

УДК 615.015.1

АНТИОКСИДАНТНАЯ МОДУЛЯЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ KLEBSIELLA PNEUMONIAE К ЦЕФТАЗИДИМУ

**Мирошниченко А.Г., Брюханов В.М., Бутакова Л.Ю., Госсен И.Е.,
Перфильев В.Ю., Смирнов П.В.**

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Барнаул, e-mail: ag@asmu.ru*

Проведено исследование влияния антиоксидантов (аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол) в концентрациях 0,5, 1, 2 и 4 мМ на чувствительность трех штаммов *Klebsiella pneumoniae* к цефтазидиму. Инкубирование и динамическое наблюдение за развитием штаммов проводились в течение 24 часов. Установлено, что влияние антиоксидантов на активность цефтазидима имеет разнонаправленный характер. Особенностью действия цефтазидима как в присутствии антиоксидантов, так и без них является волнообразная кинетика развития штаммов, причем стимулирующее влияние антиоксиданта сменяется торможением развития культуры в последующие часы. Через 24 часа установлено, что аскорбиновая кислота не изменяет активность цефтазидима, N-ацетилцистеин уменьшает ее. Метилэтилпиридинол в исследуемых концентрациях оказывает неоднозначное влияние, связанное с указанными особенностями механизма действия антибиотика. Полученные данные необходимо учитывать при использовании цефтазидима в условиях инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: антиоксиданты, цефтазидим, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол, *Klebsiella pneumoniae*

ANTIOXIDANT MODULATION OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE SENSITIVITY TO CEFTAZIDIME

**Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Butakova L.Y., Gossen I.E.,
Perfilyev V.Y., Smirnov P.V.**

Altai state medical university, Barnaul, e-mail: ag@asmu.ru

Studied the effect of antioxidants (ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol) in concentrations 0.5, 1, 2, and 4 mM on the sensitivity of three strains of *Klebsiella pneumoniae* to ceftazidime. Incubation and dynamic monitoring of the growth of strains were performed within 24 hours. Found that the effect of antioxidants on the activity of ceftazidime has multidirectional nature. Feature of the ceftazidime in the presence of antioxidants, and without them, is an undulating kinetics of growth of strains, and the stimulating effect of antioxidants is replaced by a reduced growth of culture in the subsequent hours. After 24 hours, found that ascorbic acid does not alter the activity of ceftazidime, N-acetylcysteine decreases it. Methylethylpyridinol in the test concentrations has an ambiguous effect associated with the above features of the mechanism of action of antibiotic. These data should be considered when using ceftazidime in infections caused by *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords: antioxidants, ceftazidime, ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol, *Klebsiella pneumoniae*

Снижение эффективности антибактериальных средств в отношении возбудителей инфекционных заболеваний с течением времени приобретает всё большую актуальность. Скорость распространения резистентных штаммов несопоставимо выше частоты появления новых химиотерапевтических средств, поэтому оптимизация схем фармакотерапии, включающих существующие антибактериальные средства, является важнейшей задачей.

Среди возбудителей инфекций особое место занимает условно-патогенная микрофлора. Массовое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяциях условно-патогенных микроорганизмов стало важной проблемой клинической медицины в связи с их более высокими адаптационными возможностями по сравнению с возбудителями классических инфекций. Особенно важной проблемой является устойчивость энтеробактерий к цефалоспорином, учитывая их значимость в антимикробной терапии [1, 2].

Klebsiella pneumoniae – условно-патогенная бактерия семейства Enterobacteriaceae, являющаяся одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций (от 2 до 20%). В России *Klebsiella pneumoniae* – третий по частоте грамотрицательный возбудитель нозокомиальных инфекций, в ряде случаев – преобладающий возбудитель (от 24,5 до 43,6%) [3, 4].

