МИКРОБИОЛОГИЯ

УДК 579.61 Оригинальная статья

ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИАЗОЛИДИНАММОНИЯ, МОДИФИЦИРОВАННОГО ГИДРАТ-ИОНАМИ ЙОДА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

М.М. Вакараева *— ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», кафедра экологии, аспирант;* ***В.Ю. Ульянов*** *— ФГБУ «Саратовский НИИТО» Минздрава России, отдел инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***О.В. Нечаева*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, ассистент, кандидат биологических наук;* ***И.О. Лунева*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е.И. Тихомирова*** *— ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», кафедра экологии, заведующая кафедрой, профессор;* ***О.Г. Шаповал*** *— ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, ассистент, кандидат медицинских наук;* ***Д.А. Заярский*** *— ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», кафедра информационной безопасности автоматизированных систем, кандидат технических наук.*

ASSESSMENT OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYAZOLIDINAMMONIUM MODIFIED BY IODINE HYDRATE IONS DEPENDING ON ITS PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS

M.M. Vakaraeva *— Saratov Yuri Gagarin State Technical University, Department of Ecology, Post-graduate;* ***V.Yu. Uljanov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of Innovative Projects in Neurosurgery and Vertebrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***O.V. Nechaeva*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Assistant, Candidate of Biological Science;* ***I.O. Luneva*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***E.I. Tikhomirova*** *— Saratov Yuri Gagarin State Technical University, Head of Department of Ecology, Professor, Doctor of Biological Science;* ***O.G. Shapoval*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***D.A. Zayarsky*** *— Saratov Yuri Gagarin State Technical University, Department of Information Security of Automated Systems, Assistant, Candidate of Technical Science.*

Дата поступления — 4.07.2015 г. Дата принятия в печать — 28.08.15 г.

Вакараева М.М., Ульянов В.Ю., Нечаева О.В., Лунева И.О., Тихомирова Е.И., Шаповал О.Г., Заярский Д.А. **Оценка антимикробной активности полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами йода, в зависимости от его физико-химических характеристик. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 255–257.**

Цель: изучить антимикробную активность вариантов полимерного соединения полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами йода (ПААГ-М), в зависимости от длины полимерной цепи и концентрации гидрат-ионов йода в отношении стандартных штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также микроскопических грибов. *Материал и методы*. Используя метод серийных разведений, определили показатели минимальной подавляющей концентрации в отношении исследуемых микроорганизмов для всех вариантов исследуемого полимерного соединения. *Результаты.* Установлена высокая чувствительность *Escherichia coli* 113–13 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 к вариантам ПААГ-М с молекулярной массой <100 и 100–200 кДА, а *Staphylococcus aureus* 209 P — к вариантам с молекулярной массой 200–350 и 400–500 кДа. Показана прямая зависимость чувствительности всех исследуемых микроорганизмов при повышении концентрации гидрат-ионов йода в составе полимера. Стандартный штамм *Candida albicans* 13108 проявил чувствительность к вариантам полимера с максимальной концентрацией гидрат-ионов йода. *Заключение.* Полученные результаты позволяют осуществлять выбор наиболее эффективных химиотерапевтических антимикробных препаратов в зависимости от биологических свойств возбудителя инфекционного процесса.

Ключевые слова: полиазолидинаммоний модифицированный гидрат-ионами йода, антимикробная активность.

Vakaraeva MM, Uljanov VYu, Nechaeva OV, Luneva IO, Tikhomirova EI, Shapoval OG, Zayarskiy DA. **Assessment of antimicrobial activity of polyazolidinammonium modified by iodine hydrate ions depending on its physical and chemical characteristics. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 255–257.**

Aim: to study antimicrobial activity of variants of polymeric compound polyazolidinammonium modified by iodine hydrate-ions (PAAG-M), depending on the polymeric chain length and concentration of the iodine hydrate-ions against standard strains of gram-positive and gram-negative bacteria as well as microscopic fungi. *Materials and methods*. Minimum inhibitory concentrations of all variants of the polymeric compound for tested microbial strains have been determined by using serial dilution method. *Results.* High sensitivity of *Escherichia coli* 113–13 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 was shown to the variants of PAAG-M with molecular weight <100 and 100–200 kD. *Staphy-*

lococcus aureus 209 P was more sensitive to the variants with molecular weight 200–350 and 400–500 kD. Direct relation of sensitivity was demonstrated for all microbial strains on the increase of iodine hydrate-ions concentration in the polymeric compound. Standard strain *Candida albicans* 13108 was sensitive to variants of the polymer with maximum iodine hydrate-ions concentration. *Conclusion.* The received results allow to carry out a choice of the most effective chemotherapeutic antimicrobic preparations depending on biological properties of the activator of infectious process.

Key words: polyazolidinammony modified by iodine hydrate-ions, antimicrobial activity.

