

УДК: 615.33+615.37]- 615.036.8

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОСТОЯЩИХ ИЗ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА И ПЕНИЦИЛЛИНА



¹Мухамедов И.М.,

²Гафуров М.Б.,

²Далимов Д.Н.,

²Випова Н.Л.

¹Ташкентский государственный стоматологический институт,

²Национальный университет Узбекистана

Известно, что кокки, широко распространенные в природе, являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний, поэтому их называют гноеродными кокками. Так, согласно последним данным (Зверев В.Н. и др., 2010; Zevinson Y., 2015), 30-50% хирургических болезней составляют гнойно-воспалительные процессы.

Согласно последней международной классификации, кокки подразделяются на грамположительные и грамотрицательные. Среди грамположительных кокков наибольшее значение имеют стафилококки и стрептококки.

Следует отметить, что стафилококки отнесены к политропным микробам, то есть в организме человека они способны поражать любые органы и ткани, вызывая более 100 болезней. Наряду с этим, эти микробы становятся все более резистентными к различным антибиотикам (метициллину, новобиоцину, полимиксину и др.).

Особую тревогу вызывает то, что у стафилококков достоверно возрастают факторы патогенности. Так, к традиционным факторам патогенности, каковыми являются адгезины, микрокапсула, белок А, медиаторы межмикробного взаимодействия, экзотоксины и др., в последние годы присоединилась большая группа секретируемых стафилококками факторов, инактивирующих защиту макроорганизма. К этим факторам относятся антилизоцимная активность, антиинтерферонная активность, антикомплементарная активность и др., обладающие свойством инактивировать эти вещества.

Нельзя не отметить, что среди огромного многообразия стафилококков клинически значимыми для организма человека являются 3 вида: *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* и *Staph. saprophyticus*, из которых наибольшей патогенностью обладает *Staph. aureus*.

Так, *Staph. aureus* становится причиной абсцессов, различных видов гнойных инфекций; эндокардита, септического артрита, остеомиелита; пищевых отравлений, синдрома ошпаренной кожи и синдрома токсического шока. Это один из возбудителей нозокомиальной пневмонии, септицемии, а также возбудитель инфекций кожи, таких как фолликулит, целлюлит и импетиго. Основная причина бактериального конъюнктивита.

Staph. epidermidis может стать причиной эндокардита и инфекции искусственных суставов, *Staph. saprophyticus* вызывает инфекции мочевыводящих путей.

Многие клиницисты также подтверждают, что лечить стафилококковые инфекции с каждым годом становится все труднее, называя одной из главных причин их высокую резистентность ко многим лекарственным препаратам.

При этом сегодня путей преодоления бактериальной резистентности не так уж много, и одним из основных считается создание новых лекарственных препаратов, что является достаточно длительным процессом.

По мнению М.С. Jseling (1998), введение в организм интерферонов (α , β , или γ) несколько повышает чувствительность патогенных бактерий, резистентных к действию ряда антибиотиков. Однако в этом случае происходит образование антител и чужеродному белку.

Цель исследования – изучение влияния индукторов интерферона, а также композитных препаратов, состоящих из индуктора интерферона и антибиотика из β -лактамной группы пенициллина, на антибактериальную активность в отношении к ряду микробных культур в условиях *in vitro*.

Материал и методы

Нами проведено две серии экспериментов. В 1-й изучена антибактериальная активность таких известных индукторов интерферона, как изониазид, туглизид, рометин, мегаферон и мегасин. Во 2-й серии оценивали антибактериальную активность композитных препаратов, состоящих из одного из индукторов интерферона, в которую добавлен антибиотик пенициллин в соотношении 1:1.

Согласно последним данным литературы (Бондаренко В.М., Петровская В.Г., 1997; Воробьев А.А., Кривошеин Ю.С., 2004), чувствительность микробов к химическим веществам определяют двумя методами: диско-диффузионным методом, который представляет собой метод диффузии в агар с использованием бумажных дисков, пропитанных химическими веществами, и методом серийных разведений химических веществ в плотных или жидких питательных средах с внесением в них микробов. При этом исследователи предпочитают отдавать диско-диффузионному методу, который отличает технологическая доступность тестирования, низкая стоимость, гибкость, то есть возможность определять чувствительность к тем препаратам, которые требуются в данной клинической ситуации, высокая воспроизводимость результатов при соблюдении условий тестирования и приготовления расходных материалов.

