

ных менингитах. Определения каспазы-3 у больных острыми менингитами является важным показателем апоптоза, а характер нарушений реализации апоптоза определялся молекулярными особенностями возбудителя.

**Ключевые слова:** каспаза-3, апоптоз, острый менингит, бактериальный менингит, вирусный менингит

### **Contents of caspase-3 in the blood serum of patients with acute meningitides**

**P.V. NARTOV**

*Increase of caspase-3 contents (more expressed in viral meningitides) were detected in blood serum of patients with acute meningitides of bacterial and viral etiology. Determination of caspase-3 in patients with acute meningitides is a significant index of apoptosis, and a character of disturbances of apoptosis realization is determined by molecular peculiarity of pathogenic agent.*

**Key words:** caspase-3, apoptosis, acute meningitides, bacterial meningitides, viral meningitides

**УДК 579:577.18:615.015.8:57.083**

### **Комбинации наночастиц с антибиотиками как метод преодоления антибиотикорезистентности**

**М.К. РАИ, Е.В. КОНЬ**

*Значительная распространенность антибиотикорезистентности среди возбудителей различных инфекционных заболеваний снижает эффективность проводимой терапии, что делает необходимым поиск новых методов преодоления антибиотикорезистентности. Среди таких методов перспективным является использование металлических наночастиц, обладающих антибактериальными свойствами. Комбинированное применение наночастиц с антибиотиками может повысить антибактериальную активность и снизить токсичность обоих компонентов. В связи с этим, целью работы явилось изучение влияния наночастиц серебра на активность антибиотиков *in vitro* в отношении медицински-значимых бактерий. Активность нескольких антибиотиков (ампициллина, гентамицина, канамицина, стрептомицина и ванкомицина) изучена в комбинации с наночастицами серебра диско-диффузионным методом в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Наибольшее увеличение зоны задержки роста в присутствии наночастиц в отношении *S. aureus* отмечено у ванкомицина, в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* – у ванкомицина и ампициллина. Полученные результаты показали, что наночастицы серебра способны повышать активность антибиотиков. Таким образом, комбинации металлических наночастиц с антибиотиками представляют альтернативный подход к преодолению антибиотикорезистентности.*

**Ключевые слова:** наночастицы, антибиотики, комбинации, антибиотико-резистентность

## Введение

В настоящее время антибиотикорезистентность представляет собой серьезную проблему, захватывающую не только внутрибольничные возбудители, но и распространяющаяся на штаммы микроорганизмов внебольничного происхождения [1]. По данным международного многоцентрового исследования антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*, распространенность метициллин-резистентного *S. aureus* в Южно-Европейских странах, а также части США, Азии и Южной Африки достигает 28–63% [2]. При этом, значительную проблему представляет не только распространенность полирезистентных возбудителей, но и быстрые темпы нарастания частоты выделения устойчивых штаммов [3].

Одним из методов преодоления резистентности является использование новых классов антибактериальных препаратов [4]. Антимикробные свойства некоторых металлов, в особенности серебра, известны не одно столетие, препараты серебра нашли достаточную популярность в лечении местных инфекционных процессов. Возрастающая резистентность бактерий к традиционным антибиотикам, а также открытие способа производства металлов в виде наночастиц значительно возродило интерес к их антимикробным свойствам. Наноразмеры металлов (до 100 нм) существенно увеличивают площадь контакта металла с бактерией, что, в свою очередь, значительно увеличивает антибактериальные свойства [5]. Нами проведен анализ динамики количества публикаций, посвященных антибактериальным свойствам наночастиц, в международной базе PubMed [6], при этом результаты наглядно демонстрируют повышающийся интерес исследователей к данной теме (рис. 1). До 1990 г было найдено только 14 публикаций по данной теме, с 1990 по 1999 гг. – 22 публикации, в то же время, с 2005 г. количество публикаций прогрессивно увеличивается, достигнув 185 и 255 статей в 2009 и 2010 гг. соответственно.

Широкое применение наночастиц металлов с медицинской целью ограничено их токсичным эффектом. В то же время, комбинированное использование наночастиц металлов с традиционными антибиотиками может не только повысить антимикробные свойства как наночастиц, так и антибиотиков, но и при наличии синергидного эффекта комбинированное применение приведет к снижению используемых доз и токсичности обоих компонентов.