В связи с признанием универсальной роли усиления процессов свободнорадикального окисления в патогенезе различных заболеваний, в т.ч. инфекционных, в качестве вспомогательной терапии больным с бактериальными инфекциями могут назначаться антиоксиданты. Таким образом, в традиционную химиотерапевтическую схему «макроорганизм – антимикробное средство – микроорганизм» включается дополнительное лекарственное вещество, влияние которого на микроорганизм-возбудитель в подавляющем большинстве случаев не учитывается.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния некоторых антиоксидантов (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол) на чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к цефтазидиму.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на трех штаммах *Klebsiella pneumoniae*, депонированных на кафедре микробиологии с вирусологией Алтайского государственного медицинского университета: контрольный штамм АТСС 13883 (далее – штамм № 1); штамм, полученный из мокроты больного 55 лет, страдающего хронической обструктивной болезнью легких (далее – штамм № 2); штамм, полученный из цервикального канала пациентки 26 лет, обратившейся в клинику для обследования (далее – штамм № 3). Идентификация микроорганизмов проводилась при

помощи системы «ENTEROtest 16» (Erba Lachema s.r.o., Чехия) с использованием планшетного фотометра Multiskan-Ascent (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) и программного обеспечения «Микроб-Автомат». Из указанных штаммов готовили суточные культуры инкубацией на скошенном агаре при 35°C, которые использовали для приготовления инокулятов – бактериальных суспензий в 0,9% растворе хлорида натрия с оптической плотностью 1,0 по Мак-Фарланду. Перед инокуляцией методом разведения определяли минимальную подавляющую концентрацию цефтазидима (МПК).

Для инкубации готовили смесь на основе минеральной питательной среды М9. В среду добавлялись изучаемые антиоксиданты (аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол) до конечных концентраций 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 мМ, а также цефтазидим до сублетальной концентрации, составляющей 50% ранее определенной МПК для каждого штамма в заданных условиях инкубации (приведены в табл. 1).

Таблица 1

Влияние цефтазидима на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae*

Номер штамма	Концентрация цефтазидима, мг/л	Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) ^P , усл. ед. по Мак-Фарланду*			
		4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
1	0	1,0(1,0;1,1)	5,1(5,0;5,1)	4,9(4,9;5,0)	5,0(4,9;5,0)
	4	1,1(1,0;1,1) ^{0,949}	1,7(1,7;1,8) ^{0,002}	1,0(1,0;1,1) ^{0,002}	2,2(2,0;2,5) ^{0,002}
2	0	1,2(1,2;1,2)	5,2(5,2;5,2)	5,1(5,1;5,2)	5,1(5,1;5,1)
	4	1,2(1,2;1,2) ^{0,607}	1,1(1,1;1,1) ^{<0,001}	0,8(0,8;0,9) ^{0,002}	2,5(2,2;2,6) ^{0,002}
3	0	1,8(1,8;1,9)	5,4(5,4;5,4)	5,4(5,4;5,4)	5,4(5,3;5,4)
	5	1,8(1,6;1,8) ^{0,169}	0,9(0,9;1,0) ^{0,002}	0,6(0,6;0,6) ^{<0,001}	0,5(0,4;0,5) ^{0,001}

Примечание. * в верхнем индексе указана вероятность ошибки при вычислении различия с соответствующими данными развития культуры без антибиотика.

После инокуляции бактериальной суспензии смесь инкубировали в воздушном термостате при 35°C в течение 24 часов. Для оценки развития штаммов использовали аппарат для определения оптической плотности бактериальных взвесей Densi-la-meter (Erba Lachema s.r.o., Чехия). Полученные данные сравнивали с данными контрольных инкубационных смесей, не содержащих антиоксиданты. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc., США), различия считали значимыми при $P < 0,05$ (в таблицах уровень статистической значимости указан в верхнем индексе после значения) [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего необходимо отметить, что в присутствии цефтазидима развитие всех изучаемых штаммов не подчиняется классической кривой роста микроорганизмов, включающей лаг-фазу, лог-фазу, стационарную фазу и фазу отмирания. В табл. 1 представлена динамика изменения оптической плотности изучаемых бактериальных культур без цефтазидима, а также с антибиотиком, взятым в сублетальных концентрациях.

