

УДК 615.015.1

## ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА РАЗВИТИЕ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ *ESCHERICHIA COLI* И ЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЕНТАМИЦИНУ

**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 (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол) в концентрациях 0,5, 1, 2 и 4 мМ на развитие штамма *Escherichia coli* ATCC25922 и его чувствительность к гентамицину. Инкубирование и динамическое наблюдение за развитием штаммов проводились в течение 24 часов. Установлено, что восстановленный глутатион в концентрациях 0,25–0,5 мМ стимулирует развитие бактерий, в концентрациях 2 и 4 мМ оказывает угнетающее действие. Аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин и метилэтилпиридинол оказывают слабое антибактериальное действие, причем сила эффекта напрямую зависит от концентрации антиоксиданта. Все изучаемые антиоксиданты вызывают снижение чувствительности изучаемого штамма к гентамицину. Особенно сильно активность гентамицина снижает метилэтилпиридинол. Полученные данные необходимо учитывать при использовании гентамицина при инфекции, вызванной *Escherichia coli*.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, гентамицин, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол, бактерия, *Escherichia coli*

## ANTIOXIDANTS EFFECT ON THE GROWTH OF THE CULTURE OF *ESCHERICHIA COLI* AND SENSITIVITY TO GENTAMICIN

**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 (reduced glutathione, ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol) at concentrations of 0.5, 1, 2, and 4 mM for the growth of the strain *Escherichia coli* ATCC25922 and its sensitivity to gentamicin. Incubation and dynamic monitoring of the development of strains were performed within 24 hours. Found that reduced glutathione concentrations 0.25–0.5 mM stimulates the growth of bacteria, but at concentrations of 2 and 4 mM has a depressing effect. Ascorbic acid, N-acetylcysteine and methylethylpyridinol have a weak antibacterial action, and the severity of the effect depends on the concentration of antioxidant. All studied antioxidants cause a reduction in sensitivity of the studied strains to gentamicin. Particularly strong activity of gentamicin reduces methylethylpyridinol. These data should be considered when using gentamicin for infections caused by *Escherichia coli*.

**Keywords:** antioxidants, gentamicin, ascorbic acid, N-acetylcysteine, methylethylpyridinol, bacterium, *Escherichia coli*

Распространение заболеваний, вызываемых резистентными к действию антибиотиков бактериями, требует совершенствования способов лечения соответствующих больных, а также вызывает необходимость изучения факторов формирования антибиотикорезистентности и методов ее преодоления [5]. Одними из широко применяемых в настоящее время антибиотиков являются аминогликозиды, входящие в перечень препаратов первого ряда при сепсисе и ряде других инфекционных заболеваний [1, 2]. Аминогликозиды наряду с карбапенемами и ингибиторозащищенными цефалоспоридами относятся к препаратам, применяемым для лечения инфекционных заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., а также представителями семейства *Enterobacteriaceae* [6]. Нерациональное использование аминогликозидов в течение длительного времени привело к широкому распространению резистентных штаммов, затрудняющему проведение эффективной фармакотерапии с использованием этого класса антибиотиков. В Рос-

сийской Федерации уровень резистентности к аминогликозидам (прежде всего к гентамицину) превышает таковой по сравнению с большинством развитых стран [4].

Хотя кишечная палочка является основным представителем нормальной микрофлоры толстого кишечника человека, она способна вызывать широкий спектр инфекционных заболеваний – кишечных инфекций, неонатального менингита, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, холецистита, бактериемии. Кроме того, *Escherichia coli* может являться причиной септического артрита, эндофтальмита, гнойного тиреоидита, синусита, остеомиелита, эндокардита, инфекций кожи и мягких тканей; 12–50% внутрибольничных инфекций и 4% случаев кишечных инфекций вызывается кишечной палочкой [7].

