

## ВЛИЯНИЕ ИНТЕРМЕДИАТОВ ЦИКЛА КРЕБСА НА БАКТЕРИЦИДНОСТЬ АМПИЦИЛЛИНА И ЛЕВОМИЦЕТИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

А.Л. Верещагин, Т.В. Татарникова, Л.Л. Борина

*Изучено влияние концентрации препарата из интермедиатов цикла Кребса на бактерицидность ампициллина и левомицетина по отношению к Staphylococcus aureus и Salmonella typhimurium. Установлено, что для пары ампициллин – Staphylococcus aureus, максимальная активность антибиотика в разведении 0,1 % наблюдается при концентрации кислот цикла Кребса  $10^{-8}$ ,  $10^{-13}$ ,  $10^{-15}$  ...  $10^{-19}$ , а при разведении 0,01 % – в концентрации  $10^{-8}$  М. Для пары левомицетин – Salmonella typhimurium, максимальная активность антибиотика в разведении 0,1 % наблюдается при концентрации кислот цикла Кребса  $10^{-10}$  ...  $10^{-12}$  и  $10^{-14}$  ...  $10^{-15}$  М, а при разведении 0,01 % – в концентрации  $10^{-15}$  ...  $10^{-16}$ ,  $10^{-18}$  и  $10^{-20}$  М.*

*Ключевые слова: интермедиаты цикла Кребса, сверхмалые концентрации, Staphylococcus aureus, Salmonella typhimurium, натриевая соль ампициллина, левомицетин натрий сульфат.*

### ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики предназначены для борьбы с серьезными заболеваниями, хотя они вовсе не безопасны для человека. Огромное разнообразие антибиотиков и видов их воздействия на организм человека явилось причиной классифицирования и разделения антибиотиков на группы. По характеру воздействия на бактериальную клетку антибиотики можно разделить на две группы: бактериостатические (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться), бактерицидные (бактерии погибают, а затем выводятся из организма). Утрата эффективности антибиотиков становится серьезной преградой на пути к выздоровлению больных. Бактерии становятся более устойчивыми к антибиотикам, меняется их генетический код, возникает резистентность к антибиотикам [1]. Появляются новые штаммы микроорганизмов, которые существующими препаратами не победить. Эти микробы уничтожают или «игнорируют» молекулы лекарственных средств, отсюда их неэффективность. Ежегодно расходуются огромные средства на разработку и производство новых, довольно дорогих лекарств, но природа посылает все новые и новые армии микроорганизмов, которые противостоят этим препаратам [2]. В связи с этим настоящее время назрела необходимость в разработке препаратов, которые усиливают действие и эффективность антибиотиков.

Одним из возможных вариантов усиления бактерицидного действия антибиотиков является использование их в паре с препара-

том из кислот цикла Кребса, который усиливает проницаемость клеточных мембран [3], увеличивая тем самым их биологическую активность.

Целью исследования являлось изучение влияния концентрации препарата из интермедиатов цикла Кребса на активность ампициллина и левомицетина при размножении культур золотистого стафилококка и сальмонеллы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов апробации были взяты чистые культуры *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium*.

Для получения рабочих растворов использовали  $\alpha$ -кетоглутаровую, лимонную, щавелевую, яблочную и янтарные кислоты [4].

Первоначально был приготовлен исходный децимолярный базовый раствор органических кислот. Растворы необходимой концентрации получали путем последовательного стократного разведения базового раствора с последующим интенсивным механическим перемешиванием, как это принято в классической гомеопатии [5].

Была изучена бактерицидная активность пар стафилококк – ампициллин, и сальмонелла – левомицетин. В качестве растворителя антибиотиков применялась водные растворы активированные кислотами цикла Кребса в разведениях от  $10^{-8}$  до  $10^{-20}$ , для приготовления разведений, использовали стерильную дистиллированную воду.