Таблица 1 Характеристика чувствительность микробов к индукторам интерферона в условиях **in vitro** ($M \pm m$), мм

Микроорганизм	Индуктор интерферона				
	изониазид	туглизид	рометин	мегаферон	мегасин
Staph. aureus	-	-	-	15,0±0,4	10,0±0,2
Staph. epidermidis	-	-	-	5,0±0,1	5,0±0,1
Staph. saprophyticus	-	5,0±0,1	5,0±0,1	12,0±0,2	10,0±0,1
Str. pyogenes	-	-	5,0±0,1	20,0±0,4	7,0±0,1
E. coli ЛП	5,0±0,1	-	5,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1
P. vulgaris	-	-	5,0±0,1	7,0±0,1	5,0±0,1
Klebsiella	7,0±0,1	5,0±0,1	-	5,0±0,1	5,0±0,1
C. albicans	-	-	5,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1
Ps. aeruginosa	-	-	-	5,0±0,1	7,0±0,1
S. typhimurium	6,0±0,1	-	6,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1

Примечание. Единицы приведены в мм зоны задержки роста микробов.

Для постановки этого метода исследования нами первоначально было приготовлено 10 видов свежих (18-часовых) культур микробов, подлежащих испытанию. В последующем на поверхность подсушенной среды Мюллера – Хинтона в чашки Петри вносили 1-2 мл исследуемой культуры (по стандарту мутности 10×10^6 микробов), равномерно распределяя путем покачивания чашки (посев газонем), а избыток удаляли пипеткой в дезинфицирующий раствор.

Параллельно с этим в отдельных пенициллиновых флаконах готовили композиции химических препаратов, состоящих из одного вида индуктора интерферона в концентрации 10,0 мг, куда добавляли антибиотик пенициллин в лечебной концентрации 1:1.

После завершения посева микробов чашки Петри подсушивали при комнатной температуре в течение 10-15 минут, затем брали стерильным пинцетом подготовленные бумажные диски из фильтровальной бумаги (наподобие антибиотиковых), пропитывали их в приготовленных растворах композиции и накладывали их на разных расстояниях друг от друга и на 2 см от края чашки на поверхность питательной среды, засеянной определенной культурой

(на чашку не более 6 дисков). Чашки закрывали, ставили в термостат при температуре 37°C и инкубировали в течение 18-24 часов. По истечении срока инкубации чашки вынимали из термостата, для учета полученного результата помещали на темную поверхность и с помощью специальной линейки измеряли диаметр зоны задержки роста микробов вокруг дисков, включая диаметр самих дисков с точностью до 1 мм.

Результаты исследований

Полученные в 1-й серии результаты представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что препараты изониазид, туглизид, рометин фактически не оказали антибактериального действия ни на одну из изученных групп микробов, полученные данные в целом недостоверны. В то же время индукторы интерферона мегаферон и мегасин существенное антибактериальное действие оказали только на грамположительную флору, то есть на культуры стафилококков и стрептококков. Остальная флора оказалась к этим препаратам не чувствительной.

Результаты 2-й серии микробиологических исследований, посвященных изучению антибактериальной актив-

Таблица 2 Чувствительность микроорганизмов к комбинированным препаратам, созданным на основе индукторов интерферона и пенициллина (1:1) в условиях **in vitro** $M \pm m$, мм

Микроорганизм	Индуктор интерферона					
	изониазид	туглизид	рометин	мегаферон	мегасин	пенициллин
Staph. aureus	5,0±0,1	15,0±0,3	5,0±0,1	15,0±0,4	25,0±0,6	8,0±0,1
Staph. epidermidis	5,0±0,1	5,0±0,1	10,0±0,1	17,0±0,3	20,0±0,4	7,0±0,1
Staph. saprophyticus	7,0±0,1	7,0±0,1	5,0±0,1	12,0±0,2	20,0±0,5	6,0±0,1
Str. pyogenes	-	0	5,0±0,1	7,0±0,1	12,0±0,2	10,0±0,2
E. coli	10,0±0,2	5,0±0,1	12,0±0,2	20,0±0,5	22,0±0,5	15,0±0,2
P. vulgaris	5,0±0,1	5,0±0,1	17,0±0,4	10,0±0,1	10,0±0,1	15,0±0,2
Klebsiella	12,0±0,3	10,0±0,2	10,0±0,2	18,0±0,3	20,0±0,4	10,0±0,1
C. albicans	-	-	-	5,0±0,1	5,0±0,1	-
9 Ps. aeruginosa	-	5,0±0,1	5,0±0,1	17,0±0,3	7,0±0,1	7,0±0,1
S. typhimurium	8,0±0,1	6,0±0,1	10,0±0,2	25,0±0,5	22,0±0,5	7,0±0,1

Примечание. То же, что и к табл. 1.

ности комбинированных препаратов состоящих из отдельных видов индуктора интерферона, к которой добавлен антибиотик β -лактамной группы – пенициллин в соотношении 1:1, представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что комбинированные препараты, приготовленные с индукторами интерферона изониазидом, туглизидом и рометином в комплексе с пенициллином, оказали слабое антибактериальное влияние на большинство изучаемых микробов, а также только незначительное влияние на грамотрицательную флору: эшерихии, клебсиеллы, протей (от $12,0 \pm 0,2$ до $17,0 \pm 0,4$).