Как следует из представленных данных, окончание лаг-фазы и начало лог-фазы для всех изучаемых штаммов как в присутствии цефтазидима, так и без него приходится на четвертый час эксперимента. Однако в дальнейшем в инкубационных средах, содержащих цефтазидим, отмечается резкое снижение оптической плотности культуры (через 12 часов для штамма № 1 – на 59% по сравнению с восьмым часом, через 8 часов для штаммов № 2 и № 3 – на 8 и 50% соответственно). Через 24 часа наблюдается повторное увеличение оптической плотности за исключением штамма № 3. Указанная динамика, по-видимому, может быть объяснена механизмом действия цефтазидима – бета-лактамоного антибиотика, нарушающего синтез клеточной стенки. Ингибируя транспептидазу и препятствуя, таким образом, сборке пептидогликана, цефтазидим действует, прежде всего, на активно делящиеся бактерии. В связи с этим закономерной является скудная динамика развития штамма № 3 после 4 часа эксперимента, когда оптическая плотность достигла своего максимума и оказалась выше по сравнению с другими исследуемыми штаммами.

Таблица 2

Влияние аскорбиновой кислоты на активность цефтазидима в отношении *Klebsiella pneumoniae*

Концентрация антиоксиданта		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) ^P , усл. ед. по Мак-Фарланду*			
		4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
Штамм № 1	0,25 мМ	1,0(0,9;1,1) ^{0,295}	1,6(1,6;1,7) ^{0,032}	1,0(1,0;1,1) ^{0,834}	2,4(2,3;2,6) ^{0,122}
	0,5 мМ	0,9(0,9;0,9) ^{0,009}	1,7(1,7;1,7) ^{0,675}	1,0(0,9;1,0) ^{0,032}	2,1(1,9;2,3) ^{0,493}
	1 мМ	0,9(0,9;0,9) ^{0,038}	1,7(1,6;1,8) ^{0,948}	1,0(1,0;1,0) ^{0,134}	2,3(2,0;2,5) ^{0,753}
	2 мМ	0,9(0,9;0,9) ^{0,010}	1,7(1,7;1,8) ^{1,000}	1,0(1,0;1,1) ^{0,545}	2,1(1,8;2,2) ^{0,418}
	4 мМ	0,9(0,9;1,0) ^{0,021}	1,7(1,7;1,8) ^{0,792}	1,0(1,0;1,0) ^{0,420}	2,0(1,9;2,1) ^{0,151}
Штамм № 2	0,25 мМ	1,2(1,1;1,2) ^{0,637}	1,1(1,0;1,1) ^{0,217}	0,8(0,8;0,9) ^{0,943}	2,5(2,3;2,6) ^{0,950}
	0,5 мМ	1,1(1,1;1,1) ^{0,009}	1,1(1,1;1,1) ^{0,178}	0,8(0,8;0,8) ^{0,501}	2,3(2,1;2,6) ^{0,804}
	1 мМ	1,1(1,0;1,1) ^{0,022}	1,1(1,1;1,1) ^{0,178}	0,9(0,8;0,9) ^{0,525}	2,7(2,5;2,8) ^{0,156}
	2 мМ	1,0(1,0;1,1) ^{0,004}	1,1(1,1;1,2) ^{0,054}	0,9(0,8;1,0) ^{0,248}	2,5(2,3;2,9) ^{0,458}
	4 мМ	1,1(1,0;1,1) ^{0,022}	1,1(1,1;1,2) ^{0,054}	0,9(0,8;0,9) ^{0,639}	2,6(2,5;2,7) ^{0,215}
Штамм № 3	0,25 мМ	1,6(1,6;1,7) ^{0,067}	0,8(0,8;0,9) ^{0,068}	0,6(0,6;0,6) ^{0,136}	0,4(0,4;0,5) ^{0,313}
	0,5 мМ	1,4(1,4;1,5) ^{0,002}	0,8(0,8;0,9) ^{0,068}	0,6(0,6;0,6) ^{0,136}	0,4(0,4;0,5) ^{0,313}
	1 мМ	1,3(1,3;1,4) ^{0,004}	1,0(0,9;1,0) ^{1,000}	0,6(0,6;0,6) ^{0,350}	0,4(0,4;0,5) ^{0,313}
	2 мМ	1,2(1,2;1,2) ^{0,002}	0,9(0,9;1,0) ^{0,889}	0,6(0,5;0,6) ^{0,694}	0,4(0,4;0,5) ^{0,313}
	4 мМ	1,2(1,2;1,3) ^{0,002}	1,0(0,8;1,1) ^{0,600}	0,6(0,5;0,6) ^{0,473}	0,5(0,4;0,5) ^{0,795}

