

С. А. Деркач¹, Н. І. Скляр¹, А. М. Марющенко¹, Н. М. Куцай¹, І. А. Воронкіна²

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «ШПИТАЛЬНИХ» ВАКЦИН ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ БОРОТЬБИ ІЗ СИНЬОГНІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

¹Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України,

²Університет Коменського в Братиславі та університетська лікарня Братислави

В умовах стрімкого зростання антибіотикорезистентності бактерійних збудників одним із найбільш перспективних напрямів лікування хворих і поранених з інфекційними ускладненнями є персоналіфікація вакцинотерапії шляхом застосування технологій виготовлення автовакцин. Не менш важливою складовою боротьби із синьогнійною інфекцією є запобігання інфікуванню пацієнтів внутрішньолікарняними (нозокоміальними) штамами та профілактика формування осередків інфекції.

Мета роботи – визначення перспективності застосування мультиштамових вакцин, виготовлених із шпитальних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, інактивованих фотодинамічним методом, для підвищення ефективності боротьби із синьогнійною інфекцією.

Матеріали і методи. Із застосуванням розробленого нами методу фотодинамічної інактивації збудника були отримані зразки мультиштамових вакцин із п'яти нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa*. Для виготовлення шпитальних вакцин застосовували алгоритм, аналогічний до того, що використовується при виготовленні автовакцин, детально описаний у попередніх публікаціях. Відмінність полягала в тому, що як штами-кандидати використовували не одну бактерійну культуру, а п'ять нозокоміальних штамів *P. aeruginosa*, ізолюваних від двох пацієнтів, однієї особи з групи ризику (медичного працівника), а також двох об'єктів навколишнього середовища в умовах реанімаційного відділення військового шпиталю. Отримані бактерійні суспензії змішували в рівних пропорціях. Дослідження протективної активності здійснювали на 360 білих негібридних мишах щодо гомологічних (початкових) і гетерологічних штамів *P. aeruginosa*. Терапевтичну ефективність визначали за показниками виживання у дослідних та контрольних групах. Для оцінки протективної активності шпитальної вакцини,

отриманої із п'яти свіжоізолюваних нозокоміальних штамів, мишей вакцинували внутрішньоочеревинно по 0,5 мл дворазово з інтервалом 6–7 діб. Через 14 діб після останнього введення тварин інфікували відповідною культурою *P. aeruginosa* у дозі $3LD_{50}$.

Результати досліджень. Експериментальні результати засвідчили достовірну протективну активність шпитальної мультиштамової вакцини як щодо гомологічних, так і гетерологічних штамів *P. aeruginosa* ($p < 0,05$). Показники виживання щеплених тварин були у 2–3 рази вищими порівняно з контрольною (невакцинованою) групою. При терапевтичному введенні вакцини клінічно хворим мишам спостерігалось достовірне підвищення виживання – 85,7 проти 30,0 % у нелікованих тварин. Більше того, навіть при застосуванні шпитальної вакцини, виготовленої з гетерологічних штамів псевдомонад, ефективність вакцинотерапії залишалася високою (виживання – 66,7 %).

Висновок. Отримані результати свідчать про те, що застосування розроблених фотодинамічним методом мультиштамових вакцин є перспективним підходом для профілактики нозокоміальних інфекцій. Така стратегія може сприяти зниженню частоти формування полірезистентних шпитальних штамів, зменшенню частоти інфекційних ускладнень при пораненнях, опіках, травмах, а також у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Крім того, це дозволяє запобігати розвитку вентиляційно-асоційованих пневмоній. За певних умов «шпитальні» вакцини можуть бути використані і як ефективний засіб лікування та запобігання виникненню ускладнень при бойових ураженнях, антибіотикорезистентності збудника, для унеможливлення хронізації процесу, тобто відігравати важливу роль нового засобу боротьби із синьогнійною інфекцією як у воєнний, так і в мирний час.

Ключові слова: синьогнійна інфекція, мультиштамові вакцини, протективні властивості та вакциноterapia.

