювань.

Структура та фізико-хімічні властивості тейхоєвих кислот. ТК відкриті 1958 року в лабораторії професора Бедлі (Ньюкаслський університет) у клітинних стінках бацил, лактобацил і стафілококів — вони являють собою найвивченіші аніонні полімери. На сьогодні їх виявлено також у пневмококів, клостридій, багатьох родів актиноміцетів та споріднених з ними організмів. До складу клітинних стінок грамполозитивних бактерій в більшості випадків входять аніонні полімери, котрі об'єднані ковалентними зв'язками через зв'язуючий олігомер з основним структурним полімером стінки — пептидогліканом (ПГ).

Для успішного з'ясування поліфункціональної ролі цих оригінальних біополімерів, які в багатьох

випадках забезпечують багатогранність функціонування стінки, необхідно всебічно вивчити їхні структурні особливості та локалізацію в бактеріальній клітині [3].

Структурні модифікації ТК настільки великі, що важко знайти точні критерії для віднесення до цих біополімерів того чи іншого фосфоровмісного полісахариду. Вважається, що до цього класу сполук входять всі полімери стінки і мембранні полімери, котрі містять фосфодієфірні групи, поліол і, частіше за все (але не завжди), цукровий компонент, а також D-аланін або органічну кислоту, об'єднані з полімером за допомогою складноєфірного зв'язку. Цей зв'язок дуже лабільний, і при виділенні ТК частина D-аланільних залишків втрачається. Встановлено, що реактивність згаданого зв'язку близька до такої в аміноацил-tРНК, що бере участь у білковому синтезі. Експерименти з модельними сполуками показали, що така висока реактивність визначається великою кількістю фосфатних і гідроксильних груп [4].

Аніонні полімери складають від 10 до 60 % маси клітинної стінки і мають різноманітну структуру. Існують експериментальні дані, які дозволяють поділити їх на три великі групи — тейхоєві, тейхуронові кислоти та інші вуглеводовмісні полімери. Обов'язковими компонентами ТК є поліол-фосфати, фосфодієфірні групи і, як правило, глікозильні та O-ацильні замісники [2].

За типом поліолу, що входить до складу полі-

меру, ТК поділяють на рибіттейхоєві та гліцеролтейхоєві кислоти (ГТК). Крім того, за місцем локалізації в клітині розрізняють ТК стінки і мембранні ТК. Перші є ковалентно зв'язаними з ПГ клітинної стінки, мембранні ж (ліпотейхоєві — ЛТК) сполучені ковалентним зв'язком з гліколіпідом цитоплазматичної мембрани.

Структура ТК стінки більш різноманітна. Всі мембранні ТК відрізняються гліцерофосфатною природою, ТК стінки ж можуть містити або гліцерофосфатні, або рибітфосфатні полімери. В стінках мікроорганізмів ТК розташовані дифузно. В деяких випадках їхні ланцюги перпендикулярні до поверхні зовнішнього шару стінки, де знаходиться половина молекул, а інша половина зосереджена всередині ПГ. Гліколіпідний кінець ЛТК розташований в мембрані, а її гліцерофосфатна частина пронизує товщу клітинної стінки, здебільшого перетворюючись у компонент клітинної поверхні [5]. Автори роботи [6] із супернатанту культур *S. aureus* отримали речовину, яку охарактеризували як секреторну ТК.

Макромолекулярна структура видоспецифічної ТК стінки *S. aureus* представлена лінійним полімером з 4-O- β - і 4-O- α -N-ацетилглюкозамін-D-рибітполіольними одиницями, сполученими 1,5-фосфодієфірними зв'язками. Приблизно до 50 % залишків рибіту приєднані в C2 положенні залишки D-аланіну [7].

Однак із стінок деяких штамів *S. aureus* було виділено ТК, які дещо відрізнялися за структурою полімеру. Так, було з'ясовано, що штами *S. aureus* H, Foggie, Smit мають лише β -зв'язки [8]. У роботі [9] з семи штамів *S. aureus* фаготипу 187 виділено N-ацетилгалактозамінрибіт-ТК. ТК стінки *S. epidermidis* належить до β -N-ацетилглюкозамінрибіт-ГТК з 1,3-фосфодієфірними зв'язками [10]. Окремі штами *S. epidermidis* можуть містити також і рибіттейхоєві кислоти [11]. Стінки *S. saprophiticus* містять β -N-ацетилглюкозамін-ГТК [12].

За минулі десять років відкрито принципово нові особливості в будові ТК. Згідно з останніми дослідженнями структури ТК можна розділити на чотири типи: полі(поліолфосфати) (1), полі(глікозилполіолфосфати) (2), в деяких випадках у складі основного ланцюга знайдено, окрім поліолфосфатів, глікозил-1-фосфатні залишки або чергуючі ланки ТК 1 і 2. Структурні варіації ТК дуже великі. Це різноманіття обумовлене природою поліольних і цукрових чи аміноцукрових залишків, які можуть бути інтегральною частиною полімерного ланцюга або його боковим відгалуженням, приєднаним глікозильними зв'язками будь-якої конфігурації до поліольних залишків, різним типом

зв'язків між цукровими компонентами в олігосахаридних замісниках, різними O-ацильними залишками. Зустрічаються ланцюги і без глікозильних і ацильних замісників [2].

Подібність хімічної структури і в деяких випадках локалізації полімерів створює труднощі у виділенні і розподілі ТК і ЛТК на ці два класи.

ЛТК цікаві тим, що їхня молекула має в своєму складі як гідрофобну, так і гідрофільну частину, що дозволяє їм вступати в гідрофобні та іонні взаємодії. Ця властивість ЛТК може мати велике значення для їхньої біологічної активності. Так, швидке зв'язування ЛТК гідроксіапатитом зубної емалі, вірогідно, здійснюється через іонізовані фосфатні групи полігліцерофосфатної частини молекули [13].

У багатьох роботах показано, що метод виділення ТК впливає на їхні імуногенні властивості, а також у залежності від способу виділення їх розрізняють за хімічним складом і фізико-хімічними властивостями. Це пов'язано з тим, що екстракція трихлороцтовою кислотою (ТХО) гідролізує фосфодієфірний зв'язок між ліпідом і полігліцерофосфатним скелетом у молекулі ЛТК, тоді як фенольна екстракція дозволяє виділити таку молекулу незруйнованою. Так, при екстракції фенолом гідролізати містять полігліцерофосфат і зв'язаний ефірним зв'язком аланін, а при екстракції ТХО в них утворюється полігліцеролфосфат, гексози і гексозамін [5].