Пр и м е ч а н и е . * в верхнем индексе указана вероятность ошибки при вычислении различия с соответствующими данными развития культуры без антиоксиданта в присутствии цефтазидима (табл. 1).

При анализе данных, приведенных в табл. 2, видно, что аскорбиновая кислота не оказывает значительного влияния на развитие культуры всех изучаемых штаммов. Эпизодическое усиление действия цефтазидима наблюдается только лишь через 4 часа эксперимента. Указанное влияние имеет тенденцию к прямой зависимости от concentra-

ции аскорбиновой кислоты, но в дальнейшем не имеет каких-либо закономерных последствий. Полученные результаты согласуются с данными M. Goswami, согласно которым аскорбиновая кислота не изменяет активность бета-лактамных антибиотиков в отношении *Escherichia coli* – еще одного представителя семейства *Enterobacteriaceae* [7].

Таблица 3

Влияние N-ацетилцистеина на активность цефтазидима в отношении *Klebsiella pneumoniae*

Концентрация антиоксиданта		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) ^P , усл. ед. по Мак-Фарланду*			
		4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
Штамм № 1	0,25 мМ	1,0(1,0;1,1) ^{0,592}	1,6(1,5;1,6) ^{0,004}	1,1(1,1;1,1) ^{0,461}	3,1(3,0;3,1) ^{0,002}
	0,5 мМ	1,2(1,2;1,2) ^{0,004}	1,4(1,4;1,4) ^{0,002}	1,1(1,1;1,1) ^{0,131}	3,3(3,1;3,3) ^{0,002}
	1 мМ	1,1(1,1;1,2) ^{0,082}	1,5(1,5;1,5) ^{0,002}	1,2(1,0;1,2) ^{0,271}	3,2(3,0;3,4) ^{0,002}
	2 мМ	1,2(1,2;1,2) ^{0,004}	1,4(1,4;1,4) ^{0,002}	1,2(1,2;1,2) ^{0,017}	3,4(3,3;3,6) ^{0,002}
	4 мМ	1,3(1,2;1,3) ^{0,003}	1,2(1,2;1,3) ^{0,002}	1,1(1,0;1,1) ^{0,839}	3,4(3,4;3,5) ^{0,002}
Штамм № 2	0,25 мМ	1,1(1,1;1,1) ^{0,007}	1,2(1,2;1,2) ^{0,003}	1,0(0,9;1,1) ^{0,007}	3,4(3,3;3,6) ^{0,003}
	0,5 мМ	1,3(1,3;1,3) ^{0,038}	1,1(1,1;1,3) ^{0,178}	1,0(0,9;1,0) ^{0,007}	3,6(3,5;3,7) ^{0,003}
	1 мМ	1,2(1,2;1,2) ^{0,607}	1,1(1,1;1,1) ^{0,178}	1,0(1,0;1,1) ^{0,004}	3,6(3,5;3,8) ^{0,003}
	2 мМ	1,5(1,4;1,5) ^{0,002}	1,1(1,1;1,2) ^{0,054}	1,0(1,0;1,1) ^{0,002}	3,7(3,6;3,8) ^{0,003}
	4 мМ	1,4(1,4;1,5) ^{0,002}	1,1(1,1;1,1) ^{0,178}	1,0(1,0;1,1) ^{0,002}	3,8(3,8;3,9) ^{0,003}
Штамм № 3	0,25 мМ	1,7(1,7;1,9) ^{0,436}	1,0(0,9;1,0) ^{0,679}	0,6(0,6;0,6) ^{0,136}	0,5(0,4;0,5) ^{0,765}
	0,5 мМ	2,0(1,9;2,3) ^{0,007}	1,0(0,9;1,0) ^{1,000}	0,6(0,6;0,6) ^{0,350}	0,5(0,5;0,6) ^{0,040}
	1 мМ	1,8(1,8;1,8) ^{0,436}	1,1(1,0;1,1) ^{0,067}	0,6(0,5;0,6) ^{0,473}	0,6(0,5;0,6) ^{0,015}
	2 мМ	2,0(2,0;2,0) ^{0,002}	1,0(0,9;1,0) ^{0,497}	0,5(0,5;0,6) ^{0,155}	0,6(0,5;0,6) ^{0,015}
	4 мМ	2,0(1,9;2,0) ^{0,005}	1,3(1,2;1,3) ^{0,002}	0,7(0,7;0,8) ^{0,001}	0,6(0,6;0,7) ^{0,001}

