

УДК 615.23:615.33:579:615.03

А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева,
А.А. Бабанин, **А.К. Загорулько***Крымский государственный университет им. С.И. Георгиевского***ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

В экспериментах in vitro изучено влияние экзогенного сурфактанта (Сузакрин, «Докфарм», Украина) на антибактериальную активность амикацина (Амицил, «Киевмедпрепарат», Украина), цефепима (Цефепим, «Nectar Lifesciences Ltd.», Индия) и колистиметата натрия (Коломицин Инъекция, «Forest Laboratories UK Ltd.», Великобритания) в отношении золотистого стафилококка, клебсиеллы пневмонии и синегнойной палочки. Добавление «Сузакрина» к амикацину не оказывало влияния на высокую антибактериальную активность последнего, тогда как его суспендирование с цефепимом и колистиметатом натрия характеризовалось тенденцией, соответственно, к ослаблению бактерицидной и увеличению бактериостатической активности по отношению к культурам золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Композиции Сузакрин + амикацин и Сузакрин + цефепим можно рекомендовать для дальнейших доклинических испытаний при моделировании воспалительных процессов в легких у лабораторных животных.

Ключевые слова: экзогенный сурфактант; антибиотики; антибактериальная активность; резистентность; госпитальная пневмония

ВВЕДЕНИЕ

Госпитальная пневмония продолжает занимать одно из первых мест по уровню внутрибольничной заболеваемости и смертности [11], поэтому проблема ее лечения сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения во всем мире. Развитие госпитальной пневмонии увеличивает срок пребывания пациента в стационаре в среднем на 7-9 суток, при этом стоимость лечения может возрасти более чем на 40000\$ [4].

Успешность лечения госпитальной пневмонии во многом определяется эффективностью проводимой антибактериальной терапии, результативность которой, в свою очередь, зависит от формирования достаточной концентрации антибиотика в очаге инфекции [5]. Непосредственное введение антибактериального препарата в трахео-бронхиальное дерево может обеспечить высокую концентрацию антибиотика в очаге инфекции при низком уровне всасывания препарата в системный кровоток и, соответственно, низком уровне системной токсичности [6, 10]. Тем не

менее необходимо учитывать тот факт, что при воспалительных заболеваниях легких частицы вещества, введенного путем ингаляции или инстилляций, распределяются преимущественно в центральных отделах дыхательных путей, тогда как проникновение этих частиц в периферические отделы легких, где зачастую локализуется воспалительный процесс, существенно ограничено [9]. В этой связи особый интерес вызывает использование экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибактериальных препаратов, поскольку он способен снижать поверхностное натяжение на границе фаз воздух-жидкость и обеспечивать более равномерное периферическое распределение раствора антибиотика [8, 15].

Несмотря на теоретическую обоснованность применения экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков, в клинических условиях эта методика до сих пор не используется. Основным препятствием тому служит недостаток сведений о совместимости и взаимном влиянии препаратов экзогенного сурфактанта и антибиотиков. Научные работы, посвященные изучению экзогенного сурфактанта как перспективного средства доставки антибактериальных

© А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева, А.А. Бабанин, А.К. Загорулько, 2012

препаратов в легочную паренхиму, немногочисленны и ограничиваются доклиническими испытаниями [8, 12-14]. В частности, выполнено исследование, посвященное оценке влияния на поверхностную активность экзогенного сурфактанта трех антибиотиков (амикацин, цефепим и колистиметат натрия), активных в отношении возбудителей госпитальной пневмонии [1].

Основная задача данной работы состояла в оценке влияния экзогенного сурфактанта на антибактериальные свойства указанных препаратов, а именно – на способность антибиотиков подавлять рост и жизнедеятельность некоторых патогенных микроорганизмов. Дополнительные задачи включали исследование препарата экзогенного сурфактанта на стерильность и оценку его собственного влияния на возбудителей госпитальной пневмонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сурфактант и антибиотики. Оценивались эффекты препарата экзогенного сурфактанта «Сузакрин» («Докфарма», Симферополь, Украина), предназначенного для комплексного лечения бронхо-легочных заболеваний, в том числе острых пневмоний и синдрома острого легочного повреждения различной этиологии. Препарат представляет собой эмульсию очищенных фосфолипидов сурфактанта свиньи в физиологическом растворе. В состав эмульсии входит до 375 мг (76%) чистых фосфолипидов (1 мл эмульсии содержит 50 мг очищенных фосфолипидов сурфактанта). На долю дипальмитоилфосфатидилхолина приходится приблизительно 85% фосфолипидов.