ГТК є стійкою до високої температури. Вона не змінює антигенних властивостей після 15-хв автоклавування при температурі 120 °С, не розщеплюється при відносно високій кислотності і може тривалий час персистувати в шлунково-кишковому тракті [14].

Фізіологічна роль тейхоєвих кислот. Довгий час цим сполукам відводили другорядну роль у функціонуванні клітинної стінки. Однак початі в кінці 80-х років дослідження генів, які детермінують синтез ТК, показали, що ці полімери важливі для нормального функціонування бактеріальної клітини, котра витрачає значну частину своєї енергії на їхній синтез.

Наприклад, у синтезі глікозильованого полігліцеролфосфату і олігомерного ланцюга, що об'єднує його з ПГ, бере участь більше 10 генів. У роботі [15] показано, що мутанти бацил, у яких відсутні локуси, відповідальні за синтез ТК, є нежиттєздатними морфологічними «потворами».

Існують дані про роль ТК у життєдіяльності мікроорганізмів, які показують, що ці сполуки, як і багато інших природних полімерів, є поліфункціональними. ТК клітинних стінок *S. aureus* спри-

яють виживанню клітин у несприятливих умовах після термічного шоку, оскільки забезпечують їх додатковим фондом іонів магнію, зв'язаних з фосфатними залишками ТК. Аніонні полімери об'єднує одна властивість — вони надають бактеріальній клітині від'ємний заряд, потрібний їй для здійснення ряду важливих функцій. Від'ємний заряд допомагає клітинам активно поширюватися в середовищі існування, захоплювати з нього катіони і резервувати їх (особливо катіони магнію) для підтримки потрібного катіонного гомеостазу. Катіон магнію за кількісним вмістом є другим після калію, він необхідний клітині для роботи багатьох ферментів, локалізованих на периферії, що здійснюють синтез полімерів стінки, а також для агрегації мембран, зв'язування мезосом з мембраною і нормального функціонування рибосоми під час білкового синтезу.

ТК регулюють активність аутолітичних ферментів, котрі в свою чергу є важливими для росту та ділення бактеріальної клітини [2, 16]. Дані роботи [17] підтверджують той факт, що стійкість деяких бактерій до літичних агентів, а також до фага залежить від структури ТК. Показано, що відповідальними за зв'язування фага з клітинною стінкою є цукрові компоненти ТК. Втрата їх спричинює появу стійкості бактеріальної клітини до того чи іншого фага.

Особливої актуальності набувають дослідження клітинних стінок актиноміцетів — продуцентів антибіотиків, маловивчених у цьому плані [18], оскільки знання структури полімерів поверхневих районів, де, як показано дослідженнями ряду вчених, відбувається біосинтез деяких антибіотиків, дозволить направлено керувати згаданим процесом. Можливо, ТК активують якісь низькомолекулярні речовини, котрі потім включаються в ті чи інші біосинтетичні процеси.

Вплив тейхоевих кислот на клітини й тканини макроорганізму. Як свідчать дані літератури [19], досліджуючи вплив ТК на тканини й клітини макроорганізму, автори часто порівнюють ЛТК з ліпополісахаридами (ЛПС) грамнегативних бактерій при аналізі тих чи інших біологічних змін у тканинах. Це обумовлено тим, що ЛТК за структурою і локалізацією в клітині близька до ЛПС, через це вони подібні й за біологічними властивостями (сенсibiliзація еритроцитів, феномен Шварцмана, білатеральний некроз нирок, стимуляція кісткової резорбції і імунітету). Однак між ними існують і відмінності, зумовлені тим, що в гліколіпідних замісниках ЛТК, у їхній ліпідній частині не зустрічаються ефіри гідроксижирних кислот. ЛТК відіграють важливішу роль, ніж ЛПС, у

виникненні періодонтитів, хронічних тонзилітів. Вони також індукують запальні процеси в періодонтальних тканинах, що супроводжуються грануляцією, утворенням абсцесу і руйнуванням кісткової тканини, в тому випадку, коли жирна кислота входить до складу ЛТК.

Серією робіт [20—22] продемонстровано, що прилипання, необхідне для бактеріальної колонізації, і є першою сходинкою для розвитку більшості інфекцій. Воно пов'язане з наявністю на поверхні клітин мікроорганізмів ЛТК. З іншого боку, вважають, що й на поверхні епітеліальних клітин існують ділянки, відповідальні за зв'язування ЛТК бактерій.

Приєднання бактерій до ендотеліальних клітин залежить від поверхневих характеристик бактерій і ендотелію. Фібрoneктин — глікопротеїд, полімер ендотеліальних клітин, зв'язується з деякими бактеріями [23]. Мічений радіоактивним ізотопом *S. aureus* (штам Cowan 1) і *Streptococcus viridans* проявляли значні адгезивні властивості до поверхонь, покритих фібрoneктином і моношаром ендотеліальних клітин. Навпаки, грамнегативні мікроорганізми типу *Escherichia coli* виявляли слабкі адгезивні властивості до обох підкладок. Адгезивні властивості мікробних клітин *S. aureus* залежали від часу і від концентрації фібрoneктину. Бактеріальна адгезія була специфічною і не спостерігалася до поверхні, покритої колагеном або білком. Зв'язування *S. aureus* з фібрoneктином або клітинами ендотелію виявилось залежним від бактеріального поверхневого білка, тому що обробка бактерій протеазою помітно зменшувала їхні адгезивні властивості. Адгезивні властивості не визначалися наявністю ТК і помітно зменшувалися в бактеріальних штаммах, які мали капсулу карбогідрату.

Іншими дослідженнями [24] підтверджено, що ТК виступають молекулами адгезії до HeLa клітин. *S. aureus*, оброблений сироваткою або очищений фібрoneктином, виявляв посилені адгезивні властивості стосовно ендотеліальних клітин. У цьому випадку припускаються фібрoneктин-фібрoneктинової взаємодії. Біологічний зміст адгезії бактерій до клітин ендотелію і до поверхонь, покритих фібрoneктином, полягає в тому, що бактерії мають можливість колонізувати тканини судин і серця, зокрема, поверхню кардіальних клапанів. У порівнянні з С3b і Ig фізіологічні концентрації фібрoneктину в крові і тканинах як опсоніну для стафілококів мають менш важливе значення [25].