Серед збудників внутрішньолікарняних інфекцій найбільш критичними патогенами, боротьба з якими, за визначенням ВООЗ, є найбільш пріоритетним завданням, вважаються *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii* [1]. Широкий діапазон зумовлених ними клінічних форм інфекцій (від легких до тяжких, з летальними наслідками) та відсутність ефективних засобів лікування (специфічно активних антибіотиків, вакцин, сироваток) роблять проблему боротьби з цими захворюваннями актуальною і соціально-економічно обґрунтованою.

Нозокоміальна інфекція стала важливою клінічною та економічною проблемою, оскільки є основною причиною різкого збільшення строків перебування пацієнтів у стаціонарі й подорожчання шпитального обслуговування [2]. Майже четверть усіх нозокоміальних інфекцій, навіть у мирний час, припадає на частку опікових, хірургічних і травматологічних ран. Ці показники, звісно, різко зростають у період воєнних дій [3, 4].

Щорічно у близько 2,5 млн хворих після оперативного втручання розвиваються шпитальні інфекції, а кожен третій з них помирає [2, 5]. Мікробна контамінація операційної рани є неминучою навіть при дотриманні правил асептики й антисептики. Вивчення кількісних показників мікроорганізмів у тканинах зони операції засвідчило, що ризик інфекційних ускладнень достовірно зростає при дозі 10^5 мікроорганізмів на грам тканини [6]. Опікові рани майже у половині випадків інфікуються саме синьогнійною паличкою. Відносно інших збудників, *P. aeruginosa* найчастіше призводить до сепсису, який є найтяжчим ускладненням при опікових і ранових ураженнях, що дає найбільшу кількість летальних випадків. Постійним джерелом інфекції у шпиталях можна вважати апарати штучної вентиляції легень, прилади для гемодіалізу, катетери, судинні зонди, ендоскопи, інгальатори ларингоскопи, лікарняний інвентар тощо.

Незважаючи на розробку і впровадження нових антибіотиків та їх комбінацій, показники захворюваності та летальності, особливо при інфікуванні внутрішньолікарняними штамми, стрімко зростають, а кількість варіантів синьогнійної палички в одного й того ж хворого може складати від трьох до п'яти штамів. Як відзначає більшість фахівців, єдиним засобом, здатним перемогти полірезистентну *P. aeruginosa* та зумовлені нею захворювання, є широке впровадження імунотерапії та імунпрофілактики вакциною з актуальних штамів-збудників.

Багато країн докладають інтенсивних зусиль з розробки вакцинних препаратів проти *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, але ефективних ліцензованих зразків таких вакцин ще немає.

Ця робота була присвячена вирішенню питання специфічної профілактики внутрішньолікарняних інфекцій. У наших дослідженнях як модель були використані нозокоміальні штами *P. aeruginosa*.

Широка серологічна варіабельність штамів *P. aeruginosa* і вузько специфічна ефективність вакцинних препаратів, отриманих із референс-штамів, свідчить про малоперспективність отримання однієї вакцини для масового застосування, оскільки повноцінний захист від значної кількості циркулюючих штамів достовірно не генерується [7, 8].

Найбільш перспективним напрямком лікування хворих і поранених з ускладненнями, зумовленими *P. aeruginosa*, є персоніфікації вакцинації через технології виготовлення автовакцин [9, 10].

Не менш важливим у плані боротьби із синьогнійною інфекцією є запобігання інфікуванню пацієнтів циркулюючими у конкретному медичному закладі внутрішньолікарняними штамми та ефективна боротьба з формуванням осередків інфекції.

У цьому напрямку досить перспективною є профілактика інфікування *P. aeruginosa* груп ризику (медичний персонал шпиталів, особливо реанімаційних, хірургічних, опікових відділень, військових перед плановими хірургічними втручаннями тощо).

У різних відділеннях певні проміжки часу можуть циркулювати штами з різною серогруповою приналежністю, а штами, вилучені від госпіталізованих хворих, від медиків, виділених із об'єктів довкілля, відрізнятись антигенною характеристикою.