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 на-

значаться 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 (восстановленный глутатион, N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол) на развитие штамма *Escherichia coli* ATCC25922 и его чувствительность к гентамицину.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на штамме *Escherichia coli* ATCC25922. Из указанного штамма 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 (МПК) гентамицина. Для инкубации готовили смесь на основе минеральной питательной среды М9. В первой серии эксперимента в среду добавлялись изучаемые антиоксиданты (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, метилэтилпиридинол) до конечных концентраций 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 мМ. Во второй серии помимо антиоксидантов также добавлялся гентамицин до сублетальной концентрации (0,3 мг/л), составляющей 50% ранее определенной МПК. 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. 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 табл. 1 и 2 уровень статистической значимости указан в верхнем индексе после значения) [3].

#### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты изучения влияния антиоксидантов на развитие изучаемого штамма. Как видно из представленных данных, лог-фаза развития культуры в заданных условиях начинается между четвертым и восьмым часом эксперимента. На восьмом часу инкубации впервые становится явным значимое пробактериальное действие восстановленного глутатиона в концентрациях 0,25 и 0,5 мМ, сохраняющееся до окончания опыта. В инкубационных смесях, содержащих глутатион в концентрации 1 мМ, значимое повышение

оптической плотности бактериальной биомассы по сравнению с контролем отмечается лишь через восемь и через двенадцать часов. С дальнейшим увеличением концентрации глутатиона пробактериальный эффект антиоксиданта сменяется на антибактериальный. Так, к 24 часу инкубации оптическая плотность бактериальной суспензии, содержащей глутатион в концентрации 4 мМ, ниже контрольной на 9%. Глутатион является естественным метаболитом кишечной палочки, и, следовательно, может использоваться в обмене веществ. Однако высокие концентрации глутатиона оказываются токсичными для бактерии, что, по-видимому, объясняется нарушением окислительно-восстановительных процессов. Похожим влиянием на рост бактериальной культуры обладает аскорбиновая кислота. По сравнению с глутатионом в минимальных концентрациях она не вызывает ни эпизодического, ни закономерного усиления развития штамма.

N-ацетилцистеин, являясь, как и глутатион, носителем активных сульфгидрильных групп, обладает слабо выраженным влиянием на развитие кишечной палочки. Слабое, но статистически значимое повышение оптической плотности бактериальных суспензий к 24 часу инкубации наблюдается в присутствии N-ацетилцистеина в концентрациях 0,5–2 мМ.

Выраженным антибактериальным действием обладает метилэтилпиридинол. Закономерное угнетение развития культуры *Escherichia coli*, степень которого прямо пропорциональна концентрации антиоксиданта, наблюдается с восьмого часа инкубации. К окончанию эксперимента оптическая плотность инкубационной смеси, содержащей метилэтилпиридинол в наибольшей концентрации (4 мМ), значительно меньше контрольной на 19,5%.

Из табл. 2 видно, что все изучаемые антиоксиданты ослабляют антибактериальное действие гентамицина. Эффект носит явную прямо пропорциональную зависимость от концентрации каждого из антиоксидантов в инкубационной среде. Особенно выраженной антагонистической активностью по отношению к гентамицину обладает метилэтилпиридинол, который, как описано выше, обладает антибактериальной активностью.

Одним из возможных механизмов снижения чувствительности к гентамицину под действием тиоловых антиоксидантов (глутатион, N-ацетилцистеин) может быть биотрансформация антибактериального средства при участии глутатион-S-трансферазы, в результате которой в бактериальных клет-

ках образуются конъюгаты антиоксидантов и гентамицина [10, 12]. Но гентамицин не содержит активных электрофильных групп, поэтому, вероятно, реакции конъюгации подвергается продукт N-ацетилирования антибиотика. Описанный механизм подтверж-

дается на примере бактерий *Mycobacterium smegmatis*, которые синтезируют аналог глутатиона микотиол, и микотиол-дефицитные штаммы микроорганизма проявляют гиперчувствительность к антибактериальным средствам [11].