Введение. Множественная лекарственная устойчивость госпитальных штаммов условно-патогенных бактерий приобрела характер глобальной проблемы современной антимикробной терапии [1–3]. Поиск новых химиотерапевтических средств с антимикробной активностью по-прежнему сохраняет свою актуальность как одно из направлений ее решения [4, 5]. В последнее время ведется поиск высокоэффективных препаратов с антимикробными свойствами среди полимерных соединений, которые характеризуются низкой токсичностью и повышенной биодоступностью [6, 7]. Оценка антимикробных свойств полимера — полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами йода (ПААГ-М), относящегося к IV классу токсичности, показала широкий спектр его активности в отношении как стандартных, так и клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, микроскопических грибов и некоторых вирусов [8, 9]. Однако для повышения эффективности антимикробного действия необходимо учитывать особенности биологии возбудителя, в том числе связанные со строением микробных клеток. Поэтому целью исследования явилось изучение антимикробных свойств модификаций ПААГ-М в зависимости о молекулярной массы полимерной цепи и концентрации гидрат-ионов йода в препарате.

Материал и методы. В исследованиях использовали различные варианты ПААГ-М, отличающиеся физико-химическими свойствами: длиной полимерной цепи (<100, 100–200, 200–350 и 400–500 кДа) и содержанием гидрат-ионов йода (таблица).

Модификации полимера ПААГ-М с различным содержанием гидрат-ионов йода

№ п/п	Лабораторный шифр варианта полимера	Содержание гидрат-ионов йода
1	ПААГ-$М_6$	6 мкг/мл
2	ПААГ-$М_{12,5}$	12,5 мкг/мл
3	ПААГ-$М_{25}$	25 мкг/мл
4	ПААГ-$М_{50}$	50 мкг/мл

Антимикробную активность исследуемых соединений изучали с использованием метода серийных разведений (МУК 4.2.1890–04.) с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) каждого варианта препарата *[10]*. Образцы исследуемых соединений разводили в стерильной дистиллированной воде до получения рабочей концентрации 1000 мкг/мл, а затем получали ряд последовательных двойных разведений в жидкой питательной среде. В качестве экспериментальных моделей использовали стандартные штаммы грамотрицательных и грамположительных бактерий и микроскопических грибов музея кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского: *Escherichia coli* 113–13, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Candida albicans* 13108

Результаты. Оценка антимикробной активности ПААГ-М в зависимости от длины полимерной цепи показала, что стандартные штаммы грамотрицательных бактерий проявили высокую чувствительность к варианту полимера с наименьшей молекулярной массой (рис. 1). Так, для *E. coli* 113–13 значения МПК ПААГ-$М_6$ с длиной полимерной цепи <100 кДА составили 16 мкг/мл, а с длиной полимерной цепи 100–200 кДА — 32 мкг/мл. Для *P. aeruginosa* ATCC 27853 значения МПК данных вариантов полимера составили 32 мкг/мл в обоих случаях. Увеличение молекулярной массы полимера приводило к снижению его антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий.

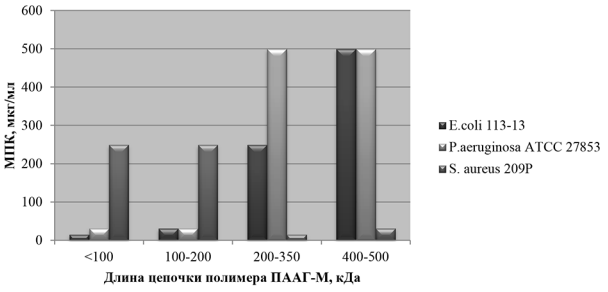

Рис. 1. Зависимость биологической активности ПААГ-М от длины полимерной цепи

Стандартный штамм *S. aureus* 209P проявил большую чувствительность к варианту полимера с молекулярной массой 200–350 и 400–500 кДа, для которых значения МПК составили 16 и 32 мкг/мл соответственно.

Увеличение концентрации гидрат-ионов йода в составе полимера приводило к повышению эффективности антимикробного действия всех вариантов ПААГ-М, что выражалось в снижении показателей МПК (рис. 2). Однако общая тенденция избирательного характера действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии в зависимости от величины молекулярной массы сохранялась для всех вариантов полимера.

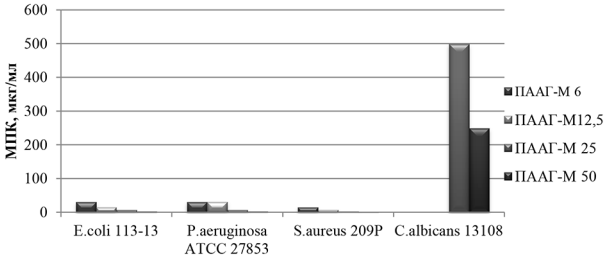

Рис. 2. Зависимость антимикробной активности ПААГ-М от концентрации гидрат-ионов йода

Наименьшая эффективность полимерного соединения ПААГ-М была отмечена в отношении стан-

Ответственный автор — Нечаева Ольга Викторовна
Тел.: (8452) 669818
E-mail: olgav.nechaeva@rambler.ru

дартного штамма микроскопических грибов *C. albicans* 13108. В ходе проведенного исследования нам не удалось установить зависимость противогрибковой активности ПААГ-М от длины полимерной цепи: варианты полимера ПААГ-$М_6$ и ПААГ-$М_{12,5}$ не обладали противогрибковой активностью даже при использовании самых высоких рабочих концентраций препаратов.