Для імунпрофілактики в такому разі найбільш перспективними можуть бути мультиштамові вакцини на основі актуальних, локально циркулюючих штамів синьогнійної палички у конкретних стаціонарних відділеннях, шпиталях тощо, тобто «шпитальні» вакцини.

У попередніх дослідженнях нами була розроблена технологія отримання синьогнійних вакцин із застосуванням способу фотодинамічної інактивації штамів-кандидатів, лабораторно підтверджена відсутність токсигенних властивостей та наявність значної імуностимулювальної активності [11, 12]. Вакцинні зразки володіли протективними та терапевтичними властивостями [13].

Метою дослідження було визначення перспективності застосування мультиштамових вакцин із шпитальних штамів *P. aeruginosa*, отриманих фотодинамічним способом, для підвищення ефективності боротьби із синьогнійною інфекцією.

Матеріали і методи

В експериментах були задіяні 335 білих безпородних мишей, вагою 18-21 г, які утримувались у віварії ДУ «ІМІ НАМН» у стандартних умовах, а всі досліді над тваринами здійснювали відповідно до міжнародних правил (Директива 86/609/ЕЕС).

Для виготовлення вакцин застосовано модифікований нами спосіб фотодинамічної інактивації штамів-кандидатів [14]. Вакцинні зразки отримані із 8 нозокоміальних штамів *P. aeruginosa*, наданих воєнним шпиталем, згідно з договором про науково-практичне співробітництво.

Протективні властивості отриманих вакцин вивчали шляхом внутрішньоочеревинного та підшкірного їх введення мишам у дозі 0,5 та 0,2 мл відповідно, з інтервалом 14 діб з наступним зараженням цих тварин через 14 діб початковими та гетерогенними штамами псевдомонад по 0,2 мл з концентрацією $3LD_{50}$. Захисну активність оцінювали за показниками виживання порівняно з контрольною групою.

Ефективність автовакциноterapiї також визначали за показниками виживання інфікованих тварин після введення їм вакцини (0,5 мл внутрішньоочеревинним шляхом і через 14 діб – 0,2 мл підшкірно).

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики за допомогою програми MS Excel 2003 з використанням z-критерію однофакторного дисперсійного аналізу ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення

У дослідях на білих безпородних мишах нами вже була вивчена протективність вакцин, отриманих із трьох музейних штамів *P. aeruginosa*. Результати досліджень засвідчили, що показники виживання серед вакцинованих були значніші до гомологічних штамів псевдомонад [13, 15].

З метою отримання додаткових даних нами був поставлений аналогічний експеримент, де для виготовлення мультиштамової вакцини були використані п'ять нозокоміальних штамів. Мультиштамові «шпитальні» вакцини одержували шляхом поєднання в рівних об'ємах моновакцин із відповідних штамів *P. aeruginosa*, отриманих згідно з технологією виготовлення автовакцин. Зараження вакцинованих тварин здійснювали як початковими, так і гетерогенними штамами *P. aeruginosa*.

У цьому експерименті достовірної різниці в ефективності шпитальної вакцини при зараженні як початковими, так і гетерогенними штамами псевдомонад не було ($p > 0,05$). Порівняно з контрольною групою вакцина була достовірно ефективніша при зараженні усіма штамами, про що свідчить порівняння показників виживання серед вакцинованих і невакцинованих тварин ($p < 0,05$). Це вказує на перспективність застосування «шпитальних» вакцин для профілактики захворювань, зумовлених нозокоміальними штамами *P. aeruginosa*.

Таблиця 1

Показники протективної активності мультиштамових вакцин відносно початкових і гетерогенних нозокоміальних штамів *P. aeruginosa*

Група тварин	Інфіковані					
	початковими штамами <i>P. aeruginosa</i> (№ 143, 144, 145, 146, 147)			гетерогенними штамами <i>P. aeruginosa</i> (№ 5, 8, 18)		
	всього	з них вижило:		всього	з них вижило:	
		абс. число	%		абс. число	%
I. Імунізовані мультиштамовою вакциною із штамів 143, 144, 145, 146, 147	35	30	85,7*	30	23	76,7*
II. Контрольна група (невакциновані тварини)	20	6	30,0	18	7	38,9

Примітка. $z = 0,812$, $p > 0,05$.