**Таблица 1**

Влияние аскорбиновой кислоты на развитие культуры *Escherichia coli* ATCC25922

Концентрация антиоксиданта	Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) <sup>p</sup> , усл. ед. по Мак-Фарланду			
	4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
0 (контроль)	0,3(0,3;0,4)	2,6(2,6;2,9)	4,3(4,2;4,3)	4,1(4,1;4,2)
<i>Восстановленный глутатион</i>				
0,25 мМ	0,4(0,3;0,4) <sup>0,313</sup>	3,1(3,0;3,2) <sup>0,035</sup>	4,5(4,4;4,6) <sup>0,010</sup>	4,4(4,2;4,4) <sup>0,021</sup>
0,5 мМ	0,3(0,3;0,4) <sup>0,765</sup>	3,1(3,0;3,1) <sup>0,040</sup>	4,6(4,5;4,7) <sup>0,002</sup>	4,4(4,4;4,4) <sup>0,002</sup>
1 мМ	0,4(0,4;0,4) <sup>0,011</sup>	3,0(3,0;3,0) <sup>0,061</sup>	4,6(4,5;4,6) <sup>0,003</sup>	4,2(4,2;4,3) <sup>0,067</sup>
2 мМ	0,3(0,3;0,4) <sup>0,765</sup>	2,4(2,4;2,4) <sup>0,003</sup>	4,5(4,4;4,5) <sup>0,004</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,010</sup>
4 мМ	0,4(0,4;0,4) <sup>0,090</sup>	1,8(1,7;2,0) <sup>0,002</sup>	3,9(3,9;3,9) <sup>0,002</sup>	3,7(3,6;3,8) <sup>0,002</sup>
<i>Аскорбиновая кислота</i>				
0,25 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,750</sup>	2,6(2,6;2,7) <sup>0,795</sup>	4,3(4,3;4,3) <sup>0,946</sup>	4,2(4,1;4,2) <sup>0,342</sup>
0,5 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,4(2,4;2,4) <sup>0,003</sup>	4,2(4,2;4,3) <sup>0,384</sup>	4,1(4,1;4,1) <sup>0,162</sup>
1 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,6(2,5;2,6) <sup>0,143</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,042</sup>	4,0(4,0;4,1) <sup>0,134</sup>
2 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,3(2,3;2,3) <sup>0,003</sup>	4,2(4,1;4,2) <sup>0,016</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,010</sup>
4 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,4(2,4;2,5) <sup>0,009</sup>	3,9(3,8;3,9) <sup>0,002</sup>	3,7(3,6;3,8) <sup>0,002</sup>
<i>N-ацетилцистеин</i>				
0,25 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,7(2,6;2,8) <sup>0,899</sup>	4,4(4,2;4,4) <sup>0,336</sup>	4,2(4,1;4,2) <sup>0,342</sup>
0,5 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,750</sup>	2,7(2,6;2,8) <sup>0,899</sup>	4,4(4,3;4,4) <sup>0,079</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,025</sup>
1 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,750</sup>	2,7(2,6;2,8) <sup>0,900</sup>	4,3(4,3;4,4) <sup>0,167</sup>	4,2(4,2;4,3) <sup>0,015</sup>
2 мМ	0,4(0,3;0,4) <sup>0,313</sup>	2,9(2,9;3,0) <sup>0,104</sup>	4,3(4,2;4,3) <sup>0,738</sup>	4,3(4,2;4,3) <sup>0,008</sup>
4 мМ	0,4(0,3;0,4) <sup>0,313</sup>	2,9(2,9;3,0) <sup>0,120</sup>	4,0(4,0;4,0) <sup>0,002</sup>	3,9(3,9;4,1) <sup>0,092</sup>
<i>Метилэтилпиридиол</i>				
0,25 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,750</sup>	2,7(2,6;2,8) <sup>0,899</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,099</sup>	4,1(4,1;4,1) <sup>0,455</sup>
0,5 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,6(2,6;2,6) <sup>0,386</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,027</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,010</sup>
1 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,750</sup>	2,6(2,5;2,6) <sup>0,182</sup>	4,1(4,1;4,1) <sup>0,002</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,010</sup>
2 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,4(2,3;2,5) <sup>0,003</sup>	3,9(3,9;3,9) <sup>0,002</sup>	3,8(3,7;3,8) <sup>0,002</sup>
4 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,217</sup>	2,2(2,2;2,2) <sup>0,002</sup>	3,7(3,7;3,7) <sup>0,002</sup>	3,3(3,2;3,3) <sup>0,002</sup>

