

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА НА АКТИВНОСТЬ ЦЕФТАЗИДИМА IN VITRO

Мирошниченко А. Г., Брюханов В. М., Бутакова Л. Ю., Госсен И. Е., Перфильев В. Ю., Смирнов П. В.

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40), e-mail: ag@asmu.ru*

Проведено исследование влияния метилэтилпиридинола в концентрациях 0,5, 1, 2 и 4 мМ на чувствительность штаммов *Escherichia coli* к цефтазидиму. Инкубирование и динамическое наблюдение за развитием штаммов проводились в течение 24 часов. Установлено, что метилэтилпиридинол прямопропорционально своей концентрации потенцирует действие цефтазидима в отношении *Escherichia coli*. С точки зрения эффективности фармакотерапии обязательным условием этого влияния является строгое соблюдение режима дозирования антибиотика с целью поддержания его постоянной концентрации. Для оценки модулирующего влияния веществ на активность антибиотиков, нестабильных в растворах, традиционный подход к оценке развития бактериальной культуры по истечении 24 часов является некорректным. Проведение соответствующих исследований должно носить динамический характер с выделением особенностей развития микроорганизмов в отдельных фазах. Полученные данные необходимо учитывать при использовании цефтазидима при инфекции, вызванной *Escherichia coli*.

Ключевые слова: антиоксиданты, цефтазидим, метилэтилпиридинол, бактерия, *Escherichia coli*, лекарственное взаимодействие.

## PHARMACOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECTS OF METHYLETHYLPYRIDINOL ON CEFTAZIDIME ACTIVITY IN VITRO

Miroshnichenko A. G., Bryukhanov V. M., Butakova L. Y., Gossen I. E., Perfilyev V. Y., Smirnov P. V.

*Altai state medical university, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenin prospect, 40), e-mail: ag@asmu.ru*

Studied the effect of methylethylpyridinol at concentrations of 0.5, 1, 2, and 4 mM on the sensitivity of *Escherichia coli* strains to ceftazidime. Incubation and dynamic monitoring of the development of strains were carried out for 24 hours. Found that methylethylpyridinol is directly proportional to its concentration potentiates the effects of ceftazidime against *Escherichia coli*. From an efficiency standpoint pharmacotherapy prerequisite is that influence adherence antibiotic dosing regimen in order to maintain constant its concentration. To assess the effect of compounds modulating the activity of antibiotics unstable in solutions, the traditional approach to the assessment of bacterial cultures after 24 hours is incorrect. Relevant research should be dynamic nature of the assessment characteristics of the development of microorganisms in the individual phases. The data must be considered when using ceftazidime infection *Escherichia coli*.

Key words: antioxidants, ceftazidime, methylethylpyridinol, bacterium, *Escherichia coli*, drug interaction.

### Введение

Взаимодействие лекарственных средств является одним из важнейших аспектов современной фармакологии. Правильное применение комбинаций лекарственных средств позволяет значительно улучшить эффективность проводимого лечения.

В связи с признанием универсальной роли усиления процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных заболеваний в составе комплексной терапии больным с бактериальными инфекциями могут назначаться антиоксиданты. Таким образом, в традиционную химиотерапевтическую схему «макроорганизм – антимикробное средство – микроорганизм» включается дополнительное лекарственное вещество, влияние которого на активность антибактериального средства в подавляющем большинстве случаев не учитывается [3].

В настоящей работе изучалось взаимодействие метилэтилпиридинола и цефтазида. Метилэтилпиридинол (эмоксипин) – производное 3-оксипиридина, снижает интенсивность перекисного окисления липидов в легких, крови, суставах, предотвращает снижение концентрации фосфолипидов, жирных кислот и холестерина, активирует естественную антиоксидантную систему организма, ингибирует образование глюкокортикоидрецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором [4]. Ранее нами были доказаны антибактериальные свойства метилэтилпиридинола в отношении *Klebsiella pneumoniae*, прямо зависящие от концентрации антиоксиданта [2]. Цефтазидим является парентеральным полусинтетическим  $\beta$ -лактамным антибиотиком широкого спектра действия, обладает бактерицидным действием, которое оказывает путем ингибирования ферментов, ответственных за синтез клеточной стенки, в первую очередь – пенициллинсвязывающего белка. Он очень устойчив к действию большинства бета-лактамаз, поэтому активен в отношении многих штаммов, устойчивых к другим цефалоспорином и ампициллину.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния метилэтилпиридинола на активность цефтазида в отношении контрольного (АТСС 25922) и клинических штаммов *Escherichia coli*.