Для підтвердження перспективності використання таких вакцин з терапевтичною метою, було здійснене порівняльне вивчення ефективності лікування як автовакцинами, так і «шпитальною» вакциною (табл. 2 і табл. 3). Для зараження мишей і виготовлення зразків моно- та мультиштамової вакцини були використані свіжевилучені шпитальні штами *P. aeruginosa*.

Доза як моноавтовакцин, так і мультиштамової «шпитальної» була однаковою – 0,5 мл внутрішньоо-

черевинно першого разу та 0,2 мл підшкірно – другого, через 14 діб після першого введення вакцини. Ефективність вакциноterapiї визначали за показниками виживання порівняно з контрольною групою тварин.

Як свідчать отримані результати, достовірної різниці між цими показниками як при застосуванні моноавтовакцин (табл. 2), так і мультиштамових (табл. 3) не виявлено. Більше того, навіть при введенні вакцини з ге-

терогенних штамів псевдомонад встановлена висока ефективність вакцинотерапії ($p < 0,05$).

Через 7–14 діб після введення «шпитальної» вакцини здійснювали пункцію черевної порожнини як у дослідних, так і в контрольних (інфікованих, але не лікованих) тварин. При цьому слід відзначити, що у дослідній групі, на відміну від контрольної, у жодному із посівів промивних вод на селективні середовища росту культури *P. aeruginosa* не було, що підтверджує високу тера-

певтичну ефективність вакцинотерапії при експериментальній синьогнійній інфекції.

Взагалі автовакцини мають значний потенціал у лікуванні ряду хронічних інфекцій, особливо за наявності антибіотикорезистентності збудника, але широке їх застосування потребує додаткових наукових доказів нешкідливості та розробки відповідної нормативно-правової бази.

Таблиця 2

Показники ефективності автовакцинотерапії у тварин, хворих на синьогнійну інфекцію

Група тварин	Всього мишей у групі	Із них			
		вижило		загибло	
		абс. число	%	абс. число	%
1. Клінічно хворі на синьогнійну інфекцію, що отримували вакцинотерапію: а) із гомогенних штамів <i>P. aeruginosa</i>	15	12	80,0*	3	20,0
б) із гетерогенних штамів <i>P. aeruginosa</i>	15	10	66,7*	5	33,3
2. Контрольна: клінічно хворі на синьогнійну інфекцію, що не отримували автовакцинотерапію	20	6	30,0*	14	70,0

Примітка. z – порівняно з контрольною групою =3,83-2,95; $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники терапевтичної ефективності мультиштамових «шпитальних» вакцин при інфікуванні гомогенними та гетерогенними нозокоміальними штамми *P. aeruginosa*

Група тварин	Кількість тварин	Штами	Кількість мишей, що вижили	
			абс. число	%
1. Вакциновані вакциною зі штамів: а) 13, 47, 52	30	гомогенні: 13, 47, 52	24	80*
б) 13, 47, 52	30	гетерогенні: 5, 8, 18	22	73,3*
в) 5, 8, 18	30	гомогенні: 5, 8, 18	21	70*
г) 5, 8, 18	30	13, 47, 52	21	70*
2. Контрольна група (невакциновані)	60	гетерогенні: 13, 47, 52 гомогенні: 5, 8, 18	14	23,3*

Примітка. z – порівняно з показниками контрольної групи =3,33-2,13; $p < 0,05$.

При організації мікробіологічного моніторингу у медичних закладах є можливість визначення епідемічної ситуації, вилучення та ідентифікація актуальних збудників, а за необхідності – виготовлення мультиштамових зразків вакцини, які можна застосовувати як для про-

філактики, так і для лікування хворих конкретного відділення чи шпиталю. При виділенні від пацієнта культури *P. aeruginosa* можливе виготовлення як моноавтовакцини, так і застосування при певних обставинах «шпитальної» вакцини.