Структури, які спричинюють адгезію метицилінрезистентних і метицилінчутливих *S. aureus* до епітеліальних клітин носової порожнини і носо-

глотки, були ідентифіковані як ТК [26]. Це було підтверджено радіоізотопними методами *in vitro*, а також епідеміологічним аналізом. Крім того, ТК беруть участь і в адсорбції бактеріофагів [27].

На підставі того, що при м'якому гідролізі ТК відбувається розрив зв'язку аланіну з полігліцеролфосфатом, автори [28] дійшли висновку, що адсорбція ГТК стрептокока на еритроцитах барана здійснюється за допомогою аланіну. Показано, що в реакції пасивної гемаглютинації зі специфічною антисироваткою ГТК *S. aureus* 372 спонтанно адсорбується на еритроцитах барана, кролика, морських свинок, мишей за рахунок аланіну. Однак ГТК, що не має аланіну, також здатна зв'язуватися з мембранами еритроцитів, тромбоцитів і лімфоцитів. Виходячи з цього зроблено висновок, що за адсорбцію молекули ЛТК відповідає ліпідна частина, оскільки м'який лужний гідроліз розщеплював ефірні зв'язки жирних кислот, а видалення ліпідних одиниць унеможливило зв'язування ЛТК з вищезазначеними клітинами.

Очевидно, ковалентне зв'язування ліпідів з ГТК не є необхідною умовою для їхньої спонтанної адсорбції на мембранах еритроцитів, тому що антиген (АГ), екстрагований сумішшю хлороформу й ефіру, зберігав спроможність зв'язуватися з мембранами еритроцитів [29].

Показано [30], що ТК, які позбавлені ліпідних радикалів, скоріш за все, не беруть участі в адгезії, у тому числі на фагоцитах. У дослідях з *S. aureus* дефект по ліпідних компонентах ТК впливав на зв'язування і поглинання бактерій нейтрофілами людини.

ЛТК можуть виділятися в оточуюче середовище під час росту мікроорганізмів і після руйнування клітин [5]. Однією з основних властивостей ТК є їхня здатність спонтанно приєднуватися до зовнішньої поверхні мембрани еритроцитів у визначених її ділянках. Видалення з молекули ЛТК жирних кислот м'яким лужним гідролізом призводило до втрати цієї здатності. За даними більшості дослідників [31], сенсibiliзація еритроцитів здійснюється за рахунок гідрофобної взаємодії гліколіпідної частини ЛТК і мембрани еритроцитів. Однак вдалося продемонструвати [32] існування спонтанної адсорбції на еритроцитах ТК і без ліпідної частини. На думку авторів [32], ступінь сенсibiliзуючої здатності залежить від довжини гліцерофосфатного ланцюга полімеру і не пов'язаний з етерифікацією ліпіда. ЛТК може приєднуватися до специфічних рецепторних ділянок на Т-лімфоцитах людей, білих мишей, що, вірогідно, ініціює мітогенний процес.

Існують дані [33, 34], котрі свідчать про сен-

сibiliзуючий вплив ТК. Так, ТК стафілокока індукуює реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) у людини. Зв'язування ЛТК з рецепторами на поверхні тромбоцитів пригнічує їхню агрегацію.

В умовах, близьких до фізіологічних, ЛТК може утворювати комплекси з білком нервових тканин ссавців [35].

Експериментально доведено [36], що при введенні ЛТК кролям вона акумулювалася в нирках, переважно в каналцях кортикальної зони, і сприяла появі кортикостеомедулярних каменів. ТК, позбавлена ліпідного компонента, втрачала здатність накопичуватися в тканинах. Вважають, що до ниркової деструкції призводить гуморальна імунна відповідь на ТК. Визначальну роль у виникненні нефрокальцинозів відіграє, очевидно, здатність ТК підвищувати концентрацію катіонів. Відомо, що однією з основних функцій ТК для самих бактерій є їхня спроможність регулювати іонний обмін, зокрема, концентрувати підвищену кількість катіонів магнію в області цитоплазматичної мембрани [35, 36, 38]. Аланін, приєднаний до основного ланцюга полімеру, регулює кількість резервованих катіонів, з чого випливає, що ТК, які виявлено в нирковій тканині, можуть суттєво збільшувати вміст у ній різних іонів металів. У деяких випадках під впливом ЛТК у кролів виникає генералізована реакція Шварцмана, котра супроводжується некрозом нирок [39].

ТК викликають морфологічні і фізіологічні зміни в тканинах і клітинах ссавців у дослідях *in vitro* і *in vivo* [7]. Вони відіграють особливу роль у патогенезі захворювань, спричинених R-формами, які завдяки ЛТК мають пошкоджуючу дію. Внутрішньовенне введення ТК *S. aureus* призводить до накопичення їх головним чином у синусоїдах печінки і купферових клітинах, а також у макрофагах селезінки через 6—24 год після ін'єкції.

ЛТК можуть викликати ушкодження і в комбінації з антитілами (АТ). У хворих з високим рівнем АТ до ТК у сироватці крові після внутрішньошкірного введення ЛТК спостерігали некроз шкіри. Фагоцитоз лейкоцитами комплексу ТК—гомологічні АТ супроводжується виділенням у кров лізосомних ферментів. Після введення ЛТК *S. aureus* у перитонеальну порожнину інтактних щурів розвиваються сильні запальні реакції, які характеризуються явищами грануляції тканини, інфільтрації поліморфноядерних лімфоцитів і утворенням абсцесів. Вважається, що ЛТК сорбується на мембранах клітин, взаємодіючи з циркулюючими АТ, і, приєднуючи комплемент, комплекс викликає пошкодження сенсibiliзованих клітин.

Що стосується механізму захисної дії АТ до

антигенних субстанцій стафілокока, безсумнівно, важлива роль тут належить аглютинінам, які обмежують рухливість бактеріальних клітин. Крім того, АТ, котрі взаємодіють з компонентами клітинної стінки або плазматичної мембрани бактерій, можуть впливати на важливі сторони його життєдіяльності. Наприклад, імунні сироватки здатні пригнічувати ріст стафілокока [40]. Показано також [41], що попередня обробка *S. aureus* антитілами, специфічними до ТК, запобігала адгезії мікробних клітин до епітелію слизових. Оскільки адгезивність бактерій є суттєвим фактором вірулентності, можна вважати, що протитейкоєві АТ відіграють обмежувальну роль у розвитку стафілококових інфекцій, блокуючи відповідні поверхневі АГ збудника. Найефективнішими в цьому відношенні є секреторний IgA [42].