Использовали следующие антибактериальные препараты, активные в отношении возбудителей госпитальных инфекций органов дыхания [4, 7]: амикацин (Амицил, «Киевмедпрепарат», Киев, Украина) из группы аминогликозидов, цефепим (Цефепим, «Nectar Lifesciences Ltd.», Чандигарх, Индия) из группы цефалоспоринов четвертого поколения и колистиметат натрия (Коломицин инъекция, «Forest Laboratories UK Ltd.», Бексли, Великобритания) из группы полимиксинов.

Для стандартизации исследований и сбалансированного расчета количества антибиотиков и сурфактанта в исследуемых исходных (до серийного разведения) растворах и суспензиях придерживались следующих условий: количественное соотношение антибиотиков и сурфактанта должно соответствовать соотношению средних суточных доз, рекомендованных для взрослого пациента мужского пола массой 70 кг, а именно: фосфолипиды сурфактанта – 700 мг, цефепим – 2000 мг, амикацин – 1000 мг и колистиметат на-

трия – 4000000 МЕ (320 мг). Приготовление растворов антибиотиков, суспензии сурфактанта, а также экспериментальных суспензий антибиотиков в сурфактанте выполняли с соблюдением правил асептики непосредственно перед началом исследования. Для растворения антибиотиков и приготовления суспензий использовали стерильный 0,9% раствор NaCl.

Тест-культуры и питательные среды. Использованы музейные штаммы бактерий, предоставленные Крымской республиканской санитарно-эпидемиологической станцией (Симферополь, Украина), в том числе культуры золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*, штамм ATCC25923), клебсиеллы пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*, штамм 3534/51) и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, штамм ATCC27853). При исследовании чувствительности бактерий к антибиотикам, сурфактанту и экспериментальным суспензиям сурфактанта в антибиотиках в качестве питательных сред использовали бульон Хоттингера (ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, РФ; содержание аминного азота – 132 мг%) и мясо-пептонный агар (МПА; Опытное производство бакзаквасок ТИММ, Киев, Украина; содержание аминного азота – 2,7 мг%). При исследовании сурфактанта на стерильность дополнительно применяли твердые питательные среды Сабу-ро (Опытное производство бакзаквасок ТИММ, Киев, Украина), Эндо (Экспериментальный завод медпрепаратов ИБОНХ НАН Украины, Киев, Украина), кровяной агар, приготовленный на основе МПА, и желточно-солевой агар, приготовленный на основе элективного солевого агара сухого (Экспериментальный завод медпрепаратов ИБОНХ НАН Украины, Киев, Украина).

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам, сурфактанту и экспериментальным суспензиям. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) исследуемых субстанций определяли методом серийных разведений [3] в бульоне Хоттингера. Каждую серию разведений исследовали в двух повторениях. Объем жидкой питательной среды в каждой пробирке составил 1 мл. Количество антибиотиков и сурфактанта, вносимых в исходные пробирки серий по оценке антимикробной активности антибиотиков и суспензий сурфактанта в антибиотиках, соответствовало вышеуказанным соотношениям средних суточных доз. Концентрация сурфактанта в исходной пробирке серии по оценке собственного влияния сурфактанта на культуры микроорганизмов составила 5000 мкг/мл. Объем вносимых в пробирки исследуемых веществ со-

ставлял 170 мкл (100 мкл растворов антибиотиков амикацина или колистиметата натрия и 70 мкл суспензии сурфактанта) или 135 мкл (100 мкл раствора цефепима и 35 мкл суспензии сурфактанта). Затем в эти же пробирки вносили бульон Хоттингера до конечного объема 1 мл. Таким образом, максимальная исследуемая концентрация для амикацина и цефепима составляла 1000 мкг/мл, а для колистиметата натрия – 320 мкг/мл. Максимальная исследуемая концентрация сурфактанта в смесях с антибиотиками составляла 700 мкг/мл (в смеси с амикацином и колистиметатом натрия) и 350 мкг/мл (в смеси с цефепимом). После последовательного, всегда кратного двум разведения содержимого исходных пробирок бульоном Хоттингера во все пробирки вносили по 0,1 мл бактериальных взвесей, приготовленных на том же бульоне из суточных культур использованных микроорганизмов. Плотность вносимой взвеси микроорганизмов во всех случаях составляла 5×10^4 КОЕ/мл (согласно стандарту мутности ФГБУ «ГИСК им. Л. А. Тарасевича»). Полученные смеси инкубировали в течение 24 час при температуре 37°C с последующим определением МПК, которая соответствовала концентрации исследуемой субстанции в последней пробирке с прозрачным бульоном при наличии бактериального роста в контрольной пробирке (без добавления исследуемых препаратов).

Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБК, наименьшая концентрация вещества, полностью подавляющая жизнедеятельность микроорганизмов) материал из пробирок с прозрачным бульоном (т. е. без видимого роста бактерий) переносили петлей на чашки Петри с МПА. После инкубации в течение 24 час при температуре 37°C определяли МБК как минимальную концентрацию исследуемого вещества, соответствующую последней в серии чашке с МПА, в которой полностью отсутствовал рост микробных колоний.

Стерильность сурфактанта определяли методом серийных разведений в бульоне Хоттингера с культивированием исследуемого материала в пробирках со средой в течение 24 час при температуре 37°C и последующим рекультивированием образцов из этих пробирок на твердых питательных средах МПА, Сабуро, Эндо, кровяном и желточно-солевом агаре при той же температуре в течение 72 час. Признаком стерильности считалось полное отсутствие роста колоний микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что экзогенный сурфактант в форме коммерческого препарата «Сузакрин»

обладал стерильностью. Он не проявлял видимого собственного антимикробного действия на культуры золотистого стафилококка, клебсиеллы пневмонии и синегнойной палочки (табл. 1).

Эффективным антибиотиком по отношению ко всем трем штаммам бактерий оказался амикацин, который полностью подавлял рост золотистого стафилококка и синегнойной палочки при разведении препарата в 256 раз, а клебсиеллы пневмонии – в 526 раз, т. е. до концентрации 3,9 и 1,9 мкг/мл, соответственно (табл. 2). Приготовление суспензии антибиотика с препаратом «Сузакрин» не повлияло на антимикробные свойства амикацина, сохранив их на прежнем уровне показателей МПК и МБК.

Цефепим обладал самой высокой противостафилококковой активностью (МПК 0,49 мкг/мл, МБК 1,9 мкг/мл), но существенно, в 128 раз, уступал амикацину по показателю МБК в отношении синегнойной палочки (табл. 3), несмотря на то, что по МПК их влияние на эту культуру было в равной мере значительным. В то же время использованный штамм *K. pneumoniae* продемонстрировал полную резистентность к цефепиму (рост наблюдался во всех разведениях как в бульоне, так и после пересева на агар). Суспендирование экзогенного сурфактанта в цефепиме привело к некоторому (на одно разведение) уменьшению бактерицидной активности по отношению к культурам *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Коллистиметат натрия характеризовался значительно меньшей антибактериальной активностью, чем амикацин (по отношению ко всем трем культурам) и цефепим (по отношению к стафилококку) (табл. 4). Вместе с тем колистиметат обладал умеренной, но все же большей, чем у цефепима эффективностью при подавлении роста клебсиеллы и синегнойной палочки. В присутствии экзогенного сурфактанта бактериостатическое действие колистиметата возрастало для *S. aureus* и *P. aeruginosa*, соответственно, в 4 и 2 раза, оставаясь все же на достаточно низком уровне (20 мкг/мл и 10 мкг/мл); бактерицидная активность препарата по показателю МБК при этом не изменялась.

Таким образом, в условиях проведенного эксперимента препарат «Сузакрин» (стерильный препарат сурфактанта свиньи) не обладал собственным антибактериальным действием. При суспендировании с антибиотиками исследованный нами препарат сурфактанта либо не изменял показатели антимикробной активности последних (в частности, амикацин полностью сохранял свои свойства), либо оказывал слабое или умеренное влияние. Это влияние препарата «Сузакрин» в случае цефепима проявлялось в тен-

Таблиця 1

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ В БУЛЬОНЕ ХОТТИНГЕРА С СЕРИЙНИМ РАЗВЕДЕНИЕМ В НЕМ ПРЕПАРАТА «СУЗАКРИН» И ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ ПЕРЕСЕВЕ ОБРАЗЦОВ НА МПА

Тест-культура	Концентрация сурфактанта в питательной среде, мкг/мл											
	5000	2500	1250	625	312,5	156,2	78,1	39,1	19,5	9,8	4,9	2,4
<i>S. aureus</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>K. pneumoniae</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

Примечание. Здесь и в последующих таблицах в числителе и знаменателе отмечено наличие (+) либо отсутствие (-) видимого роста бактерий, соответственно, в питательном бульоне и на агаре. Наличие роста в одной повторности при отсутствии его в другой обозначено знаком (±).