Аналізуючи отримані результати досліджень, виникає запитання: який механізм дії шпитальних вакцин на імунну систему вакцинованих? Тут слід вдатися до аналогії з дією моноавтовакцин, яка була вивчена нами й іншими авторами. Імунізація вбитою синьогнійною вакциною приводить до швидкої (ще до початку синтезу специфічних антитіл) стимуляції факторів вродженого та адаптивного імунітету, до збільшення популяції Т-лімфоцитів, особливо Th-17, що забезпечує захист широкого спектра дії. Численні дослідження підтвердили роль цитокінів, особливо інтерлейкіну (IL-17), у формуванні захисту при інфікуванні легеневої системи піддослідних тварин, пов'язуючи це зі швидким рекрутингом нейтрофілів у дихальні шляхи, збільшенням їх фагоцитарної активності та активацією CD4Т-клітин пам'яті [16, 17]. Імунізація мишей вакциною, зосередженою на білках зовнішньої мембрани (OPRF та OprI), як і в нашому випадку, є антигенно зв'язаними між усіма серогрупами, показала наявність серотип-гетерологічного захисту, в доповнення до гомологічного захисту, від гострої пневмонії [18]. Такі вакцини покликані забезпечувати швидку імунну відповідь, індуюючи синтез опсонізуювальних антитіл та антитіл, які пригнічують і IFN- γ , блокуючи механізми вірулентності інфікувального штаму *P. aeruginosa* [19, 20].

Значення саме клітинної ланки імунітету при формуванні захисту від синьогнійної інфекції підтверджується ще й тим, що численні зусилля з розробки специфічних лікувальних сироваток не знайшли достовірного підтвердження своєї ефективності як пасивної імунізації [1].

Отже, імунізація шпитальною вакциною відразу при госпіталізації може відігравати суттєву роль у профілактиці інфікування внутрішньолікарняними штамами інфекції. Особливо перспективним здається введення такої вакцини пацієнтам реанімаційних відділень для запобігання виникненню пневмоній при значних опікових ураженнях, при тривалому перебуванні у стаціонарних умовах, тобто у групі ризику.

Література

1. Priebe, G. P., & Goldberg, J. B. (2014). Vaccines for *Pseudomonas aeruginosa*: A long and winding road. *Expert Review of Vaccines*, 13(4), 507-519. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.893195>
2. Beloborodov, V. B. (1998). Problema nozokomialnoi infektsii v otdeleniakh reanimatsii i intensivnoi terapii i rol karbapenemov [The problem of nosocomial infection in intensive care units and the role of carbapenems]. *Klinicheskaia Farmakologiya i Terapiia*, 2(2), 13-16. [in Russian]
3. Peng, Y., Bi, J., Shi, J., Li, Y., Ye, X., Chen, X., & Yao, Z. (2014). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections pose growing

Отримані результати досліджень, здійснених на лабораторних тваринах, показали ефективність застосування розроблених вакцин (як моно-, так і мультиштамових із шпитальних штамів псевдомонад), що вказує на перспективність їх застосування з профілактичною метою та для вакцинотерапії. Особливого значення використання «шпитальних» вакцин набуває в умовах воєнних дій, коли може одночасно ушпиталюватися значна кількість бійців з рановими ураженнями і зниженим антиінфекційним потенціалом, стаючи типовими представниками групи ризику. Наявність вакцин із циркулюючих у конкретному закладі штамів-збудників дозволить здійснити екстренну імунізацію та запобігти інфекційним ускладненням, а при підозрі на інфікування – застосувати їх як вакцинотерапію.

Відпрацьований алгоритм отримання «шпитальних» вакцин на моделі *P. aeruginosa* може бути успішним при виготовленні комплексних імунізаційних препаратів з інших нозокоміальних штамів-збудників гнійно-запальних захворювань.