Встановлено [37, 43, 44], що одним із механізмів патогенного впливу поверхневих структур стафілококів є індукція ЛТК утворення нітрозокси (НО). Останній діє на різноманітні органи та системи організму, викликаючи при цьому спектр патофізіологічних ефектів. Спостерігається порушення гемодинаміки, падає артеріальний тиск, що супроводжується значною тахікардією, послаблюється вазопресорна відповідь на введення норадреналіну, мають місце гепатосудинні ураження, збільшення глутаматпурпураатрансамінази і глутаматоксалацетаттрансамінази, збільшується кількість креатинів сечі, знижується парціальний тиск O_2 , зміщується рН внутрішнього середовища в кислий бік, підвищується парціальний тиск HCO_3^{3-} в крові, що свідчить про дихальну дисфункцію та метаболічний ацидоз [38]. Такі ефекти пов'язані, в основному, з впливом НО на клітини гладеньких м'язів мікроциркуляторного русла, артерій, ендотелію [45, 46]. НО викликає також гаму патофізіологічних ефектів у клітинах імунної системи [44].

Ін'єкція щурам 10 мкг ЛТК внутрішньовенно збільшувала продукцію НО в 7,8 разу, а продукцію гуанозинмонофосфату — в 12 разів [47]. Помічено [44], що ЛТК стимулює експресію гена індуктора синтезу нітрозокси (iNOS) та GTP циклогідролази I, а також утворення тетрагідробіоптерину, наявність якого є необхідною умовою синтезу НО. 2,4-діаміно-6-гідроксипіримідин — селективний інгібітор GTP циклогідролази I, уповільнює утворення тетрагідробіоптерину та одночасне утворення НО. Цей ефект повністю знімається додаванням сепіаптерину, який є субстратом для синтезу тетрагідробіоптерину по дигідрофолатредуктазозалежному шляху і тому відновлює його синтез під час блокади GTP циклогідролази I [48].

Помічено також [49], що iNOS індукує фактор некрозу пухлин (ФНП). ЛТК може викликати ефект iNOS як самостійно, так і синергічно з ФНП та γ -інтерфероном (γ -ІНФ), підвищений рівень яких спостерігається під час сепсису та ендотоксінемії, викликаних *S. aureus* [50, 51].

Утворення НО спостерігали в культурі мишачих макрофагів лінії J774 після внесення в культуральне середовище ЛТК [37]. Синтез iNOS мРНК під дією ЛТК *S. aureus* повністю припинявся після додавання антимишачих CD14 моноклональних АТ. У мутантних по експресії CD14 лінії клітин J7.DEF3 внесення антимишачих CD14 моноклональних АТ не відміняло продукції iNOS мРНК [44]. Додавання γ -ІНФ збільшувало продукцію НО в обох клітинних культурах. З цього можна зробити висновок, що γ -ІНФ і ЛТК мають різні мішені на клітинах. Синтез НО в мишачих перитонеальних макрофагах [50] уповільнюється як інгібіторами тирозинкінази, так і попередженням активації ядерного фактора, тому не до кінця зрозуміло, активація тирозинкінази чи ядерного фактора веде до продукції НО, викликаній ЛТК або γ -ІНФ.

Активація комплементу та вплив на продукцію цитокінів. Автори [52] одержали із супернатанту культур *S. aureus* речовину, яка була охарактеризована як секреторна ТК. Вона могла активувати реакції зв'язування комплементу по класичному шляху. Формування комплексів між ТК і Ig людини запусало реакції комплементу. Додавання мікро- або нанограмових кількостей очищеного АГ до сироватки крові людини призвело до швидкого і повного фіксування C3-, C4- і C5-компонентів. Біохімічні і біологічні функції ТК [53] мають важливе значення в попередженні опсонізації через індукцію передчасного виснаження головного компонента комплементу в рідкій фазі.

Ізольовані з клітинних стінок *S. aureus* 10 %-м розчином ТХО ТК активують комплемент по класичному шляху [54]. Екстракти стрептокока групи А, збагачені екстрацелюлярною ЛТК, перешкоджали лізису еритроцитів у присутності гемолітичної сироватки і комплементу. Ймовірно, що ЛТК виснажує й ушкоджує всю систему комплементу в цілому. ТК відіграє певну роль у хемотаксисі. Комплекс ТК—ПГ призводить до появи в нормальній сироватці крові людини хемотаксичного фактора для людських ПМЯЛ.

Досліджували продукцію фактора, що пригнічує міграцію макрофагів (МФ), перитонеальними макрофагами (МФ) свині, які сенсibiliзували інактивованими нагріванням *S. aureus*. КС *S. aureus*, їх ПГ, комплекс ТК—ПГ стимулювали про-

дукцію МІФ перитонеальними МФ. Низькомолекулярні фракції ПГ і ТК були неефективними [55, 56].

ЛТК як компонент клітинної стінки грампозитивних бактерій, так само як і ЛПС грамотригативних бактерій, можуть стимулювати продукцію ФНП, яка ще більше підсилюється під впливом часток політетрафлюороетилену розміром 5—50 мкм у свіжих культурах клітин [31].

Оцінювали кінетику утворення ІL-1 α і ФНП після повторного контакту з ЛТК імунокомпетентних клітин. Отримані з різних джерел ЛТК дещо різняться між собою як індуктори продукції монокінів людськими моноцитами [53]. Так, ЛТК із *S. aureus* і *S. pneumoniae* не здатні стимулювати продукцію монокінів у діапазоні концентрацій від 0,05 до 5,0 мкг/мл. Однак ЛТК деяких різновидів ентерококів у цих дозах викликали подібний ефект. Утворення цитокінів відбувалося і за присутності фетальної ембріональної сироватки й ауто-сироватки людини.

Нормальні антитіла до тейхоєвих кислот. У сироватці крові неімунізованих тварин і здорових людей практично завжди присутні протимікробні АТ, у тому числі специфічні до ТК *S. aureus* [41]. Сироваткові АТ до ТК виявляються у 100 % дорослих щурів, але відсутні у новонароджених тварин [42]. Вперше ІgM-антитіла до ТК з'являються через два тижні, а ІgG-антитіла — через двадцять тижнів після народження. При цьому відбуваються відповідні зміни числа клітин, що продукують нормальні АТ, в селезінці і лімфатичних вузлах інтактних щурів.