**Целью работы** явилось изучение влияния наночастиц серебра на антибиотики в отношении медицински-значимых бактерий.

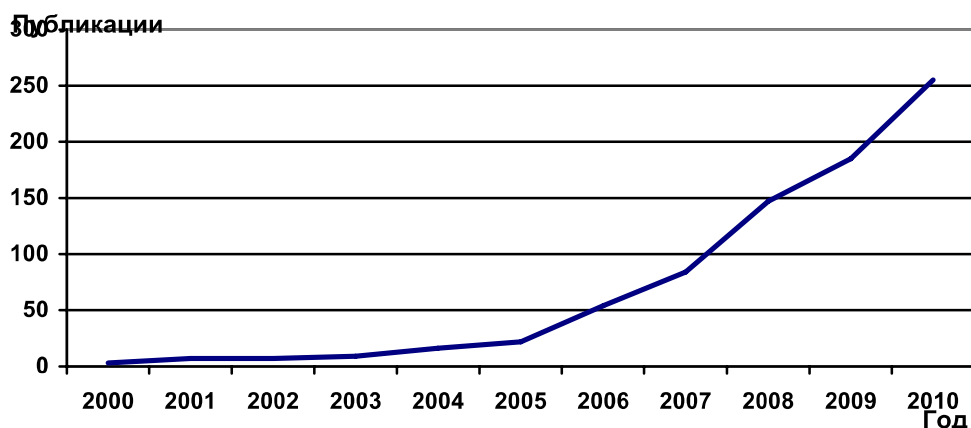


Рис. 1. Динамика публикаций в международной базе PubMed, посвященных антибактериальным свойствам наночастиц

### Материалы и методы

Использовали наночастицы серебра размером 60-80 нм, полученные биосинтетическим методом при экспозиции нитрата серебра с клеточным фильтратом гриба *Phoma glomerata*. Активность ампициллина, гентамицина, канамицина, стрептомицина и ванкомицина в комбинации с наночастицами серебра изучена в отношении трех референтных штаммов *Escherichia coli* JM-103 (ATCC-39403), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923) и *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 424) диско-диффузионным методом с использованием агара Мюллера-Хинтон. На диск с антибиотиком добавляли 15 мкл наночастиц. Было оценено увеличение площади зоны задержки роста вокруг диска с комбинацией антибиотика с наночастицами по сравнению с зоной задержки роста вокруг диска без антибиотика.

### Результаты и их обсуждение

В отношении *S. aureus* наибольшее увеличение площади зоны задержки роста в присутствии субингибирующей концентрации наночастиц серебра было отмечено у ванкомицина и стрептомицина – на 67,4% и 59,5% (рис. 2): зона задержки роста увеличилась с 17 до 22 мм для ванкомицина и с 19 до 24 мм для стрептомицина. Вокруг дисков с гентамицином зона задержки роста в присутствии наночастиц серебра увеличилась на 36,1% – с 18 до 21 мм. Вокруг дисков с канамицином и ампициллином увеличение зоны задержки роста в присутствии наночастиц было минимальным – на 29,1% и 23,4% (с 22 до 25 мм для канамицина и с 18 до 20 мм для ампициллина).

В отношении *E. coli* наибольшее относительное увеличение площади зоны задержки роста отмечено у ванкомицина и ампициллина – на 236,1% и на 177,7% соответственно. При этом, у обоих антибиотиков без наночастиц

зона задержки роста отсутствовала, в то время как в присутствии субингибирующей концентрации наночастиц серебра зона задержки достигла 11 и 10 мм соответственно. Активность гентамицина возросла на 63,2% (зона задержки увеличилась с 18 до 23 мм), активность канамицина – на 56,2% (с 20 до 25 мм), активность стрептомицина – на 33,1% (с 13 до 15 мм).

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* возрастание активности антибиотиков в присутствии наночастиц серебра было наиболее выражено, что представляет особую ценность в связи с высокой распространенностью антибиотикорезистентности среди данного вида бактерий. Активность ампициллина и ванкомицина увеличилась на 236,1%, активность стрептомицина – на 177,7% (зоны задержки роста вокруг дисков с данными антибиотиками возросли до 11 мм для ампициллина и ванкомицина и до 10 мм для стрептомицина, в то время как без наночастиц зоны задержки роста полностью отсутствовали). Активность гентамицина и канамицина возросла незначительно – на 29,1% и 12,8% (с 22 до 25 мм и с 16 до 17 мм соответственно).