Висновок

Отримані результати досліджень засвідчили, що використання розроблених зазначеним способом вакцин може бути перспективним у профілактиці нозокоміальних інфекцій, сприяючи значному зменшенню формування шпитальних полірезистентних штамів, зниженню показників інфекційних ускладнень при пораненні, опіках, травмах, наявності супутніх захворювань, запобіганню виникненню вентиляційно-асоційованих пневмоній тощо.

За певних умов «шпитальні» вакцини можуть бути використані і як ефективний засіб лікування та запобігання виникненню ускладнень при бойових ураженнях, антибіотикорезистентності збудника, для унеможливлення хронізації процесу, тобто відігравати важливу роль нового засобу боротьби із синьогнійною інфекцією як у воєнний, так і в мирний час.

threat to health care-associated infection control in the hospitals of Southern China: A case-control surveillance study. *American Journal of Infection Control*, 42(12), 1308-1311. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.07.005>

4. Fan, N., Hu, Y., Shen, H., & Liu, S. (2020). Compositional and drug-resistance profiling of pathogens in patients with severe acute pancreatitis: A retrospective study. *BMC Gastroenterology*, 20, Article 405. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01563-x>

5. Odinet, Yu. V. (2000). Antibakterialnaia terapiia nozokomialnykh infektsii v pediatrii [Antibacterial therapy of nosocomial infections in pediatrics]. *Vrachebnaia Praktika*, (1), 20-28. [in Russian]

6. Guideline for prevention of surgical site infection. (1999). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 20, 247-280. <https://doi.org/10.1086/501620>
7. Donta, S. T., Peduzzi, P., Cross, A. S., Sadoff, J., Haakenson, C., Cryz Jr, S. J., ... & Federal Hyperimmune Immunoglobulin Trial Study Group. (1996). Immunoprophylaxis against Klebsiella and Pseudomonas aeruginosa infections. *Journal of Infectious Diseases*, 174(3), 537-543. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.3.537>
8. Hatano, K., & Pier, G. B. (1998). Complex serology and immune response of mice to variant high-molecular-weight O polysaccharides isolated from Pseudomonas aeruginosa serogroup O2 strains. *Infection and Immunity*, 66(8), 3719-3726. <https://doi.org/10.1128/iai.66.8.3719-3726.1998>
9. Giedrys-Kalemba, S., Czernomysy-Furowicz, D., Fijałkowski, K., & Jursa-Kulesza, J. (2018). Autovaccines in individual therapy of staphylococcal infections. In Pet-to-man travelling Staphylococci (pp. 253-264). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813547-1.00019-7>
10. Daniel, G. V., Laura, S. V., Jose, B. P., Enrique, C. A., Enrique, C. G., Juan, G. G., & Mateo, P. M. (2014). Autovaccines for chronic urinary tract infections: Ten years follow-up experience. *American Journal of Life Sciences*, 2(6-3), 13-17. <https://doi.org/10.11648/j.ajls.2014020603.14>
11. Derkach, S. A., Martynov, A. V., Kutsai, N. M., Horodnytska, N. I., Shevtsova, O. M., Hryniova, H. D., & Hlushchenko, N. V. (2020). Tekhnolohiia otrymannia vaksyn dlia profilaktyky ta likuvannia pseudomonoziv [Technology for producing vaccines for the prevention and treatment of pseudomonas infections] (State registration number 0621U000025). [Patent or certificate of authorship] [in Ukrainian]
12. Derkach, S. A., Horodnytska, N. I., Romanova, O. A., & Habysheva, L. S. (2022). Vplyv fotoinaktivovanoi synohniinoi vaksyny na adaptivnyi imunitet (eksperymentalni doslidzhennia) [Effect of photo-inactivated Pseudomonas vaccine on adaptive immunity (experimental studies)]. In Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference (pp. 37-44). BoScience Publisher. <http://sci-conf.com.ua> [in Ukrainian]
13. Derkach, S. A., Martynov, A. V., Horodnytska, N. I., Kutsai, N. M., & Habysheva, L. S. (2021). Protektyvni vlastyvoli rozroblenykh zrazkiv faholizatnoi synohniinoi vaksyny (eksperymentalni doslidzhennia) [Protective properties of developed phagolysate Pseudomonas vaccine samples (experimental studies)]. *Analy Mechnykovskoho Instytutu*, (1), 45-49. <http://imiarn.org.ua/journal.html> [in Ukrainian]
14. Derkach, S. A., Martynov, A. V., Horodnytska, N. I., Kutsai, N. M., & Skliar, N. I. (2023). Sposib otrymannia autovaksyny (AV) dlia likuvannia synohniinoi infektsii (SGI) ta profilaktyky nozokomialnykh pseudomonoziv: Medyko-biologichne novovvedennia [Method of obtaining autovaccine (AV) for treatment of Pseudomonas infection (SGI) and prevention of nosocomial pseudomonas infections: Biomedical innovation]. *Informatsiyni Biulet. Dodatok do Zhurnalu Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy*, (55), 40 [in Ukrainian]
15. Derkach, S. A., Kutsai, N. M., Horodnytska, N. I., & Skliar, N. I. (2023). Protektyvni vlastyvoli zrazkiv synohniinoi autovaksyny [Protective properties of Pseudomonas autovaccine samples]. *Infektsiini Khvoroby*, (1), 35-40 [in Ukrainian]
16. Komiya, Y., Nakae, S., Matsuki, T., Nambu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., ... & Iwakura, Y. (2006). IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 177(1), 566-573. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.566>
17. Ye, P., Rodriguez, F. H., Kanaly, S., Stocking, K. L., Schurr, J., Schwarzenberger, P., ... & Kolls, J. K. (2001). Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *Journal of Experimental Medicine*, 194(4), 519-528. <https://doi.org/10.1084/jem.194.4.519>
18. Mutharia, L. M., Nicas, T. I., & Hancock, R. E. (1982). Outer membrane proteins of Pseudomonas aeruginosa serotype strains. *Journal of Infectious Diseases*, 146(6), 770-779. <https://doi.org/10.1093/infdis/146.6.770>
19. Ding, B., von Specht, B. U., & Li, Y. (2010). OprF/I-vaccinated sera inhibit binding of human interferon-gamma to Pseudomonas aeruginosa. *Vaccine*, 28(25), 4119-4122. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.011>
20. Wu, L., Estrada, O., Zaborina, O., Bains, M., Shen, L., Kohler, J. E., ... & Alverdy, J. C. (2005). Recognition of host immune activation by Pseudomonas aeruginosa. *Science*, 309(5735), 774-777. <https://doi.org/10.1126/science.1112422>