Поява АТ до ТК у сироватці крові у визначені строки після народження, підвищення їхніх титрів з віком і наступним переключенням синтезу ІgM-антитіл на продукцію ІgG-антитіл, а також збільшення кількості антигензв'язуючих клітин у лімфоїдних органах [57] свідчать про дозрівання імунної системи в процесі індивідуального розвитку. АТ до ТК виявлено також у щурів гнотобіонтів, можливо тому, що полігліцеролфосфати знаходяться в звичайному кормі у кількості, достатній для індукції синтезу АТ при фізіологічній пероральній імунізації тварин.

Антитіла до тейхоєвих кислот при стафілококовій інфекції. Можна вважати, що ТК притаманні антигенні властивості. Постійний природний контакт з *S. aureus* пояснює високий рівень в сироватці крові людини АТ, специфічних до різноманітних АГ стафілокока [6, 58]. ЛТК розташована досить близько до клітинної поверхні, через це може діяти як поверхневий АГ. Ці полімери в комплексі з іншими компонентами клітини або при

введенні цілих клітин спричиняють утворення в тваринному організмі АТ. Ізольована ТК не є імуногенною для експериментальних тварин, хоча у людей після вакцинації ТК підвищувався титр специфічних АТ [59]. У процесі росту мікроорганізмів ТК можуть виділятися в культуральне середовище і зберігатися там свої антигенні властивості.

При імунізації кроликів еритроцитами, сенсибілізованими за допомогою хлориду хрому ТК стінки *S. aureus*, одержано антисироватки, котрі містять АТ до даної ТК, ідентичні (по преципітації в гелі) одержаним гомологічним антимікробним сироваткам [7]. АТ до ТК не є виражено специфічними. В молекулі ТК знаходиться декілька структурних одиниць, котрі можуть служити детермінантами: вуглеводневі замісники, D-аланінові залишки і сам гліцерофосфатний скелет молекули. Які АТ будуть утворюватися: специфічні для гліцерофосфатних ланцюгів або вуглеводневих замісників, залежить від ступеня заміщення гідроксильних груп гліцеринових одиниць ТК і від індивідуальних відмінностей інфікованих організмів. Показано [60] наявність перехресних реакцій між антисироваткою до ТК стрептокока групи А і ТК лактобацил, які пригнічувалися полігліцеролфосфатом. На основі цих даних останній вважають антигенною детермінантою ГТК, що відповідає за перехресні реакції преципітації і РПГА не тільки поміж різними серотипами стрептокока, але й між різними видами грампозитивних бактерій.

Антигенні властивості ТК різних стафілококів обумовлені природою вуглеводневих замісників і конфігурацією глікозидних зв'язків, природа поліолу є менш важливим фактором. Залишки D-аланіну не відіграють значної ролі в серологічній специфічності [61].

Як свідчать дані літератури [61], серологічні відмінності ТК залежать від ступеня заміщення поліольних одиниць вуглеводневими групами. Активність АТ, специфічних до гліцеролфосфату, також визначається ступенем заміщення вуглеводами. ТК *S. simulans* ССМ 2705 містить лише 20—25 % поліольних груп, заміщених вуглеводами. У зв'язку з цим антисироватка до штаму ССМ 2705 вміщує в основному АТ до гліцеролфосфату і невелику кількість АТ, специфічних до вуглеводневої детермінанти. Чим вищий ступінь заміщення вуглеводневими залишками, тим менше АТ утворюється до поліфосфатного ланцюга.

В останнє десятиліття в зв'язку з пошуками протективних АГ посилено розвивається аналітичний напрямок у вивченні проблеми протистафілококового імунітету. Дані про імуногенні власти-

вості окремих субстанцій стафілокока мають не лише теоретичний інтерес, а й практичне значення. Під час аналізу літератури звертає увагу на себе той факт, що при різних нозологічних формах стафілокової інфекції в сироватці крові хворих виявляють АТ переважно до того або іншого АГ. Наприклад [61], при кишкових токсикоінфекціях — до ентеротоксину, при септичних станах — до α -токсину, при інфекційних ендокардитах — до ТК клітинної стінки. Підвищений рівень IgG до ТК *S. aureus* виявлено в сироватці крові 80 % хворих зі стафілоковими ураженнями.

ТК набувають здатності індукувати синтез специфічних АТ у випадку їхньої кон'югації з чужорідними еритроцитами [62] або альбуміном. Очевидно, імунна відповідь на ТК може виникнути тільки внаслідок утворення їхнього комплексу з носієм, роль котрого в природних умовах, скоріш за все, відіграє ПГ, ковалентно зв'язаний з ТК. Підтвердження цього можуть служити дані роботи [63], де формування комплексів ЛТК з метильованим бичачим сироватковим альбуміном призводило у кроликів і мишей до інтенсивного утворення АТ до ЛТК.

При введенні розчинної форми ЛТК, одержаної фенольною екстракцією, АТ не виявлялися. Внутрішньовенне введення розчинної форми ЛТК стафілокока в дозі 0,005—50 мкг на мишу не викликало появи антитілоутворюючих клітин, тоді як імунізація кон'югатом ЛТК з еритроцитами коня призводила до утворення значної кількості антитілоутворюючих клітин, специфічних до ЛТК. Вони виникають і після імунізації мишей неживими клітинами стафілокока. В дослідженні [64] показано, що очищена і розчинна форми ГТК були імуногеннішими для щурів і морських свинок, ніж ТК, зв'язана з мікробними клітинами або адсорбована на гомологічних еритроцитах. При імунізації кролів рибіт-ТК стафілокока титри АТ до β -ТК були вищими, ніж до α -ТК.

Первинну і вторинну імунну відповідь індукують різні компоненти ЛТК. IgM до ЛТК є специфічними до цукрових компонентів ТК, а IgG — специфічні до полігліцеролфосфатного ланцюга. В кролячій антисироватці до ЛТК *S. aureus* антитілами є IgM. Ця антисироватка до ЛТК не реагувала з ТК клітинних стінок стафілококів, оскільки антигенною детермінантою першої є полігліцеролфосфатний ланцюг, а другої — рибітфосфатний ланцюг [65].

У діагностиці гнійно-септичних захворювань стафілокової етіології все більшого застосування набувають серологічні методи, особливо визначення рівня АТ до видоспецифічних АГ стафілококів.

