

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Studijní obor: Farmacie

Autor: Simona Novotná

Školitel: RNDr. Klára Konečná, Ph.D.

Název diplomové práce: Pokročilé testování antibakteriální aktivity kandidátních nově syntetizovaných sloučenin

Cíl práce: Cílem této práce bylo provést rozšířenou studii antibakteriální aktivity vybraných nově syntetizovaných sloučenin ze skupiny derivátů rhodaninu. V rámci této studie byla hodnocena aktivita vůči klinickým izolátům bakteriálních kmenů rodu *Staphylococcus* a *Enterococcus*. Stěžejní část práce rovněž zahrnuje hodnocení antibakteriální aktivity jedné vybrané látky v kombinaci s komerčně dostupnými antibiotiky prostřednictvím metody „checkerboard“.

Metody: Hodnocení antibakteriální aktivity testovaných látek bylo provedeno s využitím mikrodiluční bujónové metody dle směrnic EUCAST (s drobnými obměnami). Aktivita těchto látek byla hodnocena proti klinickým izolátům bakterií rodu *Staphylococcus* a *Enterococcus* a jednomu sbírkovému kmenu *Staphylococcus aureus* MRSA (ATCC 43300, CCM 4750). U vybrané sloučeniny s prokazatelně slibným antistafylokokovým účinkem byl prostřednictvím metody „checkerboard“ testován kombinovaný účinek této látky vždy s jedním ze tří vybraných komerčně dostupných antibiotik (ciprofloxacin, rifampicin, vankomycin). Pro testování kombinovaného antibakteriálního účinku byl využit sbírkový kmen *Staphylococcus aureus* MRSA (ATCC 43300, CCM 4750). V rámci této metody byly za účelem určení hodnoty MIC voleny tři způsoby odečtu výsledků, a to spektrofotometrická detekce, odečet nárůstu bakterií pouhým okem a odečet barevné změny metabolického indikátoru alamarBlue.

Výsledky: Bylo testováno devět látek ze skupiny derivátů rhodaninu. Tyto látky prokázaly aktivitu zejména proti kmenům *Staphylococcus aureus*, naopak nejmenší aktivita byla zaznamenána proti kmenu *Enterococcus faecium* VRE. Vybraná látka s kódovým označením RHO-y vykazovala synergní účinek v kombinaci s ciprofloxacinem v poměru 0,25*MIC (RHO-y) : 0,125*MIC (ciprofloxacin), dále aditivní účinek v poměrech 0,5*MIC : 0,5*MIC; 0,25*MIC : 0,5*MIC; 0,125*MIC : 0,5*MIC; 0,0625*MIC : 0,5*MIC a 0,03125*MIC : 0,5*MIC. V dalších koncentračních poměrech prokázala tato kombinace pouze indiferentní účinek. V kombinaci s rifampicinem prokázala látka RHO-y aditivní účinek v poměrech 0,5*MIC (RHO-y) : 0,25*MIC (rifampicin) a 0,5*MIC : 0,5*MIC. V dalších koncentračních poměrech pak tyto látky prokázaly pouze indiferentní účinek. U kombinace látky

RHO-y s vankomycinem byl ve všech koncentračních poměrech prokázán pouze indiferentní účinek. U žádné z kombinací látky RHO-y s komerčně dostupnými antibiotiky nebyl prokázán antagonistický účinek.

Závěr: V rámci pokročilého testování byla u devíti látek ze skupiny rhodaninů prokázána antistafylokoková aktivita, zejména vůči kmenu *Staphylococcus aureus*. S využitím metody „checkerboard“ byl zjištěn synergní účinek látky RHO-y v kombinaci s ciprofloxacinem a aditivní účinek v kombinaci s rifampicinem. Kombinace látky RHO-y s vankomycinem prokázala pouze indiferentní účinek. U žádné z testovaných kombinací těchto látek nebyl prokázán antagonismus.

Klíčová slova: antibakteriální aktivita *in vitro*, "checkerboard" test, rhodaniny, rezistence, kombinační terapie