

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА

Санация/профилактика организма от бактерионосительства – одна из проблем современной медицины. Для совершенствования санации/профилактики бактерионосительства необходим поиск принципиально новых подходов, которые должны включать экологически обоснованные и индивидуализированные методы.

Изучена возможность применения биологически активных веществ (индукторов эндогенного интерферона и антибиотиков), используемых в терапии бактериальных инфекций для профилактики носительства *Staphylococcus aureus* на слизистой оболочке верхних дыхательных путей человека. В качестве биомаркера в экспериментальной работе использованы: антикарнозиновый признак стафилококков, который в дифференциальной диагностике резидентного бактерионосительства от транзитного, оказался самым высокоинформативным и способность бактерий к биопленкообразованию, обуславливающая инфекционный процесс и длительную персистенцию возбудителя в организме. Установлено, что наиболее значимое снижение уровня антикарнозинового признака от исходного значения регистрировалось при действии веществ синтетического происхождения. Самый высокий результат ингибирования приходился на препараты индукторы интерферона из класса акридонов – Неовир ($71,2 \pm 10,0\%$ ↓) и Циклоферон ($74,6 \pm 7,9\%$ ↓). Подобраны концентрации и изучено действие субингибиторных концентраций антибиотиков ампициллина и цефтриаксона. Выявлено, что в суббактериостатических концентрациях они оказывают одинаковое по направленности, но разное по выраженности действие на способность бактерий формировать биопленку. Оба препарата подавляли способность бактерий формировать биопленку, при этом более эффективным оказался цефтриаксон ($67,7 \pm 3,5\%$ ↓) по сравнению с ампициллином ($55,1 \pm 3,9\%$ ↓).

Полученные данные о характере воздействия лекарственных веществ на персистентные характеристики стафилококков могут быть использованы для отбора новых перспективных препаратов для санации бактерионосителей *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: бактерионосительство, *Staphylococcus aureus*, индукторы интерферона, антибиотики.

Бактерионосительство – одна из распространенных форм функционирования биологической системы «паразит-хозяин» и источник возможного заражения хозяина [2].

В полной мере это относится к представителям рода *Staphylococcus*. *Staphylococcus aureus* хорошо известен как возбудитель оппортунистических и внутрибольничных инфекций. Основным биотопом, где происходит неограниченное размножение и сохранение в организме *S. aureus*, являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Слизистая оболочка и паразитирующая здесь микрофлора служит первым барьером на пути распространения патогенных микроорганизмов в органы дыхательной системы. При развитии дисбиоза на слизистой оболочке носа формируется стафилококковое бактерионосительство, способствующее развитию гнойно-воспалительных заболеваний разной локализации [5].

Одно из условий для формирования длительного бактерионосительства – устойчивость

стафилококков к действующим антибактериальным механизмам организма хозяина [7], в то время как штаммы, лишенные данной способности, относительно быстро элиминируются защитными механизмами организма хозяина.

Санация/профилактика организма от бактерионосительства – одна из проблем современной медицины [1]. Это связано с отсутствием четких критериев выбора лекарственных средств, пригодных для борьбы с патогеном. Расшифровка патогенеза формирования стойкого носительства создает предпосылки для управления механизмами его возникновения, а, следовательно, разработки эффективных способов санации бактерионосительства.

В качестве показаний для проведения санационных мероприятий на первый план выдвигается не столько этиологические особенности данного состояния, связанного с переживанием на слизистой оболочке верхних дыхательных путей *S. aureus*, сколько более принципиальные критерии, определяющие опасность данного

состояния для самого носителя или его окружения [2].

Традиционные методы, основанные на местном применении лекарственных препаратов могут быть малоэффективны, если не учитывать такие подходы к санации как: выбор препаратов подавляющих в субингибирующих концентрациях факторы персистенции микроорганизмов, нормализующих микробный биоценоз в эконисах организма, восстанавливающих местный иммунитет и колонизационную резистентность слизистых оболочек. Поэтому для совершенствования санации/профилактики бактерионосительства необходим поиск принципиально новых подходов, которые должны включать экологически обоснованные и индивидуализированные методы.

Одним из таких приемов является подбор лекарственных препаратов ингибирующих биологические свойства бактерий, а именно антикарнозиновую активность и биопленкообразование, которые помогают стафилококкам закрепляться и выживать на слизистых оболочках верхних дыхательных путей человека [1], [4].

Цель: оценка возможности применения лекарственных препаратов, используемых в терапии бактериальных инфекций для профилактики бактерионосительства, с учетом эффективности их действия на антикарнозиновую активность и биопленкообразование *S. aureus*.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 35 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенные со слизистой оболочки переднего отдела носовой полости стафилококковых бактерионосителей резидентного типа. Выделение и идентификацию *S. aureus* проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных, культуральных свойств, биохимический профиль оценивали с помощью тест-систем «STARHYtest» фирмы LACHEMA (Чехия).

В работе были использованы: коммерческие иммуномодулирующие препараты: природный индуктор – Кагоцел (гетероцепный полимер, полученный из растительного сырья); синтетические индукторы – Амиксин (соединение ароматического ряда из класса флуоренонов), Неовир (производное карбоксиметилакридона),

Циклоферон (метилглюкаминовая соль карбоксиметиленакридона), Полудан (комплекс полиадениловой и полиуридилловой кислот). Изучено действие субингибиторных концентраций β-лактамовых антибиотиков: аминопенициллина (ампициллин) и цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон). Выбор лекарственных препаратов для исследования обусловлен тем, что они используются для терапии бактериальных инфекций респираторного тракта человека [3].