Пр и м е ч а н и е . * в верхнем индексе указана вероятность ошибки при вычислении различия с соответствующими данными развития культуры без антиоксиданта в присутствии цефтазидима (табл. 1).

В отличие от аскорбиновой кислоты N-ацетилцистеин уменьшает действие цефтазида уже в первые часы развития бактериальных культур (табл. 3). Как было описано ранее, в присутствии антибиотика активный рост культуры резко сменяется осмотическим цитолизом, поэтому про-бактериальное действие N-ацетилцистеина ожидаемо вызывает снижение оптической плотности культуры в последующие часы, более значимое по сравнению с контролем. Обращает на себя внимание тот факт, что культура штамма № 3 не подчиняется описанной динамике (вероятно, в связи с более

высокой концентрацией антибиотика и относительно высокой скоростью роста по сравнению с другими штаммами), однако спустя 24 часа наблюдается отчетливое про-бактериальное действие N-ацетилцистеина, выраженность которого напрямую зависит от концентрации антиоксиданта.

Совершенно иной характер имеет профиль развития культур в присутствии метилэтилпиридинола (табл. 4). Отметим, что ранее нами были доказаны антибактериальные свойства этого антиоксиданта при изучении влияния на штаммы *Klebsiella pneumoniae* [6].

Таблица 4

Влияние метилэтилпиридинола на активность цефтазида в отношении *Klebsiella pneumoniae*