**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРМЕДИАТОВ ЦИКЛА КРЕБСА НА БАКТЕРИЦИДНОСТЬ  
АМПИЦИЛЛИНА И ЛЕВОМИЦЕТИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
И *SALMONELLA TYPHIMURIUM***

Стерилизация осуществлялась в паровом стерилизаторе водяным насыщенным паром с температурой (121±2) °С (давление 1±0,2 кгс/см<sup>2</sup>) в течение 30±2 мин.

Антибиотики были использованы в виде натриевой соли ампициллина и левомицетин натрия сукцината. Растворы антибиотиков использовались в разведениях 0,1 % и 0,01 %, так как при 1 % концентрации антибиотики полностью подавляли рост микроорганизмов.

Все испытания проводились в соответствии с ОФС 42-0067-07 [6].

Из тест-штаммов микроорганизмов приготовили 24-х часовую бульонную культуру с концентрацией микроорганизмов 10<sup>9</sup>. С помощью последовательных разведений получали суспензию с концентрацией микроорганизмов 10<sup>3</sup>, которую и использовали для исследования. В чашку Петри вносили 0,1 см<sup>3</sup> – 100 микробных клеток суспензии тест-штамма микроорганизмов, затем туда же вносили раствор антибиотика в количестве 1 см<sup>3</sup> и заливали питательной средой № 1 ГРМ в количестве 15–20 см<sup>3</sup>. Посевы инкубировали в термостате при температуре 32±2,5 °С в течение 72 часов. После инкубации производили подсчет выросших колоний. В контрольном образце вместо водных растворов препарата из кислот цикла Кребса использовали стерилизованную дистиллированную воду.

Опыты проводились в четырехкратной повторности.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по активности пары *Staphylococcus aureus* – ампициллина натриевая соль представлены в таблице 1.

Из представленных данных следует, что натриевая соль ампициллина в системе *Staphylococcus aureus* – раствор кислот цикла Кребса обладает бактериостатическим действием для раствора с концентрацией 0,01 %. Для опытов с растворами концентрации ампициллина 0,1 % бактерицидное действие повышается в ряде случаев на 26 %.

В целом регистрируемое действие доза – эффект носит полимодальную зависимость, типичную для действия сверхмалых концентраций биологически активных соединений [7]. Так, для пары ампициллин – *Staphylococcus aureus*, наибольшая активность антибиотика в разведении 0,1 % наблюдается при концентрации кислот цикла Кребса 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-13</sup>, 10<sup>-15</sup> ... 10<sup>-19</sup>, а при разведении 0,01 % – в концентрации 10<sup>-8</sup> М.

Таблица 1 – Бактерицидная активность в системе натриевая соль ампициллина – *Staphylococcus aureus* – раствор кислот цикла Кребса

концентрация образца, М	КОЕ, при концентрации антибиотика			
	0,1 %		0,01 %	
	среднее	%, к контролю	среднее	%, к контролю
контроль	30±2	100	69±3	100
10 <sup>-8</sup>	23±2	77	58±4	84
10 <sup>-9</sup>	25±3	83	67±2	97
10 <sup>-10</sup>	25±3	83	68±4	99
10 <sup>-11</sup>	29±4	97	66±3	96
10 <sup>-12</sup>	26±4	87	67±3	97
10 <sup>-13</sup>	23±3	77	69±2	100
10 <sup>-14</sup>	25±2	83	65±2	94
10 <sup>-15</sup>	23±3	77	63±4	91
10 <sup>-16</sup>	24±1	77	61±4	92
10 <sup>-17</sup>	23±2	74	66±3	100
10 <sup>-18</sup>	23±2	74	64±2	97
10 <sup>-19</sup>	24±1	77	63±2	95
10 <sup>-20</sup>	25±3	81	63±3	95

Данные по активности в паре *Salmonella typhimurium* – левомицетина натрий сукцинат внесены в таблицу 2.