**Таблица 2**

Влияние аскорбиновой кислоты на активность гентамицина (0,3 мг/л) в отношении культуры *Escherichia coli* ATCC25922

Концентрация антиоксиданта	Оптическая плотность бактериальной биомассы, Me(25%;75%) <sup>p</sup> , усл. ед. по Мак-Фарланду			
	4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
1	2	3	4	5
0 (контроль)	0,1(0,0;0,1)	0,1(0,1;0,1)	0,2(0,2;0,2)	3,7(3,7;4,1)
<i>Восстановленный глутатион</i>				
0,25 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,313</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,038</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,038</sup>	4,0(4,0;4,0) <sup>0,213</sup>
0,5 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,313</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,009</sup>	0,5(0,4;0,5) <sup>0,001</sup>	4,1(4,0;4,2) <sup>0,080</sup>
1 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,072</sup>	0,3(0,2;0,2) <sup>0,004</sup>	0,6(0,6;0,7) <sup>0,002</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,320</sup>
2 мМ	0,1(0,1;0,2) <sup>0,021</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,003</sup>	0,8(0,7;0,8) <sup>0,001</sup>	3,9(3,8;3,9) <sup>0,419</sup>
4 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,001</sup>	0,4(0,4;0,4) <sup>0,002</sup>	1,0(1,0;1,0) <sup>0,001</sup>	3,4(3,3;3,5) <sup>0,054</sup>
<i>Аскорбиновая кислота</i>				
0,25 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,040</sup>	0,2(0,1;0,2) <sup>0,118</sup>	0,2(0,2;0,3) <sup>0,375</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,009</sup>

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
0,5 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,072</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,009</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,038</sup>	4,1(4,1;4,2) <sup>0,035</sup>
1 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,072</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,038</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,008</sup>	4,0(4,0;4,1) <sup>0,035</sup>
2 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,004</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,007</sup>	0,4(0,4;0,4) <sup>0,001</sup>	4,0(3,9;4,0) <sup>0,237</sup>
4 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,001</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,002</sup>	0,5(0,5;0,6) <sup>0,002</sup>	3,7(3,7;3,7) <sup>0,387</sup>
N-ацетилцистеин				
0,25 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,072</sup>	0,1(0,1;0,2) <sup>0,294</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,813</sup>	4,2(4,1;4,2) <sup>0,017</sup>
0,5 мМ	0,1(0,1;0,2) <sup>0,021</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,038</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,008</sup>	4,1(4,1;4,2) <sup>0,039</sup>
1 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,004</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,009</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,008</sup>	4,2(4,2;4,2) <sup>0,013</sup>
2 мМ	0,1(0,1;0,2) <sup>0,021</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,009</sup>	0,4(0,4;0,4) <sup>0,002</sup>	3,9(3,9;4,0) <sup>0,351</sup>
4 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,001</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,003</sup>	0,6(0,5;0,6) <sup>0,001</sup>	3,7(3,7;3,7) <sup>0,561</sup>
Метилэтилпиридинол				
0,25 мМ	0,1(0,0;0,1) <sup>0,313</sup>	0,2(0,1;0,2) <sup>0,118</sup>	0,3(0,2;0,3) <sup>0,138</sup>	4,1(4,1;4,1) <sup>0,085</sup>
0,5 мМ	0,1(0,1;0,1) <sup>0,040</sup>	0,2(0,2;0,2) <sup>0,009</sup>	0,3(0,3;0,3) <sup>0,006</sup>	4,1(4,0;4,1) <sup>0,115</sup>
1 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,001</sup>	0,2(0,2;0,3) <sup>0,005</sup>	0,5(0,4;0,5) <sup>0,001</sup>	4,0(4,0;4,1) <sup>0,150</sup>
2 мМ	0,2(0,2;0,2) <sup>0,001</sup>	0,4(0,4;0,5) <sup>0,002</sup>	1,0(1,0;1,1) <sup>0,001</sup>	3,7(3,6;3,7) <sup>0,561</sup>
4 мМ	0,3(0,3;0,3) <sup>0,002</sup>	1,1(1,1;1,3) <sup>0,002</sup>	3,1(3,1;3,3) <sup>0,001</sup>	3,5(3,5;3,5) <sup>0,072</sup>