Наибольшую антибактериальную активность проявили два комбинированных препарата, состоящих из индукторов интерферона: мегаферон и мегасин в сочетании с пенициллином. Интересно отметить, что эти два комбинированных препарата оказали бактерицидное действие как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору. Так, комбинированный препарат на основе индуктора интерферона мегаферон оказал достоверное антибактериальное влияние на культуры стафилококков. К этому препарату оказались также чувствительны эшерихии, клебсиеллы, псевдомонас и сальмонеллы.

Интересно отметить, что культуры грибов рода *Candida* оказались резистентными к обоим комбинированным материалам.

Особую антибактериальную активность проявил комбинированный препарат, состоящий из индуктора интерферона мегасина и антибиотика пенициллина. Так, антибактериальная активность этого препарата по отношению к культуре стафилококков оказалась в три раза выше, чем самого пенициллина. Фактически достоверно выраженное антибактериальное влияние этот препарат оказал и на грамотрицательную флору: эшерихии, клебсиеллы, псевдомонас и сальмонеллы.

Выводы

Лекарственные препараты, состоящие из индукторов интерферона (изониазид, туглизид, рометин) не оказывают антибактериального влияния на изученные группы микробов. В то же время препараты, состоящие из мегаферона и мегасина, обладают антибактериальным действием только в отношении грамположительной флоры, особенно стафилококка.

Изучение комбинированных препаратов, состоящих из индуктора интерферона в сочетании с антибиотиками пенициллина, показало, что комбинированные препараты, состоящие из индукторов интерферона изониазида, туглизид, рометина, обладали слабым антибактериальным воздействием. Комбинированные препараты на основе мегаферона и мегасина в 2-3 раза усиливали антибактериальное влияние как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы.

3. Ни один из моно- и комбинированных препаратов не оказал антибактериального воздействия на грибы рода *Candida*.

4. Многие препараты из группы индукторов интерферона по отношению к пенициллину выступают как антагонисты. Хотя некоторые, такие как мегаферон и мегасин, выступают как синергисты.

5. Основываясь на полученных микробиологических данных, становится вполне очевидно, что антибактериаль-

ное влияние комбинированных препаратов, по-видимому, связано с влиянием на клеточную стенку микроорганизмов.

Цель: изучение влияния индукторов интерферона, а также комбинированных препаратов, состоящих из индуктора интерферона и антибиотика из β -лактамной группы пенициллина, на антибактериальную активность в отношении к ряду микробных культур в условиях *in vitro*. Материал и методы: проведено две серии исследования. В 1-й изучена антибактериальная активность индукторов интерферона изониазида, туглизид, рометина, мегаферона и мегасина. Во 2-й серии оценивали антибактериальную активность комбинированных препаратов, состоящих из одного из индукторов интерферона, в которую добавлен антибиотик пенициллин в соотношении 1:1. Наибольшую антибактериальную активность в отношении как на грамположительной, так и грамотрицательной флоры проявили два комбинированных препарата, состоящих из индукторов интерферона мегаферона и мегасина в сочетании с пенициллином. Выводы: очевидно, что антибактериальное влияние комбинированных препаратов, по-видимому, связано с влиянием на клеточную стенку микроорганизмов.

Литература

1. Зверев В.Н. и др. *Микробиология, вирусология и иммунология: Учебник.* – М., 2010. – Т. 1, 2. – 930 с.
2. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. *Ранние этапы развития инфекционного процесса и роль нормальной микрофлоры // Вестн. РАМН.* – 1997. – Т. 42, №10. – С. 46-48.
3. Воробьев А.А., Кривошеин Ю.С. *Медицинская и санитарная микробиология.* – М., 2004. – 462 с.
4. Царев В.Н. *Микробиология, вирусология и иммунология: Учебник.* – М., 2010. – 543 с.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 365 с.
6. Ibelings M.S., Bruining H.A. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus // Europ. J. Surg.* – 1998. – Vol. 164. – P. 411-418.
7. Real T.M. *The threat of vancomycin-resistance // Amer. J. Med.* – 1999. – Vol. 106 (Suppl. I), №5. – P. 26-37.
8. Shopsin B., Martines B. et al. *Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community // J. Infect. Dis.* 2000. – Vol. 182, №1. – P. 12-18.
9. Zevinson Y. *Microbiology and Immunology.* – San-Fransisco, 2015.

Summary

There was a researching work on antibacterial activity of inducers of interferons such as isoniazid, tuglizid, megapheron and megasyn. On that the best results on a antibacterial activity were got on testing composite drugs consisting of interferons which penicillinium was added to in condition 1:1.

Rezume

Ayrim interferon induktorlarning: izoniazid, tuglizid, megaferon va megasinlarning antibakterial aktivligi o'rganildi. Lekin eng qiziqarliligi kompozit preparatlarni tekshirishda aniqlandi. Ushbu tekshirishlarda kompozit preparati bu interferon induktorga penisillin antibiotigini qoshganda kuzatildi va unda antibakterial aktivligi 2-3 barobar oshganligi aniqlandi.