PROSPECTS OF USING “HOSPITAL” VACCINES TO INCREASE THE EFFICIENCY OF COMBATING SYNOGNIOUS INFECTION (EXPERIMENTAL STUDIES)

S. A. Derkach¹, N. I. Sklyar¹, A. M. Maryuschenko¹, N. M. Kutsai¹, I. A. Voronkina²

¹Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine, ²Comenius University Bratislava and University Hospital Bratislava

SUMMARY. In the context of rapidly increasing antibiotic resistance among bacterial pathogens, one of the most promising approaches to treating infected and wounded patients with infectious complications is the

personalization of vaccine therapy through the use of autovaccine production technologies. An equally important aspect in the fight against Pseudomonas infections is the prevention of patient contamination with nosocomial strains and the prophylaxis of infection foci formation. To determine the feasibility of using multistrain vaccines produced from hospital-derived Pseudomonas aeruginosa strains, inactivated by photodynamic methods, in order to enhance the effectiveness of combating Pseudomonas infections.

Materials and methods. Using a photodynamic inactivation technique developed by our team, samples of multistrain vaccines were produced from five nosocomial P. aeruginosa strains. The production

algorithm was analogous to that used in autovaccine manufacturing, as described in our previous publications. The difference lay in the use of five nosocomial *P. aeruginosa* strains – isolated from two patients, one high-risk individual (a healthcare worker), and two environmental sources within the intensive care unit of a military hospital – instead of a single bacterial culture. The resulting bacterial suspensions were mixed in equal proportions. The protective activity of the vaccines was assessed using 360 white outbred mice challenged with homologous (original) and heterologous *P. aeruginosa* strains. Therapeutic efficacy was evaluated based on survival rates in experimental and control groups. To assess the protective efficacy of the hospital-derived vaccine made from five freshly isolated nosocomial strains, mice were intraperitoneally vaccinated with 0.5 mL doses twice, at 6–7-day intervals. Fourteen days after the final administration, the animals were infected with the corresponding *P. aeruginosa* strain at a dose of $3LD_{50}$.