Відомо, що одним з таких видоспецифічних структурних АГ є ТК, і використання цієї субстанції як діагностичного АГ стає дедалі ширшим. Зокрема, показано [1, 66] високу діагностичну ефективність визначення АТ до ТК *S. aureus* за допомогою реакції пасивної гемаглютинації і імуноелектрофорезу. Методом імуноелектрофорезу і реакції імунної дифузії в гелі у сироватці крові АТ до ТК золотистого стафілокока виявлено у 100 % хворих септичним ендокардитом, 50 % хворих стафілоковою бактеріємією і стафілоковим остеомієлітом.

Були проведені дослідження [39, 59] з розроблення імуноферментної тест-системи для визначення АТ до ТК золотистого стафілокока в сироватках хворих інфекційним ендокардитом, показано специфічність системи і можливості її використання для підтвердження діагнозу інфекційного ендокардиту, викликаного *S. aureus*. При обстеженні груп хворих зі стафілоковим ендокардитом за допомогою імуноферментного аналізу АТ виявлено у 100 % хворих

Дані літератури [41, 67] свідчать про можливість використання аналогічної системи для аналізу сироваток хворих остеомієлітом і ускладненими септицеміями. Сироватки хворих гематогенним остеомієлітом у п'яти із семи випадків давали позитивну реакцію з ТК *S. aureus*, причому чотири з них отримали бактеріологічне підтвердження стафілокового генезу захворювання. У 24 з 51 проби сироваток хворих на посттравматичний остеомієліт також виявлено АТ до ТК *S. aureus*, з 16 проб сироваток з підтвердженим бактеріологічно генезом захворювання 15 давали позитивну реакцію при імуноферментному аналізі. При аналізі сироваток з діагнозом ревматоїдного артрити — системного захворювання кісток — у 7 з 14 хворих виявлено АТ до ТК. Незважаючи на відсутність бактеріологічного підтвердження, не виключено, що *S. aureus* є одним з факторів ризику виникнення ревматоїдного артрити, оскільки в цьому випадку імуноферментну реакцію гальмували лише препарати ТК *S. aureus* [59].

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що визначення АТ до ТК за допомогою розробленої імуноферментної системи може бути використано не тільки для виявлення етіологічного фактора захворювання, особливо при негативних результатах висіву збудника з крові, але й для оцінки перебігу захворювання після операційного втручання і прогнозування можливих ускладнень. АТ до ТК дуже рідко виявляли [62] при локалізованих периферійних абсцесах, на основі чого був зроблений висновок про те, що дослідження

сироваток крові на наявність АТ до тейхоєвих кислот може мати значення для ранньої діагностики генералізованої стафілококової інфекції.

В. К. Позур, Н. В. Сенчило, И. П. Пасичник

Тейхоєвые кислоты бактерий и их биологические свойства

Резюме

Обзор посвящен изучению тейхоєвых кислот бактерий и их биологических свойств. Значительное внимание уделено раскрытию структуры и физико-химических особенностей тейхоєвых кислот бактерий, их роли в функционировании бактериальной клетки и воздействию на организм млекопитающих, в частности на иммунную систему (индукция реакций клеточного иммунитета, синтез антител, продукция цитокинов, активация системы комплемента).

V. K. Pozur, N. V. Senchylo, I. P. Pasichnyk

Teichoic acids of bacteria and their biology properties

Summary

Here we review the data on bacteria teichoic acids and their biological properties obtained by Ukrainian and foreign authors. A special attention is given to the structure, physical and chemical properties of bacteria teichoic acids, their role in the function of bacteria cellular wall, and their influence on the mammalian organism. Of particular interest are the investigations of their influence on immune system: induction of the cellular immunity reactions, synthesis of antibodies, production of cytokines activation of the complement system.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дерябин П. Н., Каральник Б. В. Серологическая диагностика гнойно-септических заболеваний стафилококковой этиологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1987.—№ 7.—С. 38—41.
2. Наумова И. Б., Шашков А. С. Полимеры клеточных стенок грамположительных бактерий // Биохимия.—1997.—62, № 8.—С. 947—982.
3. Евтушенко Л. И., Лысак Л. В., Добровольская Т. Г. Актиномицеты с диаминомасляной кислотой в клеточной стенке, изолированные из почвы // Микробиология.—1991.—60, № 5.—С. 920—921.
4. Fischer W. One step purification of bacterial lipid macroamphiphiles by hydrophobic interaction chromatography // Anal. Biochem.—1991.—194.—P. 353—358.
5. Greenberg J. W., Fischer W., Joiner K. A. Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor // Infect. and Immun.—1996.—64, N 8.—P. 3318—3325.
6. Bhakdi S., Mannhard U., Muhly M. Human hyperimmune globulin protects against the cytotoxic action of staphylococcal alpha-toxin *in vitro* and *in vivo* // Infect. and Immun.—1989.—57.—P. 3214—3220.
7. Дерябин П. Н., Каральник Б. В. Биологические свойства и использование тейхоєвых кислот микроорганизмов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1983.—№ 1.—С. 15—21.
8. Reeder W. J., Ekstedt R. D. Unique teichoic acid isolated from the cell walls of a strain of *Staphylococcus aureus* // Infect. and Immun.—1973.—7.—P. 586—588.
9. Karakawa W. W., Kane J. A. Immunochemical analysis of a galactosamine-rich teichoic acid of *Staphylococcus aureus*, phagetype 187 // J. Immunol.—1981.—106.—P. 900—906.
10. Jonsen G. S., Oeding P. Infections of human mannose-binding protein with lipoteichoic acids // Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B.—1975.—83.—P. 235—239.
11. Ayyagare A., Pal N. Antiribitol-teichoic acid antibody in diagnosis of deep seated *Staphylococcus aureus* infections // J. Pathol. Microbiol.—1991.—34, N 3.—P. 176—180.
12. Fischer W. Lipoteichoic acid and lipids in the membrane of *Staphylococcus aureus* // Med. Microbiol. Immunol.—1994.—183, N 2.—P. 61—76.
13. Damen J., Exterkate R. Lipoteichoic acid inhibits remineralisation of artificial subsurface lesions and surface-softened aname // J. Dental Res.—1995.—74, N 10.—P. 1689—1694.
14. Вершугора А. Е., Позур В. К. Иммунобиологические свойства тейхоєвых кислот // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1982.—№ 8.—С. 31—38.
15. Pooley H. M., Karamata D., Ghuysen J. M., Hackenbeck R. Bacterial cell wall // New Comprehensive Biochem.—1994.—27.—P. 187—198.
16. Archibald A. R., Randall L. L. Virus receptor (receptors and recognition) // Chapman and Hall.—1980.—7.—P. 7—26.
17. Leopold K., Fischer W. Separation into molecular species by affinity chromatography on concanavalin A of the poly(glycerophosphate) lipoteichoic acids of *Enterococcus faecalis* Kiel 27738, ATCC 97900, and *Leuconostoc mesenteroides* DSM 20343Eur // J. Biochem.—1991.—196, N 5.—P. 475—482.
18. Гнйлозуб В. А., Стрешишская Г. М. Липотейхоєвые кислоты некоторых видов рода *Agromyces* // Микробиология.—1994.—№ 3.—С. 495—502.
19. Renzi P. M., Lee C. H. A comparative study of biological activities of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide // J. Endotoxin Res.—1995.—2, N 6.—P. 431—441.
20. Ravindranath R. M., Mondino B. J. Immunopathologic features of *Staphylococcus aureus* endoophthalmitis in the rat // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.—1995.—36, N 12.—P. 2482—2491.
21. Aly R., Schinefield H. P. Role of teichoic acid in the binding of *Staphylococcus aureus* to nasal epithelial cells // J. Infect. Dis.—1980.—14.—P. 463—465.
22. Bolton R. W. Cyclic antibody formation to polyglycerophosphate in normal and infected rats // Arch. Oral. Biol.—1980.—25.—P. 111—114.
23. Vercellotti G. M., Lussenhop D., Peterson P. K., Furcht L. T., McCarthy J. B. Bacterial adherence to fibronectin and endothelial cells: a possible mechanism for bacterial tissue tropism // J. Lab. Clin. Med.—1984.—103, N 1.—P. 34—43.
24. Matsuura T., Miyake Y., Nakashima S., Komatsuzawa H., Akagawa Y. Isolation and characterization of teichoic acid-like substance as an adhesin of *Staphylococcus aureus* to HeLa cells // Microbiol. Immunol.—1996.—40, N 4.—P. 247—254.
25. Verbrugh H. A., Peterson P. K., Smith D. E., Nguyen B. Y. Human fibronectin binding to staphylococcal surface protein and its relative inefficiency in promoting phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and alveolar macrophages // Infect. and Immun.—1981.—33, N 3.—P. 811—819.
26. Ward T. T. Comparison of *in vitro* adherence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to human na*Staphylococcus aureus* epithelial cells // J. Infect. Dis.—1992.—166, N 2.—P. 400—404.
27. Coyette J., Ghuysen J. M. Structure of the cell wall of *Staphylococcus aureus*, strain Copenhagen. IX. Teichoic acid and phage adsorption // Biochemistry.—1968.—7, N 6.—P. 2385—2389.
28. Carratelli C. R., Nuzzo I., Bentivoglio C., Galdiero M.