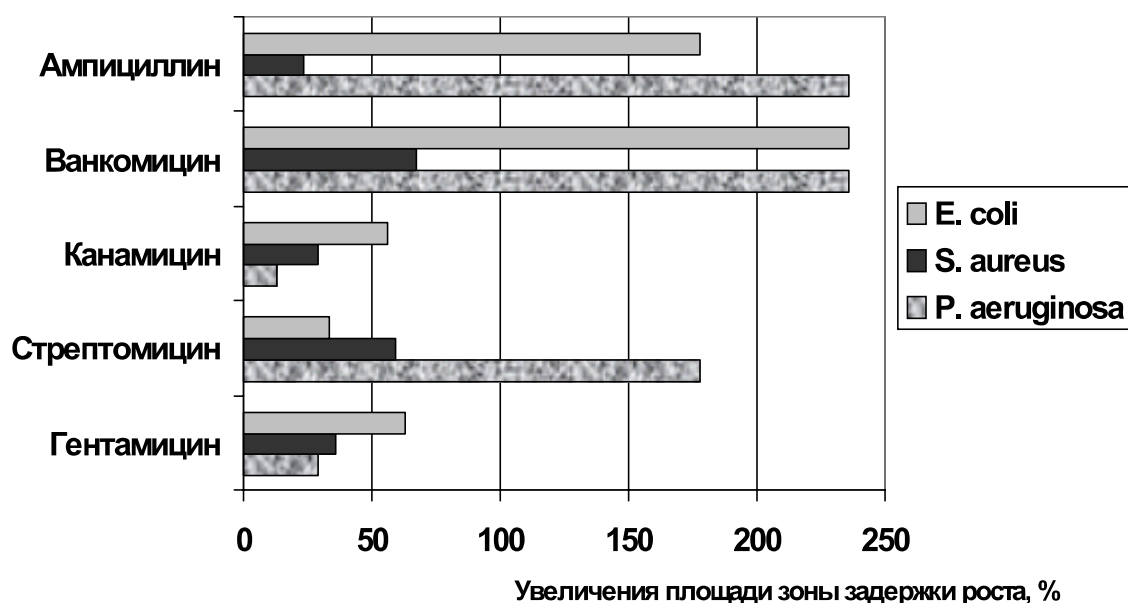


Рис. 2. Увеличение площади зон задержки роста вокруг дисков с антибиотиками в присутствии субингибирующей концентрации наночастиц серебра

Полученные результаты свидетельствуют о способности наночастиц серебра повышать активность различных антибиотиков как в отношении грам-положительных (*S. aureus*), так и в отношении грам-отрицательных (*E. coli* и *P. aeruginosa*) микроорганизмов, однако эффект в отношении грам-отрицательных более значительный. В большей степени выражено

возрастание активности антибиотиков, подавляющих синтез клеточной стенки (ампициллина и ванкомицина).

Возрастание активности антибиотиков в присутствии наночастиц может быть объяснено преимущественным влиянием наночастиц на клеточные мембраны бактерий с их разрушением, что облегчает проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки [7, 8]. Клеточная стенка у грамотрицательных бактерий содержит наружную мембрану, и разрушение ее с помощью наночастиц объясняет более выраженное усиление активности антибиотиков по сравнению с грамположительными бактериями, не имеющими наружной мембраны. Кроме того, наночастицы могут ингибировать активное выведение антибиотика из бактериальной клетки с помощью мембранных насосов, ответственных за антибиотикоустойчивость, что восстанавливает активность антибиотика, утратившего свои свойства [9]. Таким образом, комбинированное использование антибиотиков с наночастицами обладает потенциальной возможностью повысить активность и предотвратить развитие устойчивости у антибиотиков, достаточно эффективных в настоящее время, а также восстановить активность препаратов, утрачивающих свое значение из-за распространившейся устойчивости.

### Выводы

Наибольшее увеличение зоны задержки роста в присутствии наночастиц в отношении *S. aureus* отмечено у ванкомицина, в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* – у ванкомицина и ампициллина.

Полученные результаты в целом показали, что наночастицы серебра способны повышать активность антибиотиков, и следовательно, комбинации металлических наночастиц с антибиотиками представляют альтернативный подход к преодолению антибиотикорезистентности.

### Література

1. Яковлев С. Современные проблемы антибиотикорезистентности в стационаре / С. Яковлев // Врач. – 2007. – № 1. – С. 9–12.
2. An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states / C.S. Zinn, H. Westh, V.T. Rosdahl, Sarisa Study Group. // Microbial. Drug. Resistance. – 2004. – Vol. 10, N 2. – P. 160–168.
3. Trends in hospitalizations with antibiotic-resistant infections: U.S., 1997-2006 / A.G. Mainous 3rd, V.A. Diaz, E.M. Matheson [et al.] // Public Health. Rep. – 2011. – Vol. 126, N 3. – P. 354–360.
4. Березняков И.Г. Принципы разумного применения антибиотиков / И.Г. Березняков // Клин. Антибиотикотер. – 2004. – № 1 (27). – С. 5–13.

5. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю.А. Крутяков, А.А. Кудринский, А.Ю. Оленин, Г.В. Лисичкин // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 242–269.
6. Электронный ресурс: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
7. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. / A.M. Fayaz, K. Balaji, M. Girilal [et al.] // Nanomedicine. – 2009. – Vol. 6, N 1. – P. 103–109.
8. Synergistic antibacterial effects of  $\beta$ -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles / P. Li, J. Li, C. Wu [et al.] // Nanotechnology. – 2005. – Vol. 16. – P. 1912–1917.
9. ZnO nanoparticles enhanced antibacterial activity of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / M. Banooee, S. Seif, Z.E. Nazari [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2010. – Vol. 93, N 2. – P. 557–561.

### **Комбінації наночастинок з антибіотиками як метод подолання антибіотикорезистентності**

**М.К. РАІ, К.В. КОНЬ**

*Значна поширеність антибіотикорезистентності серед збудників різних інфекційних захворювань знижує ефективність проведеної терапії, що робить необхідним пошук нових методів подолання антибіотикорезистентності. Серед таких методів перспективним є використання металевих наночастинок, що володіють антибактеріальними властивостями. Комбіноване застосування наночастинок з антибіотиками може підвищити антибактеріальну активність і знизити токсичність обох компонентів. У зв'язку з цим, метою роботи було вивчення впливу наночастинок срібла на активність *in vitro* антибіотиків щодо медично-значущих бактерій. Активність декількох антибіотиків (ампіциліну, гентаміцину, канаміцину, стрептоміцину і ванкоміцину) вивчена в комбінації з наночастинами срібла дисконфузійним методом по відношенню до *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*. Найзначніше збільшення зони затримки росту в присутності наночастинок у відношенні *S. aureus* зазначено у ванкоміцину, щодо *E. coli* та *P. aeruginosa* – у ванкоміцину та ампіциліну. Отримані результати показали, що наночастишки срібла здатні підвищувати активність антибіотиків. Таким чином, комбінації металевих наночастинок з антибіотиками представляють альтернативний підхід до подолання антибіотикорезистентності.*

**Ключові слова:** наночастишки, антибіотики, комбінації, антибіотикорезистентність

### **Combinations between antibiotics and nanoparticles as a way to coping with antibiotic resistance**

**M.K. RAI, K.V. KON'**

*Wide spread of antibiotic resistant bacteria among agents of different infections decreases effectiveness of treatment and makes it necessary to search for new methods to coping with drug-resistance, among them use of metallic nanoparticles with antibacterial properties is*

*important. Combined action of metallic nanoparticles with antibiotics may help to increase activity of both agents and to reduce their toxicity. Because of this, the purpose of the present work was to study influence of silver nanoparticles on activity of antibiotics against medically-important bacteria. Antibacterial activity of several antibiotics (ampicillin, gentamycin, kanamycin, streptomycin and vancomycin) in combination with silver nanoparticles was studied by disk diffusion method against Escherichia coli, Staphylococcus aureus, and Pseudomonas aeruginosa. The highest increase in inhibition zone area against S. aureus was present in vancomycin, against E. coli and P. aeruginosa – in vancomycin and ampicillin. Obtained results showed that silver nanoparticles had ability to increase activity of different antibiotics. Therefore, metallic nanoparticles combined with antibiotics represent an alternative approach in coping with drug-resistant bacteria.*

**Key words:** nanoparticles, antibiotics, combinations, antibiotic resistance

**УДК 616.921.8+615.371–06**

**Оценка риска осложнений на прививки против коклюша,  
дифтерии и столбняка на экспериментальной модели  
гиперчувствительности к вакцинным антигенам**

**Т.А. РОМАНЕНКО**

*Проведена оценка специфичности, информативности и пригодности РТМЛ для прогнозирования риска поствакцинальных реакций и осложнений в эксперименте на морских свинках, активно сенсибилизированных моноантигенами АКДС-вакцины. Выявлена корреляция между показателями РТМЛ и интенсивностью аллергических реакций ( $r=0,59-0,98$ ). Определены критерии оценки риска поствакцинальных осложнений в зависимости от показателей степени сенсибилизации к вакцинным антигенам в РТМЛ.*

**Ключевые слова:** реакция торможения миграции лейкоцитов, коклюшный, дифтерийный, столбнячный антигены, эксперимент, поствакцинальные осложнения

Вакцинация является основным, проверенным годами средством борьбы с такими инфекционными болезнями как коклюш, дифтерия, столбняк. Существует множество факторов, влияющих на эффективность вакцинопрофилактики. Немаловажную роль среди них играет массовость охвата прививками подлежащих контингентов и особенности индивидуального реагирования на вакцинный препарат, зависящие от состояния иммунологической реактивности организма прививаемых лиц.

Широкое внедрение в практику здравоохранения профилактических прививок вызвало к жизни проблему отрицательного воздействия иммунопрепаратов на организм человека, так как у некоторых привитых имеется