Однако показано, что противогрибковая активность ПААГ-М зависела от концентрации гидрат-ионов йода в составе препарата: ПААГ-$М_6$ и ПААГ-$М_{12,5}$ не проявили антимикробной активности в отношении *C. albicans* 13108, повышение концентрации гидрат-ионов йода до 25 и 50 мкг/мл в составе препаратов ПААГ-$М_{25}$ и ПААГ-$М_{50}$ приводило к появлению противогрибковой активности исследуемых препаратов, хотя значения МПК были достаточно высокими и составили 500 и 250 мкг/мл соответственно.

Обсуждение. Большая эффективность вариантов полимера с низкой молекулярной массой в отношении грамотрицательных бактерий связана с особенностями строения их клеточной стенки. Единственным местом проникновения в клетку различных веществ являются пориновые каналы, представляющие собой систему интегральных белков, через которые способны проходить химические соединения только с определенной молекулярной массой и пространственной организацией. Сильное дестабилизирующее действие на мембраны клеток оказывают низкомолекулярные катионные поверхностно-активные вещества (ПАВ), к которым относятся варианты ПААГ-М с молекулярной массой <100 и 100–200 кДа.

Для грамположительных бактерий важнейшим условием взаимодействия соединений с микробной клеткой является способность функционально активных групп к межмолекулярной ассоциации с компонентами клеточной стенки. В составе исследуемых вариантов ПААГ-М основным действующим компонентом являются гидрат-ионы йода.

Заключение. Полученные результаты позволяют осуществлять выбор наиболее эффективных препаратов, характеризующихся антимикробной активностью, с заданными физико-химическими характеристиками, что обеспечит большую избирательность их действия в отношении возбудителей инфекционных заболеваний с учетом особенностей их биологических свойств.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Kozlov RS. Clinical value of resistance grampolozhitelnykh of bacteria. Infektsii v khirurgii 2009; 7 (1): 3–10 Russian (Козлов Р.С. Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий. Инфекции в хирургии 2009; 7 (1): 3–10.)

2. Reshed'ko GK, Ryabkova EL, Krechikova OI, et al. Antibiotikorezistentnost the gramotritsatelnykh of activators the nozokomialnykh in intensive care units and intensive therapy of Russia. Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter 2008; 10 (2): 96–112 Russian (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2008; 10 (2): 96–112.)

3. Gloede J, Scheerans C, Derendorf H, et al. In vitro pharmacodynamic models to determine the effect of antibacterial drugs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65 (2): 186–201.

4. Gol'tseva EV. Mechanisms of emergence and way of overcoming of resistance at various medicines. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii 2013; (6): 7–9. Russian (Гольцева Е.В. Механизмы возникновения и пути преодоления резистентности у различных лекарственных препаратов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2013; (6): 7–9.)

5. Nechaeva OV, Tikhomirova EI, Shurshalova NF, et al. Prospects of use of heterocyclic compounds in medicobiological practice. Saratov, 2013; 120 p. Russian (Нечаева О.В., Тихомирова Е.И., Шуршалова Н.Ф. и др. Перспективы использования гетероциклических соединений в медико-биологической практике. Саратов, 2013; 120 с.)

6. Serebrennikova ES, Davydova VL, Gurina SV, et al. Studying of antimicrobic activity of some derivatives of alginic acid. Problemy meditsinskoy mikologii 2013; (4): 60–62. Russian (Серебренникова Е.С., Давыдова В.Л., Гурина С. В. и др. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты. Проблемы медицинской микологии 2013; (4): 60–62.)

7. Shtilman MI. Polymers in the drug systems. Rus J Biopharm. 2009; 1 (2): 5–14.

8. Nechaeva OV, Tikhomirova EI, Zayarskiy DA, et al. Antimicrobic activity a poliazolidinammoniya, the iodine modified hydrate ions. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii 2015; (3): 88–92. Russian (Нечаева О.В., Тихомирова Е.И., Заярский Д.А. и др. Антимикробная активность полиазолидинаммония, модифицированного гидрат-ионами йода. Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии 2015; (3): 88–92.)

9. Nechaeva OV, Ul'yanov VYu, Zayarskiy DA, et al. Influence of biocompatible polymeric connection on survival of causative agents of invasive mycoses. Problemy meditsinskoy mikologii 2014; 6 (2): 106. Russian (Нечаева О.В., Ульянов В.Ю., Заярский Д.А. и др. Влияние биосовместимого полимерного соединения на выживаемость возбудителей инвазивных микозов. Проблемы медицинской микологии 2014; 6 (2): 106.)

10. Determination of sensitivity of microorganisms to antibaterialny preparations. MUK 4.2.1890–04. M.: Izdatel'skiy otdel Federal'nogo tsentra Gossanepidnadzora Minzdrava RF, 2004; 91 p. Russian (Определение чувствительности микроорганизмов к антибатериальным препаратам. МУК 4.2.1890–04. М.: Издательский отдел Федерального центра Госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 2004; 91 с.)