### **Материалы и методы**

Работа выполнена на трех штаммах *Escherichia coli*, депонированных на кафедре микробиологии с вирусологией Алтайского государственного медицинского университета и чувствительных к цефтазидиму: 1) контрольный штамм АТСС 25922 (далее – штамм №1); 2) штамм, выделенный у больной хроническим эндометриозом (далее – штамм №2); 3) штамм, выделенный у больного дисбактериозом (далее – штамм №3). Из указанного штамма готовили суточные культуры инкубацией на скошенном агаре при 35 °С, которые использовали для приготовления инокулятов – бактериальных суспензий в 0,9 % растворе хлорида натрия с оптической плотностью 1,0 по Мак-Фарланду. Перед инокуляцией методом разведения определяли минимальную подавляющую концентрацию цефтазида (МПК).

Для инкубации готовили смесь на основе минеральной питательной среды М9. В среду добавлялся метилэтилпиридинол («Эмоксипин», Московский эндокринный завод, Россия) до конечных концентраций 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 мМ, а также цефтазидим (Sigma-Aldrich, США) до сублетальной концентрации (0,3 мг/л), составляющей 50 % ранее определенной МПК.

После инокуляции бактериальной суспензии смесь инкубировали в воздушном термостате при 35 °С в течение 24 часов. Для оценки развития штаммов использовали аппарат для определения оптической плотности бактериальных взвесей *Densi-la-meter* (Erba Lachema s.r.o., Чехия). Полученные данные сравнивали с данными контрольных инкубационных смесей, не содержащих метилэтилпиридинол. Статистическую обработку результатов проводи-

ли с использованием непараметического критерия Манна – Уитни с помощью программы SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc., США), различия считали значимыми при  $P < 0,05$  (в таблицах уровень статистической значимости указан в верхнем индексе после значения) [1].

### Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты динамического наблюдения за периодической культурой контрольного штамма кишечной палочки (штамма № 1). Установлено, что закономерное изменение развития бактерий наблюдается в наиболее высокой концентрации антиоксиданта – 4мМ. Вызывает интерес тот факт, что в промежуток между 8 и 12 часами наблюдается смена потенцирующего типа влияния метилэтилпиридинола на антагонистический, в результате чего через 24 часа эксперимента оптическая плотность бактериальной биомассы достигает значимо более высоких значений по сравнению с контролем.

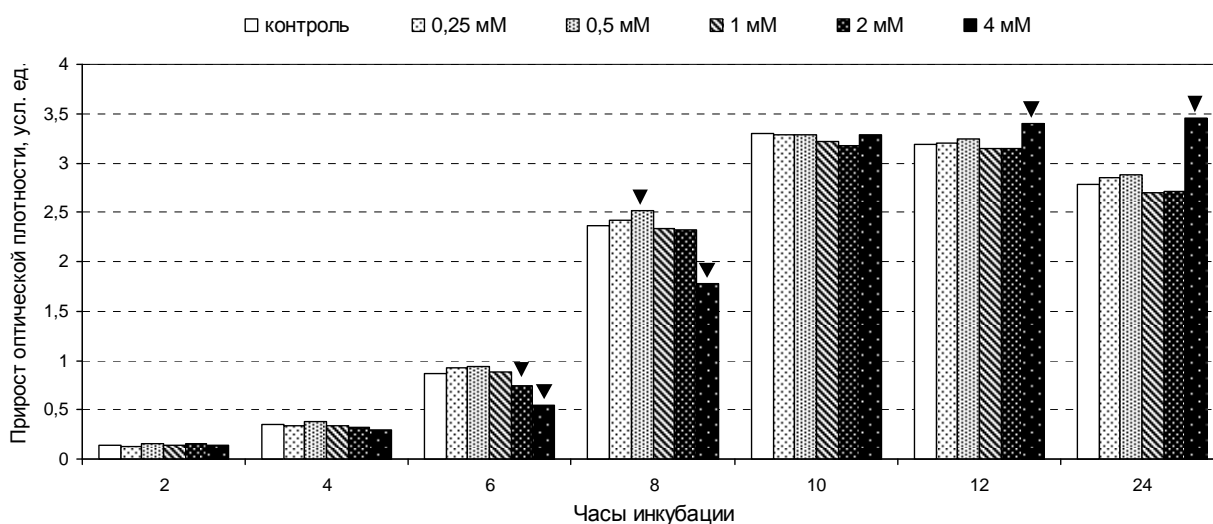


Рис. 1. Влияние метилэтилпиридинола на активность цефтазидима (1,6 мг/л) в отношении *Escherichia coli* (штамм №1); ▼ – значимое различие по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