Биологические свойства: антикарнозиновую активность (АКрА) и биопленкообразование *S. aureus* изучали фотометрическими методами. Антимикробный эффект препаратов оценивали по изменению уровня признака под действием биологически активных веществ в сравнении с исходными уровнями факторов (контроль) [6].

Представленные результаты отражают усредненные величины, полученные в 10 независимых сериях опытов, каждая серия опытов проводилась в 3 повторах. Статистический анализ проводили с использованием пакета для анализа данных программы Microsoft Excel-XP professional. Критерий вероятности $p < 0,05$ принимали достаточным для достоверной разницы опытной и контрольной групп данных.

Результаты исследования

В качестве биоматериала в экспериментальной работе использовались: антикарнозиновый признак стафилококков, который в дифференциальной диагностике резидентного бактерионосительства от транзитного, оказался самым высокоинформативным [1] и способность бактерий к биопленкообразованию, обуславливающая инфекционный процесс и длительную персистенцию возбудителя в организме [7].

Оценка антимикробной активности иммуномодулирующих препаратов показала, что они не обладали бактерицидным действием на *S. aureus*. При изучении модифицирующего экспрессию АКрА действия препаратов, оказалось, что наиболее значимое снижение уровня признака от исходного значения регистрировалось при действии веществ синтетического происхождения, среди которых, самый высокий результат ингибирования приходился на препараты из класса акридонов – Неовир ($71,2 \pm 10,0\% \downarrow$) и Циклоферон ($74,6 \pm 7,9\% \downarrow$).

Вещества синтетического происхождения, имеющие другие химические структуры, такие как Амиксин и Полудан обладали менее выраженным ингибирующим эффектом на АКрА *S.aureus* ($53,4 \pm 11,1\% \downarrow$ и $67,4 \pm 8,6\% \downarrow$ соответственно).

Самый минимальный уровень подавления экспрессии персистентного свойства зафиксирован при контакте стафилококков с препаратом, полученным из растительного сырья – Кагоцелом ($27,4 \pm 9,9\% \downarrow$).

Известно, что малые концентрации антибиотиков вызывают существенные изменения в морфологии и биохимии бактерий, влияя на их вирулентность и персистенцию, при этом сводиться к минимуму их токсичное действие на организм хозяина. Подобраны концентрации и изучено действие субингибиторных концентраций антибиотиков на один из возможных механизмов формирования бактериносительства – способность бактерий формировать биопленку (СБФБ). Установлено, что ампициллин

и цефтриаксон в суббактериостатических концентрациях оказывали одинаковое по направленности, но разное по выраженности действие на СБФБ. Оба препарата в суббактериостатических концентрациях подавляли СБФБ, при этом более эффективным оказался цефтриаксон ($67,7 \pm 3,5\% \downarrow$) по сравнению с ампициллином ($55,1 \pm 3,9\% \downarrow$) ($p < 0,05$).

Выводы

Выявлено, что у штаммов *S.aureus*, являющихся представителями патогеноза слизистой оболочки дыхательной системы происходит ингибирование АКрА и биопленкообразования под действием препаратов, используемых в терапии бактериальных инфекций.

Полученные данные о характере воздействия на биологические свойства *S.aureus* лекарственных веществ можно использовать для эффективного поиска новых перспективных препаратов или их комбинаций для санации стафилококкового бактерионосительства.

7.09.2015

Список литературы:

- Бухарин, О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М., Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 366с.
Дерябин, Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность / Д.Г. Дерябин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2000.
Ершов, Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, №6. – С.27-32.
Киргизова, С.Б. Факторы персистенции *Staphylococcus aureus* под воздействием препаратов индукторов эндогенного интерферона / С.Б. Киргизова // Фундаментальные исследования, 2012. – №11/2. – с 296-298.
Коленчукова, О.А. Микробиоценоз слизистой оболочки носа и риносинуситы / О.А. Коленчукова, С.В.Смирнова, А.А. Савченко. – Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011.
Азнабаева, Л.М. Лекарственная регуляция антилизоцимной активности стафилококков / Л.М.Азнабаева, С.Б. Киргизова // Современные проблемы науки и образования, 2013. – №2. URL: www.science-education.ru/108-8719.
Garzoni, C. *Staphylococcus aureus*: new evidence for intracellular persistence / C. Garzoni, W.L. Kelley // Trends Microbiol., 2009. – N. 17. – P. 59-65.

Сведения об авторах:

Фомина Марина Викторовна, кафедры биохимии и молекулярной биологии химико-биологического факультета Оренбургского государственного университета, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент

460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: fomina_m.v@mail.ru

Киргизова Светлана Борисовна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат биологических наук, доцент

460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: infosector@mail.ru

Азнабаева Лилия Мидехатевна, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент

460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: lkhus@yandex.ru

Михайлова Елена Алексеевна, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Оренбургского государственного медицинского университета, доктор биологических наук, доцент

460000, Оренбург, ул. М. Горького, 45, e-mail: l Elenaalekseevna@yandex.ru