Концентрация антиоксиданта		Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) ^p , усл. ед. по Мак-Фарланду*			
		4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
Штамм № 1	0,25 мМ	1,1(1,1;1,2) ^{0,239}	1,5(1,5;1,6) ^{0,003}	1,1(1,0;1,1) ^{0,948}	2,4(2,3;2,6) ^{0,108}
	0,5 мМ	1,2(1,1;1,2) ^{0,036}	1,7(1,6;1,7) ^{0,071}	1,1(1,1;1,1) ^{0,203}	2,5(2,4;2,5) ^{0,065}
	1 мМ	1,1(1,1;1,1) ^{0,675}	1,7(1,6;1,7) ^{0,383}	1,1(1,1;1,1) ^{0,461}	2,2(1,9;2,5) ^{0,950}
	2 мМ	1,0(1,0;1,1) ^{0,844}	1,9(1,8;1,9) ^{0,021}	1,1(1,1;1,2) ^{0,079}	1,7(1,7;1,8) ^{0,003}
	4 мМ	0,9(0,9;0,9) ^{0,004}	2,0(2,0;2,1) ^{0,002}	1,2(1,1;1,2) ^{0,043}	1,4(1,3;1,4) ^{0,002}
Штамм № 2	0,25 мМ	1,3(1,3;1,3) ^{0,007}	1,1(1,1;1,2) ^{0,054}	0,9(0,8;0,9) ^{0,525}	2,6(2,5;2,8) ^{0,150}
	0,5 мМ	1,2(1,2;1,2) ^{0,937}	1,2(1,2;1,2) ^{<0,001}	0,9(0,8;0,9) ^{0,525}	2,3(2,2;2,5) ^{0,534}
	1 мМ	1,3(1,2;1,3) ^{0,321}	1,3(1,3;1,3) ^{<0,001}	0,8(0,8;0,9) ^{0,943}	2,3(2,2;2,5) ^{0,578}
	2 мМ	1,1(1,1;1,1) ^{0,007}	1,5(1,5;1,6) ^{<0,001}	0,9(0,9;0,9) ^{0,037}	1,8(1,8;2,1) ^{0,019}
	4 мМ	0,9(0,8;0,9) ^{0,002}	2,2(2,2;2,2) ^{<0,001}	1,1(1,1;1,2) ^{0,002}	1,1(1,1;1,3) ^{0,003}
Штамм № 3	0,25 мМ	1,9(1,8;1,9) ^{0,063}	0,9(0,9;0,9) ^{0,067}	0,6(0,6;0,6) ^{0,930}	0,5(0,5;0,5) ^{0,217}
	0,5 мМ	1,8(1,7;1,8) ^{0,948}	1,0(0,9;1,0) ^{0,497}	0,6(0,6;0,6) ^{0,350}	0,5(0,5;0,5) ^{0,217}
	1 мМ	1,8(1,8;1,8) ^{0,515}	1,1(1,0;1,1) ^{0,075}	0,7(0,6;0,7) ^{0,109}	0,5(0,5;0,5) ^{0,217}
	2 мМ	1,8(1,7;1,8) ^{0,948}	1,2(1,2;1,2) ^{0,002}	0,9(0,8;0,9) ^{0,001}	0,4(0,4;0,4) ^{0,090}
	4 мМ	1,6(1,6;1,6) ^{0,016}	1,5(1,5;1,6) ^{0,002}	1,0(1,0;1,0) ^{<0,001}	0,3(0,3;0,4) ^{0,004}

Пр и м е ч а н и е. * в верхнем индексе указана вероятность ошибки при вычислении различия с соответствующими данными развития культуры без антиоксиданта в присутствии цефтазида (табл. 1).

В концентрации 4 мМ метилэтилпиридинол значимо усиливает действие цефтазида уже к четвертому часу эксперимента. Отличительной особенностью дальнейшего развития бактериальных культур является его реверсивный характер: к восьмому часу наблюдается про-бактериальный, а к 24 часу – антибактериальный эффект антиоксиданта, причем оба эффекта прямо зависят от его концентрации. По-видимому, особый профиль действия метилэтилпиридинола на развитие бактерий в присутствии цефтазида связан с механизмом действия последнего. Обладая антибактериальными свойствами, метилэтилпиридинол сдерживает рост культуры и уменьшает, таким образом, бактерицидный эффект цефтазида за счет уменьшения количества активно раз-

множающихся бактерий. Потенцированное взаимодействие двух веществ, обладающих антибактериальным действием, проявляется через 24 часа при наиболее высоких концентрациях антиоксиданта.

Заключение

Таким образом, наличие антиоксидантных свойств у вещества не является фактором, однозначно определяющим тип его влияния на активность цефтазида. Через 24 часа установлено, что аскорбиновая кислота не изменяет активность цефтазида, N-ацетилцистеин уменьшает ее. Метилэтилпиридинол в исследуемых концентрациях оказывает неоднозначное влияние, связанное с указанными особенностями механизма действия антибиотика.