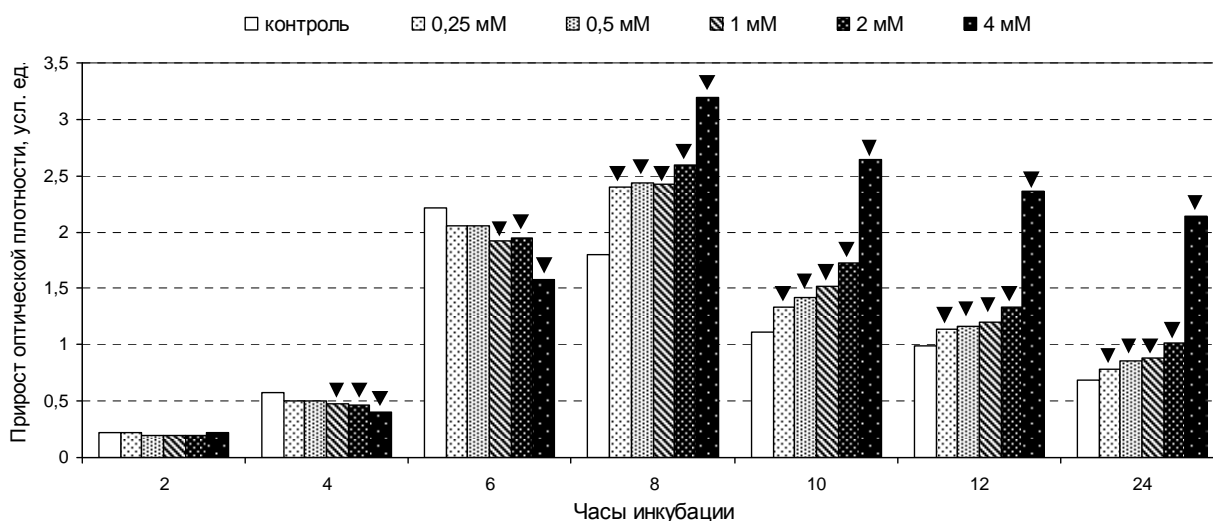


Рис. 2. Влияние метилэтилпиридинола на активность цефтазидима (4,0 мг/л) в отношении *Escherichia coli* (штамм №2); ▼ – значимое различие по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При анализе графиков развития клинических штаммов описанная выше закономерность становится еще более явной: в период активного развития бактериальных культур (лог-фаза) метилэтилпиридинол прямопропорционально своей концентрации усиливает действие антибиотика. На 6–8 часу инкубации для штамма № 2 и 8–10 часу для штамма № 3 также происходит смена типа влияния на активность цефтазидима, в результате чего в последующие часы степень развития периодических культур прямопропорциональна концентрации антиоксиданта.

