

К.В. Гайдуль, И.А. Гольдина, И.В. Сафронова, Ю.Л. Якимова, В.А. Козлов
**АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЦЕФОТАКСИМА,
 МЕХАНИЧЕСКИ ИММОБИЛИЗОВАННОГО
 НА ПОЛИМЕРНОМ НОСИТЕЛЕ**

УДК: 615.33

Проведено сравнительное изучение антибактериальной активности механически модифицированного комплексного соединения, представляющего собой смесь цефалоспорины 3 поколения - цефотаксима и декстрана с различной молекулярной массой. Выявлено, что нативный и механически модифицированный декстран различной молекулярной массы не обладает антибактериальной активностью. Механохимическая модификация цефотаксима с декстраном приводит к увеличению антибактериальных свойств данного антибиотика в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Ключевые слова: цефотаксим, декстран, механическая модификация, антибактериальная активность.

Comparative studying of antibacterial activity of mechanically modified complex connection representing a mix of 3d generation cephalosporin -cephotaxim and dextran with various molecular mass is conducted.

It is revealed that, native and mechanically modified dextran of various molecular mass does not possess antibacterial activity. Mechanochemical cephotaxim updating with dextran leads to increase in antibacterial properties of the given antibiotic concerning *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: cephotaxim, dextran, mechanical updating, antibacterial activity.

Введение

Неуклонный рост инфекционной заболеваемости, несмотря на создание мощного арсенала антибактериальных препаратов, ставит проблему рациональной антибиотикотерапии в число наиболее актуальных в современной медицине [1]. В то же время, формирование антибиотикорезистентности у современных штаммов микроорганизмов ставит перед необходимостью поиска новых подходов к созданию эффективных антибиотиков. Механическая обработка лекарственных веществ в смеси со вспомогательными компонентами является перспективным методом модификации медицинских препаратов [2]. Измельчение лекарственного компонента с полимерным носителем до молекулярного уровня, процесс агрегации микрочастиц, формирование микрокомпозитов, состоящих из субмикронных частиц, с образованием водородных связей между молекулами, усиливающими контакт между фазами, иммобилизация на полимере может придавать частицам микрокомпозитов уникальные свойства. Образование молекулярных комплексов лекарственных веществ с полимерами может приводить к изменению растворимости, увеличению стабильности лекарственного препарата в растворе, изменению его фармакокинетики [4]. Так как цефалоспорины, имеющие β - лактамную структуру, представляют собой один

из наиболее обширных классов антибиотиков, который, благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, занимает одно из ведущих мест по частоте клинического использования среди антибиотиков [1], целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение антибактериальной активности механически модифицированного комплексного соединения, представляющего собой смесь цефалоспорины 3 поколения - цефотаксима и декстрана с молекулярной массой 10,000 кД, 40,000 кД, 70,000 кД в массовом соотношении 1:1.

Материалы и методы исследования

Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотику: Для определения чувствительности к нативному и модифицированному цефотаксиму были использованы музейные штаммы микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC № 25923, *Escherichia coli* ATCC № 25922, полученные из ГИСК им. А.А. Тарасевича (Москва), а также штамм *Streptococcus pyogenes*, выделенный от больного.

Для определения чувствительности данных штаммов микроорганизмов к антибиотикам использовали диски, импрегнированные цефотаксимом (НИНЦ, Санкт – Петербург), в соответствии с «Методическими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890 – 04, на среде АГВ (Биотехновация, Москва).

Для изучения антибактериальной активности нативного и модифицированного цефотаксима применяли метод серийных разведений («Методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890 – 04). С этой целью в пробир-

ки, содержащие 1 мл сывороточного бульона, вносили 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 мкг образца антибиотика, затем в культуральную среду стерильной петлей вводили исследуемый микроорганизм и культивировали в термостате в течение 24 часов при 37°С. По окончании периода культивирования оценивали наличие роста микроорганизмов по стандарту мутности (ГИСК им. А.А. Тарасевича, Москва).

Модификация антибиотика проводилась методом механического измельчения в высокоинтенсивных шаровых мельницах с одновременной иммобилизацией на полимере с целью формирования механокомпозита [3]. В качестве полимерного носителя мы выбрали декстран (Sigma) с молекулярной массой 10,000 кД, 40,000 кД, 70,000 кД.

Результаты и обсуждение

В серии предварительных экспериментов мы оценивали чувствительность указанных выше микроорганизмов к нативному цефотаксиму (табл.1).

Следовательно, изученный штамм *Staphylococcus aureus* обладает умеренной чувствительностью, *Escherichia*

Таблица 1

Чувствительность микроорганизмов к различным концентрациям нативного цефотаксима

Микро- организмы	Концентрация цефотаксима, мкг/мл, n=3					
	2	4	8	16	32	64
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	-	-	-	-	-

Примечание. «+» - наличие роста микроорганизма в среде с антибиотиком. «-» - отсутствие роста микроорганизма в среде с антибиотиком.

ГУ НИИКИ СО РАМН, г. Новосибирск:
ГАЙДУЛЬ Константин Валентинович – в.н.с., проф., gaidul@isp.ru; **ГОЛЬДИНА Ирина Александровна** - н.с., igoldina@mail.ru; **САФРОНОВА Ирина Васильевна** - к.м.н., н.с., safiv@freemail.ru; **ЯКИМОВА Юлия Леонидовна** – зав. лаб. МСЧ № 68, hedgehog@academ.org; **КОЗЛОВ Владимир Александрович** – акад. РАМН, директор ГУ НИИКИ СО РАМН.