- CD11a/CD18 and CD11b/18 modulation by lipoteichoic acid, N-acetyl-muramyl-alpha-alanyl-D-isoglutamine, muramic acid and protein A from *Staphylococcus aureus* // FEMS Immunol. Med. Microbiol.—1996.—16, N 3.—P. 309—315.
29. Aty R., Levit S. Adherence of *Staphylococcus aureus* to squamous epithelium: role of fibronectin and teichoic acid // Rev. Infect. Dis.—1987.—9, N 14.—P. 341—350.
 30. Маянский Д. Н., Щербаков К. И., Праворотов К. Н. Растормаживание системы мононуклеарных фагоцитов микробными стимуляторами // Патфизиология и эксперим. терапия.—1983.—№ 4.—С. 52—55.
 31. Чапекар М. С., Заремба Т. Г., Куестер Р. К., Хитчинс В. М. Synergistic induction of tumor necrosis factor alpha by bacterial lipopoly*Staphylococcus aureus*accharide and lipoteichoic acid in combination with polytetrafluoroethylene particles in a murine macrophage cell line RAW 264.7 // J. Biomed. Mater. Res.—1996.—31, N 2.—P. 251—256.
 32. Chorpennin F. M. Cooper H. R. Spontaneous adsorption of teichoic acids to erythrocytes // Infect. and Immun.—1975.—12.—P. 586—591.
 33. Jorgensen J., Bach-Mortensen N., Koch C., Fomsgaard A., Bak L., Jarlov J. O., Espersen F., Jensen C. B., Stahl Skov P., Norn S. Bacteria and endotoxin induce release of basophil histamine in patients with atopic dermatitis. *In vitro* experiments with *S. aureus*, teichoic acid, *E. coli* and *E. coli* LPS // Allergy.—1987.—42, N 5.—P. 395—397.
 34. Norn S., Jarlov J. O., Jensen C. B., Clementsen P., Dahl B. T., Espersen F., Stahl Skov P. Bacteria and their products peptidoglycan and teichoic acid potentiate antigen-induced histamine release in allergic patients // Skov Agents Actions.—1987.—20, N 3.—P. 174—177.
 35. Ofek I., Whitaker J. N., Campbell G. L. Interaction of group A Streptococcal lipoteichoic acid with bovine myelin basic protein // J. Infect. Dis.—1979.—139.—P. 93—96.
 36. Kengatharan K. M., De Kimpe S., Robson C. Mechanism of gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure // J. Exp. Med.—1998.—188, N 2.—P. 305—315.
 37. Kengatharan M., De Kimpe S. J., Thiernemann C. Analysis of the signal transduction in the induction of nitric oxide synthase by lipoteichoic acid in macrophages // Br. J. Pharmacol.—1996.—117, N 6.—P. 1163—1170.
 38. Kengatharan K. M., De Kimpe S. J., Thiernemann C. Role of nitric oxide in the circulatory failure and organ injury in a rodent model of gram-positive shock // Br. J. Pharmacol.—1996.—119, N 7.—P. 1411—1421.
 39. Traub W. H., Bauer D., Leonhard B. Immunobiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: immune response of rabbits and patients to systemic infection // Chemotherapy.—1996.—42, N 2.—P. 118—1132.
 40. Лебедев К. П., Шибанова Е. М. Неоднородность агглютинабельности и чувствительности к антибиотикам популяции *Staphylococcus aureus*, выделенных из лакун миндалин у больных ангиной и хроническим тонзилитом // Журн. микробиологии.—1981.—№ 2.—С. 41—45.
 41. Endstrom R. E., Mondino B. W. Immune response to *Staphylococcus aureus* endophthalmitis in a rabbit model // Invest Ophthalmol. Vis. Sci.—1991.—32, N 5.—P. 1523—1533.
 42. Neuber K., Konig W. Effects of *Staphylococcus aureus* cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis // Immunology.—1992.—75, N 1.—P. 23—28.
 43. Tsuneyoshi I., Kamura Y., Yoshimura N. Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* depresses contractile function of human arteries *in vitro* due to the induction of nitric oxide synthase // Anesth. Analg.—1996.—82, N 5.—P. 948—953.
 44. Hattori Y., Akimoto K., Thiernemann C. Induction of NO synthesis by lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages: involvement of a CD14-dependent pathway // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1997.—233, N 2.—P. 375—379.
 45. Auguet M., Lonchamps M. O., Delaflotte S., Goulin-Schulz J. Induction of nitric oxide synthase by lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* in vascular smooth muscle cells // FEBS Lett.—1992.—297, N 2.—P. 183—185.
 46. Leung D. Y., Ambrosino D. M., Arbeit R. D. Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin E syndrome // J. Allergy. Clin. Immunol.—1988.—81, N 6.—P. 1082—1087.
 47. Martin V., Kleschyov A. L., Klein J. P., Beretz A. Induction of nitric oxide production by polysides from the cell walls of *Streptococcus mutans* OMZ 175, a gram-positive bacterium, in the rat PTK // Infect. and Immun.—1997.—65, N 6.—P. 2074—2079.
 48. Chugh T. D., Burns G. J., Shuhaiber H. J., Bahr G. M. Adherence of *Staphylococcus epidermidis* to fibrin-platelet clots *in vitro* mediated by lipoteichoic acid // Infect. and Immun.—1990.—58, N 2.—P. 315—319.
 49. Проскурняков С. Я., Коноплянников А. Г., Иванников А. И., Скворцов В. Г. Биология окиси азота // Успехи соврем. биологии.—1999.—119, № 4.—P. 380—395.
 50. Theodore J., Douglas A., Arenberg J., Jean M., Danforth, Steven L., Kunkel, Glenn M., Vanotteren, Strieter R. M. Lipoteichoic acid induces secretion of Interleukin-8 from human blood monocytes: a cellular and molecular analysis // Infect. and Immun.—1994.—62.—P. 119—125.
 51. Hattori Y., Nakanishi N., Gross S. S., Thiernemann C. Induction of nitric oxide and tetrahydrobiopterin synthesis by lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* in vascular smooth muscle cells // J. Vasc. Res.—1998.—35.—P. 104—108.
 52. Bhakdi S., Muhly M. Isolation and partial characterization of *Staphylococcal* de complementation antigen // Infect. and Immun.—1985.—47, N 1.—P. 47—51.
 53. Bhakdi S., Klönisch T., Nuber P., Fischer W. Stimulation of monokine production by lipoteichoic acids // Infect. and Immun.—1991.—59, N 12.—P. 4614—4620.
 54. Carratelli C. R., Nuzzo I., Bentivoglio C., Galdiero M. CD11a/CD18 and CD11b/18 modulation by lipoteichoic acid, N-acetyl-muramyl-alpha-alanyl-D-isoglutamine, muramic acid and protein A from *Staphylococcus aureus* // FEMS Immunol. Med. Microbiol.—1996.—16, N 3.—P. 309—315.
 55. Rudnicka W., Rozalska B. Specific immune response to *Staphylococcal* antigens during long-lasting biomaterial implantation // FEMS Immunol. Med. Microbiol.—1997.—19, N 1.—P. 7—14.
 56. Targowski S. P., Berman D. T. Cell-mediated immune reactions *in vitro* to cell walls and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* // Exp. Clin. Immunol.—1975.—149, N 3.—P. 295—301.
 57. Бобровник С. А., Бехало В. А. Специфическое связывание корпускулярного антигена стафилококка лимфоцитами мышей линии СВА // Физиол. журн.—1982.—28, № 5.—С. 623—626.
 58. Ryding U., Renneberg J., Roloff J. Antibody response to *Staphylococcus aureus*. Whole cell, lipase and staphylolysin in patients with *S. aureus* infection // FEMC Immunol. Med. Microbiol.—1992.—89.—P. 105—110.
 59. Ванеева Н. П., Ястребова Н. Е. Выявление антител к препаратам пептидогликана, тейхоевых кислот и полисахаридов *S. aureus* в сыворотках больных // Журн.