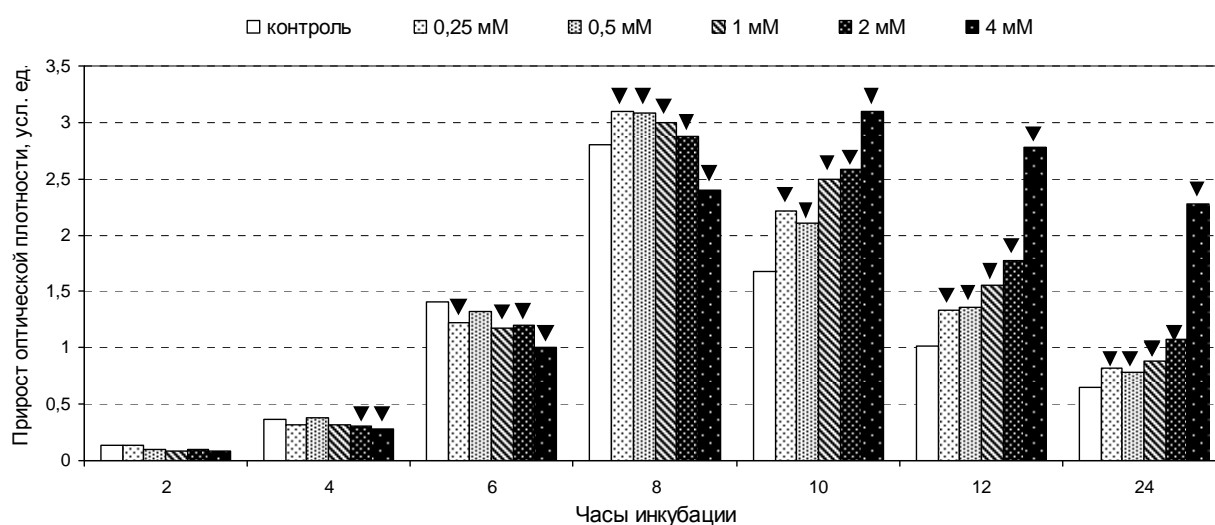


Рис. 3. Влияние метилэтилпиридинола на активность цефтазидима (4,7 мг/л) в отношении *Escherichia coli* (штамм №3); ▼ – значимое различие по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в интерпретации результатов и установления типа модулирующего влияния метилэтилпиридинола возникают определенные трудности. Исходя из традиционного подхода оценки развития культуры по результатам суточной инкубации следовало бы сделать вывод о том, что изучаемый антиоксидант прямопропорционально своей концентрации снижает активность цефтазидима (см. рис. 1–3, 24 часа). Однако при динамическом анализе становится ясно, что метилэтилпиридинол может оказывать противоположное влияние.

Цефтазидим в силу своего механизма действия является антибактериальным средством, который действует преимущественно в период активного размножения бактерий, т.е. в лог-фазу. Именно в эту фазу метилэтилпиридинол значимо усиливает действие антибиотика. Далее происходит резкая смена эффекта, которая, по-нашему мнению, может объясняться сочетанием двух факторов: бактериостатического влияния метилэтилпиридинола на бактерии, за

счет которого затруднено действие цефтазидима, и потерей активности цефтазидима с течением времени, в результате чего микроорганизмы, находящиеся в состоянии бактериостаза, позднее получают возможность безопасного размножения. Это предположение подтверждают данные Н. Servais, и Р. М. Tulkens (2001), которые установили, что в течение 24 часов при температуре 37 °С концентрация активного цефтазидима в растворе снижается более чем на 25 % [5].

### **Заключение**

На основании вышеизложенного можно утверждать, что метилэтилпиридинол пропорционально своей концентрации потенцирует действие цефтазидима в отношении *Escherichia coli*. С точки зрения эффективности фармакотерапии обязательным условием этого влияния является строгое соблюдение режима дозирования антибиотика с целью поддержания его постоянной концентрации.

Для оценки модулирующего влияния веществ на активность антибиотиков, нестабильных в растворах, традиционный подход к оценке развития бактериальной культуры по истечении 24 часов является некорректным. Проведение соответствующих исследований должно носить динамический характер с выделением особенностей развития микроорганизмов в отдельных фазах.

### **Список литературы**

1. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990 – 352 с.
2. Мирошниченко А. Г. Влияние антиоксидантов на развитие штаммов *Klebsiella pneumoniae* / А. Г. Мирошниченко, В. М. Брюханов, Л. Ю. Бутакова, И. Е. Госсен, В. Ю. Перфильев, П. В. Смирнов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 2. – С. 121–125.
3. Мирошниченко А. Г. Современное состояние использования антиоксидантов в лечении больных инфекционными заболеваниями на территории Сибирского федерального округа / А. Г. Мирошниченко, В. М. Брюханов, И. Е. Госсен // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов) – ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2012. – С. 535.
4. Новиков В. Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В. Е. Новиков, Н. П. Катунина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2002. – Т. 1. – С. 73–87.
5. Servais H. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients / H. Servais, P. M. Tulkens // *Antimicrob. Agents and Chemother.* – 2001. – Vol. 45. – № 9. – P. 2643–2647.

### **Рецензенты:**

Смирнов И. В., доктор медицинских наук, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

Карбышева Н. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней  
ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.