Таблиця 2

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ АМИКАЦИНА И СУСПЕНЗИИ АМИКАЦИН + СУЗАКРИН

Тест-культура	Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл											
	1000/0	500/0	250/0	125/0	62,5/0	31,2/0	15,6/0	7,8/0	3,9/0	1,9/0	0,98/0,7	0,49/0,34
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+
<i>K. pneumoniae</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+
	1000/700	500/350	250/175	125/87,5	62,5/43,7	31,2/21,9	15,6/10,9	7,8/5,5	3,9/2,7	1,9/1,4	0,98/0,7	0,49/0,34
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+
<i>K. pneumoniae</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+

Таблиця 3

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ ЦЕФЕПИМА И СУСПЕНЗИИ ЦЕФЕПИМ + СУЗАКРИН

Тест-культура	Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл											
	1000/0	500/0	250/0	125/0	62,5/0	31,2/0	15,6/0	7,8/0	3,9/0	1,9/0	0,98/0,34	0,49/0,17
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+
<i>K. pneumoniae</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	+/+	+/+	+/+
	1000/350	500/175	250/87,5	125/43,7	62,5/21,9	31,2/10,9	15,6/5,5	7,8/2,7	3,9/1,4	1,9/0,7	0,98/0,34	0,49/0,17
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+
<i>K. pneumoniae</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	±/±	+/+	+/+

Таблиця 4

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ КОЛИСТИМЕТАТА И СУСПЕНЗИИ КОЛИСТИМЕТАТ + СУЗАКРИН

Тест-культура	Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл											
	320/0	160/0	80/0	40/0	20/0	10/0	5/0	2,5/0	1,25/0	0,62/0	0,31/0	0,16/0
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>K. pneumoniae</i>	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	320/700	160/350	80/175	40/87,5	20/43,7	10/21,9	5/10,9	2,5/5,5	1,25/2,7	0,62/1,4	0,31/0,7	0,16/0,34
<i>S. aureus</i>	-/-	-/-	-/-	-/+	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>K. pneumoniae</i>	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+	±/±	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
<i>P. aeruginosa</i>	-/-	-/-	-/+	-/+	-/+	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

денции к ослаблению бактерицидного действия, а в случае колистиметата натрия – к увеличению бактериостатической активности по отношению к золотистому стафилококку и синегнойной палочке. Способность экзогенного сурфактанта подавлять активность некоторых антибиотиков показана ранее [12] в аналогичных опытах *in vitro* на примере тобрамицина из группы аминогликозидов, в то время как активность исследованных параллельно амоксициллина (группа пеницилинов) и цефтазидима (группа цефалоспоринов) существенно не менялась.

На основании указанных результатов van't Veep A. и соавт. [12] обосновали целесообразность оценки влияния сурфактанта на свойства антибиотиков перед использованием любых сурфактант-антибактериальных смесей в клинике. Полученные в нашем исследовании данные подтверждают это мнение и позволяют рекомендовать проведение такой оценки также при подборе сочетаний сурфактанта с антибиотиками для доклинических испытаний на лабораторных животных.

Учитывая сравнительно низкую активность колистиметата натрия (Коломицин инъекция, «Forest Laboratories UK Ltd.») по отношению к использованным тест-культурам, а также сведения о его физико-химической несовместимости с препаратом «Сузакрин» [1], проведение исследований его сочетанного действия и указанного антибиотика на животных, зараженных *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, можно считать нецелесообразным. Вместе с тем для проведения модельных опытов на лабораторных животных, зараженных использованными в настоящем исследовании штаммами золотистого стафилококка, синегнойной палочки и клебсиеллы пневмонии, перспективным представляется использование, главным образом, композиции препарата «Сузакрин» с амикацином, а также с цефепимом при экспериментальной стафилококковой инфекции.

