

УДК 57.083.332

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦЕФТРИАКСОНА С АМИНОКИСЛОТАМИ И МЕТАЛЛАМИ НА МИКРООРГАНИЗМЫ

Мохов Д.С., Барабанова С.С.,
научные руководители канд. биолог. наук Сарматова Н.И.,
канд. хим. наук Новикова Г.В.
Сибирский федеральный университет

Актуальность проблемы лекарственной резистентности микроорганизмов неоспорима. Многочисленные внутрибольничные и внебольничные инфекции продолжают давать о себе знать, в качестве наглядного примера можно привести недавнюю вспышку кишечной эпидемии в Европе. Причиной, как известно, стал устойчивый штамм бактерии *Escherichia coli*. Бесконтрольное применение антибиотиков, считавшихся в своё время панацеей, привело к естественной селекции микроорганизмов и образованию различных механизмов антибиотической устойчивости у новых поколений. Так как круг антибиотиков естественного происхождения ограничен темпами обнаружения их продуцентов в природе, большое значение получили работы по созданию синтетических и полусинтетических антибиотических препаратов. Выбор металлов в качестве компонента соединения обусловлен имеющимися наблюдениями антибактериальных свойств отдельных представителей этой группы элементов (серебро, медь), и недостаточной изученностью действия прочих. В современной медицине в качестве наружных антисептических, дезинфицирующих и вяжущих средств, используются многие соединения на основе металлов, что освещает потенциал изучения воздействия элементов-металлов на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Также, на сегодняшний день актуальна разработка лекарственных средств на основе биологически активных соединений, которые участвуют в процессах жизнедеятельности организма человека. Такие вещества могут помочь снизить токсичность и облегчить доступ антибиотиков в ткани. Для достижения этой цели мы используем аминокислоты – органические соединения, хорошо зарекомендовавшие себя как в качестве компонентов сложных лекарственных препаратов (иммуномодуляторы, аналоги гормонов), так и в качестве монопрепаратов, таких как глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, глицин, аргинин, метионин, орнитин, таурин и др., использующихся, в том числе, в профилактических целях.

Нами было проведено исследование воздействия экспериментальных соединений аминокислот и металлов с антибиотиком цефтриаксоном на микроорганизмы, *in vitro*. Объектами исследования являлись грамположительные – *Staphylococcus aureus* 25923 – и грамотрицательные – *Escherichia coli* 25922 и *Klebsiella pneumoniae* 13883 – виды микроорганизмов. В рамках данного исследования синтезированы и применены соединения на основе трёх металлов: цинка, свинца и олова; и двух аминокислот: цистеина и аланина. $[Zn(CeftriaNa)]Cl \cdot 2H_2O$, $Pb(Ceftria) \cdot 3H_2O$, $Sn(Ceftria) \cdot H_2O$ и $[CeftriaNa_2 \cdot HCysc] \cdot 2H_2O$, $[CeftriaNa_2Ala] \cdot 2H_2O$ соответственно. Методика синтеза заключается в соединении растворенной в воде двуназатриевой соли цефтриаксона с солями металлов и аминокислотами при добавлении этилового спирта (за исключением соединения с хлоридом цинка, где используется только вода) с получением порошкового осадка, который затем отфильтровывается, промывается спиртом и высушивается. Также, в случае с солями олова и цинка, синтез проводился в атмосфере N_2 .

Качественное и количественное влияние созданных препаратов на выбранные виды бактерий изучалось с помощью диско-диффузионного метода определения

чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Постановка диско-диффузионного метода оценки антибиотикочувствительности включает следующие этапы: приготовление питательных сред, приготовление суспензии микроорганизмов определенной плотности 0,5 Мак-Фарланда (конечная концентрация $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл) и инокуляция, наложения дисков с антибиотиками и инкубация, учет результатов (замер диаметров зон задержки роста микроорганизмов с учетом диаметра самого диска). Инкубируют посеы при 37^0 С 18-24 часа. Стандартные диски пропитывались растворами экспериментальных соединений, различных концентраций, в фосфатном буфере (рН = 6).

Воздействие исследуемых соединений проявилось неоднозначно (результаты представлены в таблице). Наиболее сильное воздействие (по величине диаметра зоны задержки роста) на *Escherichia coli* оказали соединения: $Pb(CefTria)*3H_2O$; 20,75 мг/50 мл (37 мм), $[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$; 39,15 мг/50мл (36 мм), $[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$;61,75 мг/50 мл (35мм), $[Zn(CeftriaNa)]Cl*2H_2O$; 19,3 мг/50 мл (32 мм), $CeftriaNa_2*HCysc*2H_2O$; 40,05 мг/50 мл (32 мм). На *Staphylococcus aureus* сильное воздействие оказали соединения $[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$;39,15 г/50мл (70 мм), $[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$;61,75 г/50мл (44 мм). Бактерии *Klebsiella pneumoniae* оказались устойчивы ко всем исследуемым соединениям.

Таблица. Результаты воздействия экспериментальных соединений на культуры бактерий

№ п/п	Раствор	Диаметр зоны задержки роста (мм)		
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	Ceftria в H ₂ O; 20 мг/50 мл	29	10	37
2	$[Zn(CeftriaNa)]Cl*2H_2O$; 19,3 мг/50 мл	32	0	22
3	$Pb(CefTria)*3H_2O$; 20,75 мг/50 мл	37	0	0
4	$Pb(CefTria)*3H_2O$; 40,35 мг/50 мл	22	0	23
5	$Pb(CefTria)*3H_2O$; 50,1 мг/50 мл	28	0	24
6	$Sn(CefTria)*H_2O$; 22 мг/50 мл	30	0	0
7	$Sn(CefTria)*H_2O$; 37,5 мг/50 мл	28	0	27
8	$Sn(CefTria)*H_2O$; 51,6 мг/50 мл	29	0	27
9	$[CeftriaNa_2*HCysc]*2H_2O$;40,05 мг/50 мл	32	0	23
10	$[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$;39,15 г/50мл	36	0	44
11	$[CeftriaNa_2Ala]*2H_2O$;61,75 г/50мл	35	0	70

Доверительный интервал ± 3 мм (95%)

Исходя из полученных результатов, установили различную степень эффективности синтезированных соединений на микроорганизмы. Воздействие соединений зависело не только от особенностей строения клеточной стенки бактерий (грамположительные или грамотрицательные микроорганизмы), например, в случае с *Klebsiella pneumoniae*.