Результаты исследования показали, что для оценки модулирующего влияния веществ на активность антибактериальных средств традиционный подход оценки роста периодической культуры по результатам суточной инкубации является не вполне корректным. Развитие бактерий, испытывающих действие цефтазидима, не подчиняется классической кривой роста, имеет волнообразный характер, и, следовательно, должно оцениваться не однократно (после суточной инкубации), а в динамике. В условиях исследований *in vitro* размножение бактерий ограничено возможностями питательной среды. В условиях макроорганизма, где такое ограничение отсутствует, а концентрация антибактериального средства не поддерживается на строго определенном уровне (особенно при несоблюдении режима дозирования), описанные эпизоды стимуляции развития бактериальной культуры могут приводить к еще более интенсивному размножению микроорганизмов.

Список литературы

1. Анганова Е.В. Антибиотикорезистентность условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от больных острыми кишечными инфекциями // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск) . – 2012. – Т. 114. – № 7. – С. 98–99.
2. Билев А.Е., Жестков А.В., Абалкин М.Е. Способ преодоления лекарственной резистентности условно-патогенных бактерий и грибов // Актуальные вопросы эпидемиологии на современном этапе: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посв. 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины 13–14 октября 2011. – М., 2011. – С. 63–64.
3. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – Т.9. – № 2. – С. 133–152
4. К вопросу резистентности *Klebsiella pneumoniae* у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца / В.Н. Ильина, О.В. Струнин, О.Н. Соловьев и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

5. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990 – 352 с.
6. Влияние антиоксидантов на развитие штаммов *Klebsiella pneumoniae* / А.Г. Мирошниченко, В.М. Брюханов, Л.Ю. Бутакова, И.Е. Госсен, В.Ю. Перфильев, П.В. Смирнов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2. – С. 121–125.
7. Goswami M. Antibiotics and antioxidants: friends or foes during therapy? / M. Goswami, S.H. Mangoli, N. Jawali // BARC Newsletter. – 2011. – № 323. – P. 42–46.

References

1. Anganova E.V. Antibiotikorezistentnost' uslovno-patogennyh enterobakterij, vydelennyh ot bol'nyh ostrymi kishechnymi infekcijami // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). 2012. T. 114. no. 7. pp. 98–99.
2. Bilev A.E., Zhestkov A.V., Abalkin M.E. Sposob preodoleniya lekarstvennoj rezistentnosti uslovno-patogennyh bakterij i gribov // Mat. Vseros. nauch.-prakt. konf., posv. 80-letiju kafedry epidemiologii i dokazatel'noj mediciny 13–14 oktjabrja 2011 «Aktual'nye voprosy epidemiologii na sovremennom etape». M., 2011. pp.63–64.
3. Galkin D.V. Karbapenemy cherez 20 let posle otkrytiya: sovremennye mikrobiolo-gicheskie i klinicheskie aspekty // Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Himioter. 2007. T.9. no. 2. pp. 133–152
4. K voprosu rezistentnosti *Klebsiella pneumoniae* u detej rannego vozrasta s vrozhdannymi porokami serdca / V.N. Il'ina, O.V. Strunin, O.N. Solov'ev, L.M. i dr. // Patologija krovoobrashhenija i kardiokirurgija. 2012. no. 1. pp. 57–60.
5. Lakin G.F. Biometrija: Ucheb. posobie dlya biol. spec. vuzov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Vyssh. shk., 1990 352 p.
6. Miroshnichenko A.G. Vlijanie antioksidantov na razvitiie shtammov *Klebsiella pneu-moniae* / A.G. Miroshnichenko, V.M. Bryukhanov, L.Yu. Butakova, I.E. Gossen, V.Y. Perfil'ev, P.V. Smirnov // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. no. 2. pp. 121–125.
7. Goswami M. Antibiotics and antioxidants: friends or foes during therapy? / M. Goswami, S.H. Mangoli, N. Jawali // BARC Newsletter. 2011. no. 323. pp. 42–46.

Рецензенты:

Смирнов И.В., д.м.н., зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул;
 Карбышева Н.В., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
 Работа поступила в редакцию 07.03.2013.