Установленная высокая активность амикацина по отношению ко всем трем использованным тест-культурам полностью соответствовала фармакологическим свойствам, описанным в инструкции по медицинскому применению этого препарата, согласно которой он обладает высокой бактерицидной активностью относительно *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *P. aeruginosa*. В то же время антимикробные свойства цефепима и колистиметата в проведенных опытах оказались в значительной мере иными по сравнению с активностью, заявленной производителями. Так, цефепим проявил высокую бактериостатическую и бактерицидную актив-

ность только в отношении *S. aureus*, а относительно штаммов грамотрицательных бактерий, вопреки инструкции, был малоактивным (*P. aeruginosa*) или вообще неэффективным (*K. pneumoniae*). Кolistиметат натрия, как и можно было ожидать, не обладал высокой активностью к *S. aureus* (грамположительные бактерии указаны в инструкции как наиболее резистентные микроорганизмы) и *K. pneumoniae* (вид, который способен приобретать резистентность), однако, кроме того, бактерицидная активность данного антибиотика оказалась низкой и по отношению к *P. aeruginosa*, занесенной в список наиболее чувствительных видов.

Существенное несоответствие некоторых зарегистрированных нами показателей спектров антибактериальной активности цефепима и колистиметата натрия, опубликованным изготовителями препаратов и рекомендованным в качестве референс-документов для широкой медицинской практики [2], может быть связано с рядом факторов. Среди них при соблюдении прочих равных условий наиболее очевидным представляется использование разных по своей устойчивости к антибиотикам штаммов бактерий в лабораториях производителей, с одной стороны, и в условиях данного эксперимента, с другой. Предполагается, что музейные штаммы синегнойной палочки и клебсиеллы пневмонии, использованные для проведения данной работы, обладали большей резистентностью к цефепиму и колистиметату, чем штаммы тех же видов при производственных испытаниях.

Следует отметить, что в клинических условиях, например, при возникновении госпитальной пневмонии еще до определения вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам врач сталкивается с необходимостью назначения эмпирического антимикробного лечения, опираясь в выборе препаратов на свойства, указанные в официальных наставлениях по применению. В этой связи, учитывая полученные результаты, представляется целесообразным проведение локальной (на уровне отделений медицинских стационаров) идентификации возбудителей госпитальной инфекции и определение чувствительности выявленных микроорганизмов к конкретным антибактериальным препаратам. По-видимому, только это могло бы являться достаточно убедительным основанием для последующей разработки оптимальной схемы эмпирической антибактериальной терапии, которая могла бы учитывать местную распространенность возбудителей, а также их восприимчивость к тем или иным антибиотикам.

ВЫВОДЫ

1. В условиях эксперимента *in vitro* стерильный препарат экзогенного сурфактанта «Суза-крин» не обладал прямым антибактериальным действием на культуры *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

2. Добавление суспензии препарата «Суза-крин» к амикацину не изменяло показатели высокой антимикробной активности последнего, тогда как его суспендирование с цефепимом и колистиметатом натрия проявлялось в тенденции, соответственно, к ослаблению бактерицидной и увеличению бактериостатической активности по отношению к культурам *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

3. Дальнейшее испытание комбинированных экспериментальных суспензий препарата «Суза-крин» и антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, должно включать оценку эффективности композиций «Сузакрин» + амикацин и «Сузакрин» + цефепим при моделировании воспалительных процессов в легких у лабораторных животных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Биркун А.А. Влияние антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, на поверхностную активность экзогенного сурфактанта / А.А. Биркун // Патол. – 2011. – Т.8, №1. – С. 13-16.
2. Компендиум on-line [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.compendium.com.ua>
3. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М. О. Биргера. [3-е изд., перераб. и доп.] – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
4. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171 (4). – P. 388-416.
5. Baldwin D.R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance / D.R. Baldwin, D. Honeybourne, R. Wise // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36 (6). – P. 1176-1180.
6. Clemente Bautista S. Administration of anti-infective agents through the inhaled route / [Clemente Bautista S., Fernández Polo A., Gil Luján G. et al.] // Farm. Hosp. – 2007. – Vol. 31 (2). – P. 112-119.
7. Gilbert D.N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40th ed. / D.N. Gilbert, R.C. Jr. Moellering, G.M. Eliopoulos et al. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2010. – 220 p.
8. Haitsma J.J. Exogenous surfactant as a drug delivery agent / J.J. Haitsma, Lachmann U., Lachmann B. // Adv Drug Deliv Rev. – 2001. – Vol. 47 (2-3). – P. 197-207.
9. Laube B.L. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of ^{99m}Tc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients / B.L. Laube, J.M. Links, N.D. LaFrance et al. // Chest. – 1989. – Vol. 95 (4). – P. 822-830.
10. Luyt C.E. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia / C.E. Luyt, A. Combes, A. Nieszkowska et al. // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 154-158.
11. Tablan O.C. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee / O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser et al. // MMWR Recomm. Rep. – 2004. – Vol. 53(RR-3). – P. 1-36.
12. Van't Veen A. Influence of pulmonary surfactant on in vitro bactericidal activities of amoxicillin, ceftazidime, and tobramycin / A. van't Veen, J.W. Mouton, D. Gommers et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39 (2). – P. 329-333.
13. Van't Veen A. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity / A. van't Veen, D. Gommers, J.W. Mouton et al // Br. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 118 (3). – P. 593-598.
14. Van't Veen A. Lung clearance of intratracheally instilled ^{99m}Tc-tobramycin using pulmonary surfactant as vehicle / A. van't Veen, D. Gommers, S.J.C. Verbrugge et al. // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 126. – P. 1091-1096.
15. Vermehren C. Lung surfactant as a drug delivery system / C. Vermehren, S. Frokjaer, T. Aurstad, J. Hansen // Int. J. Pharm. – 2006. – Vol. 307 (1). – P. 89-92.