- микробиології, епідеміології та іммунології.—1987.—№ 8.—С. 3—5.
60. Wise K. M., Tosolini F. A. Detection of teichoic acid antibodies in *Staphylococcus aureus* infections // Pathology.—1992.—24, N 2.—P. 102—108.
61. Ястребова Н. Е., Ванеева Н. Е. Сравнительная иммунохимическая характеристика внеклеточных полисахаридсодержащих препаратов и тейхоевых кислот лот золотистого стафилококка // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1986.—№ 8.—С. 14—18.
62. Beining P. R., Flannery G. M., Prescott B. Influence of carrier-specific, thymus-derived cells on the Immunoglobulin M antibody response to staphylococcal lipoteichoic acid // Infect. and Immun.—1980.—29.—P. 132—139.
63. Wergeland H. I., Haasheim L. D. Antibodies to staphylococcal peptidoglycan and its peptide epitopes teichoic acid and lipoteichoic acid in sera from blood donors and patients with staphylococcal infections // J. Clin. Microbiol.—1989.—27, N 6.—P. 1286—1291.
64. Ravindranath R. M., Mondino B. J. The effect of *Staphylococcus aureus* phage-like *Staphylococcus aureus* vaccine on a rabbit model of staphylococcal blepharitis, phlyctenulosis, and catarrhal infiltrates // Amer. J. Ophthalmol.—1996.—122, N 2.—P. 245—254.
65. Oeding R., Wergeland H. Staphylococci and Staphylococcal infections / Ed. J. Jeijaszewicz.—Basel, 1983.—P. 77—82.
66. Grenberg D. P., Bayer A. S. Antibody responses to protein A in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis // J. Clin. Microbiol.—1990.—28.—P. 458—462.
67. Yokoyama Y., Harabuchi Y., Kataura A. Systemic immune response to streptococcal and staphylococcal lipoteichoic acids in children with recurrent tonsillitis // Acta. Oto. Laryngologica. —1996.—523, Suppl.—P.108—111.

УДК 579.86.08

Надійшла до редакції 06.12.99