Research results. Experimental findings demonstrated statistically significant protective activity of the multistrain hospital-derived vaccine against both homologous and heterologous *P. aeruginosa* strains ($p < 0.05$). Survival rates among vaccinated animals were 2–3 times higher than those in the unvaccinated control group. Therapeutic administration of the vaccine to clinically ill mice resulted in a significant increase in survival—85.7 % compared to 30 % in untreated animals. Moreover, even when using a hospital-derived vaccine manufactured from heterologous *Pseudomonas* strains, the effectiveness of vaccine therapy remained high (survival rate – 66.7 %).

Conclusions. The results indicate that the use of photodynamically inactivated multistrain vaccines is a promising strategy for the prevention of nosocomial infections. This approach may contribute to reducing the emergence of multidrug-resistant hospital strains and the incidence of infectious complications in cases of wounds, burns, and trauma, as well as in patients with comorbid conditions. Additionally, it offers preventive potential against ventilator-associated pneumonia. Under certain conditions, such “hospital” vaccines may be employed not only for prophylaxis but also as an effective treatment modality for complications arising from combat-related injuries, antibiotic-resistant infections, and the risk of chronic infection development—thus representing a novel perspective in managing *Pseudomonas* infections in both wartime and peacetime settings.

Key words: *Pseudomonas* infections, multistrain vaccines, protective properties and vaccine therapy.

Відомості про авторів:

Деркач Світлана Андріївна – канд. мед. наук, старш. наук. співробіт., завідувачка лабораторії анаеробних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук»; e-mail: svetlanaderkach1111@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1555-2698>

Скляр Надія Іванівна – канд. мед. наук, старш. наук. співробіт., заступниця директора з наукової роботи Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук»; e-mail: sklyarimi@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8534-1431>

Марющенко Анатолій Михайлович – канд. мед. наук, старш. наук. співробіт., провідн. наук. співробіт. лабораторії анаеробних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»; e-mail: lab.anaerob@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0577-7639>

Куцай Наталія Михайлівна – наук. співробіт. лабораторії анаеробних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»; e-mail: kutsay@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-3701>

Воронкіна Ірина Анатоліївна – канд. мед. наук, старш. наук. співробіт., наук. співробіт. Інституту мікробіології, університету Коменського в Братиславі та університетської лікарні Братислави (Словаччина). Фінансується програмою EU NextGenerationEU через План відновлення та стійкості Словаччини в рамках проекту № 09I03-03-V01-00109; e-mail: voronkina2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2925-9601>

Information about the authors:

Derkach S. – PhD, Head of the Laboratory of Anaerobic Infections of the State Institution «Institute of Microbiology and Immunology of I. I. Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: svetlanaderkach1111@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1555-2698>

Sklyar N. – PhD, SR, Deputy Director for Scientific Work of the State Institution «Institute of Microbiology and Immunology of I. I. Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: sklyarimi@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8534-1431>

Maryuschenko A. – PhD, Leading Researcher, laboratory of anaerobic infections State Institution «I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: lab.anaerob@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0577-7639>

Kutsay N. – researcher of the Laboratory of Anaerobic Infections of the State Institution «Institute of Microbiology and

Immunology of I. I. Mechnykov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: kutsay@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-3701>

Voronkina I. – PhD, researcher of Institute of Microbiology, Comenius University Bratislava and University Hospital Bratislava (Slovakia). Funded by the EU NextGenerationEU through the Recovery and Resilience Plan for Slovakia under

the project No. 09I03-03-V01-00109; e-mail: voronkina2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2925-9601>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 20.06.2025 р.