УДК 615.23:615.33:579:615.03О.О. Біркун, Ю.Л. Криворутченко, О.М. Постнікова, О.І. Коняєва, А.А. Бабанін, **О.К. Загорулько****ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТУ НА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ****ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ, АКТИВНИХ У ВІДНОШЕННІ****ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

У досліджах *in vitro* вивчений вплив екзогенного сурфактанту (Сузакрин, «Докфарм», Україна) на антибактеріальну активність амікацину (Аміцил, «Київмедпрепарат», Україна), цефепіму (Цефепім, «Nectar Lifesciences Ltd.», Індія) і колістиметату натрію (Коломіцин Ін'єкція, «Forest Laboratories UK Ltd.», Велика Британія) відносно золотистого стафілокока, клебсієли пневмонії та синьогнійної палички. Додавання препарату «Сузакрин» до амікацину не впливало на високу антибактеріальну активність останнього, тоді як його суспендування з цефепімом та колістиметатом натрію характеризувалось тенденцією, відповідно, до послаблення бактерицидної та збільшення бактериостатичної активності у відношенні культур золотистого стафілокока та синьогнійної палички. Композиції Сузакрин + амікацин та Сузакрин + цефепім можна рекомендувати для подальших доклінічних випробувань при моделюванні запальних процесів у легенях лабораторних тварин.

Ключові слова: екзогенний сурфактант; антибіотики; антибактеріальна активність; резистентність; госпітальна пневмонія.

UDC 615.23:615.33:579:615.03О.О. Birkun, Y.L. Krivorutchenko, O.M. Postnikova, O.I. Konyaeva, A.A. Babanin, **A.K. Zagorulko****ASSESSMENT OF INFLUENCE OF EXOGENOUS SURFACTANT ON ANTIBACTERIAL****PROPERTIES OF PREPARATIONS, WHICH ARE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-****RESISTANT CAUSATIVE AGENTS OF HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA**

Influence of exogenous surfactant (Suzacrin, «Docpharm», Ukraine) on antibacterial activity of amikacin (Amicil, «Kievmedpreparat», Ukraine), cefepime (Cefepime, «Nectar Lifesciences Ltd.», India) and colistimethate sodium (Colomycin Injection, «Forest Laboratories UK Ltd.», UK) against *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* has been investigated *in vitro*. Addition of Suzacrin to amikacin had not effect on high antibacterial activity of the latter, whereas suspending of Suzacrin with cefepime and colistimethate sodium was characterized, respectively, by tendency for decrease of bactericidal and increase of bacteriostatic activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* isolates. It is possible to recommend Suzacrin + amikacin and Suzacrin + cefepime compositions for subsequent preclinical trials on modeling inflammatory processes in lungs of laboratory animals.

Key words: exogenous surfactant; antimicrobials; antibacterial activity; resistance; hospital-acquired pneumonia

Адреса для листування:

95000, м. Симферополь, вул. Калініна, 51, кв. 1.

E-mail: HuskyGo@gmail.com

Надійшла до редакції:

16.01.2012