Таблица 2 – Бактерицидная активность в системе левомицетина натрий сукцинат – *Salmonella typhimurium* – раствор кислот цикла Кребса

концентрация образца, М	КОЕ, при концентрации антибиотика			
	0,1%		0,01%	
	среднее	%, к контролю	среднее	%, к контролю
контроль	27±4	100	73±3	100
10 <sup>-8</sup>	26±3	96	74±4	100
10 <sup>-9</sup>	25±3	93	74±5	100
10 <sup>-10</sup>	18±2	67	69±5	95
10 <sup>-11</sup>	18±3	67	70±5	96
10 <sup>-12</sup>	13±3	48	70±4	96
10 <sup>-13</sup>	26±4	96	70±6	96
10 <sup>-14</sup>	15±3	56	72±4	99
10 <sup>-15</sup>	14±4	52	64±4	88
10 <sup>-16</sup>	22±2	88	64±2	91
10 <sup>-17</sup>	25±2	100	65±3	93
10 <sup>-18</sup>	22±2	88	63±3	90
10 <sup>-19</sup>	22±1	88	68±2	97
10 <sup>-20</sup>	21±2	84	63±2	90

Из представленных данных следует, что бактерицидность левомицетина и в этом случае носит полимодальную зависимость, типичную для действия сверхмалых концентраций биологически активных соединений [7]. Так, наибольшая активность антибиотика в разведении 0,1 % наблюдается при концентрации кислот цикла Кребса  $10^{-10}$ ... $10^{-12}$  и  $10^{-14}$ ... $10^{-15}$  М, а при разведении 0,01 % – в концентрации  $10^{-15}$ ... $10^{-16}$ ,  $10^{-18}$  и  $10^{-20}$  М.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана возможность повышения бактерицидности левомицетина при концентрации 0,1 % в системе левомицетина натрий сулфинат – *Salmonella typhimurium* за счет использования среды из кислот цикла Кребса с концентрацией  $10^{-10}$ ... $10^{-12}$  и  $10^{-14}$ ... $10^{-15}$  М. Для системы ампициллин – *Staphylococcus aureus* – раствор кислот цикла Кребса обладает бактериостатическим действием для раствора с концентрацией ампициллина 0,01 %, и слабым бактерицидным действием с растворами концентрации ампициллина 0,1 %.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евглевский, Д. А. Современные тенденции и факторы повышения биоцидного и лечебного действия антибиотиков и лекарственных средств / Д. А. Евглевский, Н. Н. Жеребилов // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 3. – С. 68–69.
2. Ушкалова, Е. А. Короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2004 – № 3/4. – Электронный ресурс, режим доступа <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5287>.
3. Верещагин, А. Л. Влияние ряда дикарбоновых

кислот в сверхмалых концентрациях на барьерную функцию мембраны изолированной вакуоли / А. Л. Верещагин, В. Н. Нурминский, В. В. Еремина, Ю. И. Захарьева, Н. В. Озолина, Р. К. Салеев // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 3–7.

4. Верещагин, А. Л. Влияние сверхмалых доз интермедиатов цикла Кребса на рост и развитие ряда двудольных растений: монография / А. Л. Верещагин, В. В. Кропоткина; Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск : Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2010. – 94 с.

5. Кедлер, Г. Гомеопатия / пер. с нем. Г. Кедлер. – М. : Гомеопатическая медицина, 1999. – 599 с.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.

7. Булатов, В. В. Проблема малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты / В. В. Булатов, Т. Х. Хохоев, В. В. Дикий, С. В. Заонегин, В. Н. Бабин // Журнал Всероссийского химического общества. – 2002. – № 6 – С. 58–62.

**Верещагин Александр Леонидович** – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой общей химии и экспертизы товаров, Бийский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВПО АлтГТУ, тел. (3854)435318, e-mail: [val@bti.secna.ru](mailto:val@bti.secna.ru).

**Татарникова Татьяна Викторовна** – магистрант кафедры биотехнологии, Бийский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВПО АлтГТУ, тел. (3854)435318, e-mail: [val@bti.secna.ru](mailto:val@bti.secna.ru).

**Борина Людмила Леонидовна** – аспирант кафедры общей химии и экспертизы товаров, Бийский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВПО АлтГТУ, тел. (3854)435318, e-mail: [val@bti.secna.ru](mailto:val@bti.secna.ru).