Таблица 2

Максимальные концентрации наличия роста микроорганизмов под действием нативного и модифицированного цефотаксима ($M \pm m$, $n=3$)

Микроорганизмы	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Streptococcus pyogenes
Цефотаксим, мкг/мл	$32,0 \pm 0$	$32,0 \pm 0$	$2,0 \pm 0$
Декстран 10,000 кД нативный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Декстран 40,000 кД нативный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Декстран 70,000 кД нативный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Декстран 10,000 кД модифицированный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Декстран 40,000 кД модифицированный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Декстран 70,000 кД модифицированный, мкг/мл	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$	$128,0 \pm 0$
Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 10,000 кД, мкг/мл	$16,0 \pm 0^*$	$8,0 \pm 0^{**}$	$4,0 \pm 0^*$
Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 40,000 кД, мкг/мл	$8,0 \pm 0^{**}$	$8,0 \pm 0^{**}$	$2,0 \pm 0$
Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 70,000 кД, мкг/мл	$4,0 \pm 0^{**}$	$8,0 \pm 0^{**}$	$2,0 \pm 0$

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой (U – критерий Манна – Уитни): * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

coli и Streptococcus pyogenes – высокой чувствительностью к нативному цефотаксиму, что свидетельствует о целесообразности выбора данных микроорганизмов для проведения исследования.

Результаты экспериментов по изучению антибактериальной активности цефотаксима, иммобилизованного на декстране с различной молекулярной массой, по сравнению с нативным, представлены в табл.2.

Было обнаружено, что цефотаксим,

иммобилизованный в результате механического измельчения на декстране 10,000 кД, увеличивает свою антибактериальную активность в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli, но снижает её в отношении Streptococcus pyogenes, по сравнению с нативным.

Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 40,000 кД, не изменяет антибактериальной активности, по сравнению с нативным, в отношении Streptococcus pyogenes и значительно увели-

чивает её в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli.

Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 70,000 кД, по сравнению с нативным, значительно увеличивает свою антибактериальную активность в отношении Staphylococcus aureus, Escherichia coli и не изменяет её в отношении Streptococcus pyogenes.

Нативный и механически модифицированный декстран различной молекулярной массы не обладает антибактериальной активностью.

Заключение

Механохимическая модификация цефотаксима с декстраном приводит к увеличению антибактериальных свойств данного антибиотика в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli и является перспективным подходом к созданию нового лекарственного препарата на основе модифицированного цефотаксима.

Литература

1. Антибактериальные лекарственные средства. М., 2004.
2. Болдырев В.В. // Успехи химии. – 2006. – Т.75. – № 203 – 216.
3. Душкин А.В. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т.12. – №3. – С.251 – 274.
4. Ломовский О.И. Обработка дисперсных материалов и сред / О.И. Ломовский // Межд. период. сб. науч. трудов. Одесса. – 2001. – Вып. 11. – С. 81 – 100.
5. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Иммунология. 2002. №3. с. 132-138.

И.В. Сафронова, И.А. Гольдина, К.В. Гайдуль, В.А. Козлов ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛИЛ-ТИОАЛКАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

УДК 615.03

Изучено влияние соединения BM-7-02 (производного индолил-тиоалканкарбонической кислоты) на жизнеспособность и пролиферативную активность мононуклеарных клеток периферической крови доноров. Выявлено, что данное соединение проявляет антипролиферативные свойства в отношении мононуклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных как T-, так и B-клеточными митогенами. Антипролиферативный эффект соединения BM-7-02 не связан с его цитотоксическим действием.

Ключевые слова: индолил-тиоалканкарбоническая кислота, мононуклеарные клетки периферической крови человека, спонтанная пролиферация, митоген-индуцированная пролиферация.

Influence of linkage BM-7-02 (derivative of indole-thioalkanecarbon acid) on viability and proliferative activity of mononuclear cells of peripheral blood of donors is studied. It is revealed, that the given linkage shows antiproliferative properties concerning mononuclear cells of person peripheral blood, stimulated as T-, and B-cellular mitogens. Antiproliferative effect of linkage BM-7-02 is not connected with its cytotoxic action.

Keywords: indole-thioalkanecarbon acid, mononuclear cells of person peripheral blood, spontaneous proliferation, mitogen-induced proliferation.

Введение

В настоящее время одним из приоритетных направлений современной

иммунофармакологии является создание новых иммуномодулирующих препаратов с целью разработки методов направленной иммунокоррекции [5]. В этом отношении большой интерес представляет оригинальное соединение (трис - (2-гидроксиэтил) аммониевая соль 1-бензил-индолил-3-тиоуксусной кислоты), производное индолил-тиоалканкарбонической кислоты, синтезированное в ГУ НИИ органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск,

условно названное BM-7-02. Данное соединение обладает способностью подавлять миелопоз, реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей, IgM - антителообразование in vivo, проявляет антипролиферативный эффект в отношении клеток селезенки интактных мышей [1,2]. При этом BM-7-02 обладает менее выраженной токсичностью по сравнению с цитостатиками, в частности циклофосфаном, что позволяет его рассматривать как

ГУ НИИКИ СО РАН, г. Новосибирск: **САФРОНОВА Ирина Васильевна** - к.м.н., н.с., E-mail.: safiv@freemail.ru; **ГОЛЬДИНА Ирина Александровна** - н.с., E-mail.: igoldina@mail.ru; **ГАЙДУЛЬ Константин Валентинович** – проф., в.н.с., E-mail.: gaidul@isp.ru; **КОЗЛОВ Владимир Александрович** – акад. РАН, директор.