Особый интерес представляет собой взаимодействие метилэтилпиридинола и гентамицина. Оба вещества обладают антибактериальными свойствами, но антиоксидант уменьшает активность антибиотика. Поэтому логичным является предположение, что метилэтилпиридинол и гентамицин являются конкурентными антагонистами, и, возможно, подавляют развитие бактерий за счет угнетения синтеза белка на уровне 30S-субъединицы рибосомы. Поскольку метилэтилпиридинол оказывает значительно более слабое действие, а его молярная концентрация превышает таковую для антибиотика, гентамицин не реализует антибактериальный эффект в полной мере.

Общим механизмом снижения чувствительности к гентамицину под влиянием антиоксидантов может быть изменение окислительно-восстановительного потенциала бактериальной трансляционной машины, обеспечивающей синтез белка и являющейся первичной мишенью действия гентамицина. В подтверждение имеются некоторые исследования, демонстрирующие изменение синтеза белка под действием веществ, влияющих на процессы свободнорадикального окисления [9]. Кроме того, антиоксиданты могут нейтрализовать токсические активные формы кислорода, образующиеся в результате неправильной упаковки белков и активации бактериальных ферментных систем Srx и Arg [8].

### Выводы

Установлено, что восстановленный глутатион в концентрациях 0,25–0,5 мМ стимулирует развитие бактерий, в концентрациях 2 и 4 мМ оказывает угнетающее действие.

Аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин и метилэтилпиридинол оказывают слабое антибактериальное действие, причем сила эффекта напрямую зависит от концентрации антиоксиданта. Все изучаемые антиоксиданты вызывают снижение чувствительности изучаемого штамма к гентамицину. Особенно сильно активность гентамицина снижает метилэтилпиридинол. Полученные данные необходимо учитывать при использовании гентамицина при инфекции, вызванной *Escherichia coli*.

### Список литературы

1. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Аминогликозиды с позиций современной практики лечения инфекций дыхательных путей // *Лечащий врач*. – 2009. – № 9. – С. 18–25
2. Краснов М.В., Краснов В.М. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения // *Практическая медицина*. – 2010. – № 40. – С. 28–39.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990 – 352 с.
4. Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметов А.А., Денисова М.Н. Анализ амбулаторного потребления антимикробных препаратов для системного применения в различных регионах РФ // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 59–69
5. Решедько Г.К. Аминогликозиды: перспективы клинического использования в стационарах России // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 260–269.
6. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 163–179
7. Bisi-Johnson M.A., Obi C.L. *Escherichia coli* and *Salmonella* species: molecular landscape and therapeutic considerations: a review // *J. Med. Sci. Adv.* – 2012. – Vol.1(1). – P. 1–16.

8. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J., Cottarel G., Collins J.J. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death // *Cell*. – 2008. – Vol. 135. – P. 679–690.

9. Kosower N.S., Vanderhoffa G.A., Kosower E.M. Glutathione VIII. The effect of glutathione disulfide on initiation of protein synthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1961. – Vol. 49. – P. 235–236.

10. Piccolomini R., Ilio C.D., Aceto A., Allocati N., Faraone A., Cellini L., Ravagnan G., Federici G. Glutathione transferase in bacteria: subunit composition and antigenic characterization // *J. Gen. Microbiol.* – 1989. – Vol. 135. – P. 3119–3125.

11. Rawat M., Newton G.L., Ko M., Martinez G.J., Fahey R.C., Av-Gay Y. Mycothiol-deficient *Mycobacterium smegmatis* mutants are hypersensitive to alkylating agents, free radicals, and antibiotics // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – P. 3348–3355.

12. Vuilleumier S. Bacterial glutathione S-transferases: what are they good for? // *J. Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179. – P. 1431–1441.

### References

1. Zajcev A.A., Sinopal'nikov A.I. Aminoglikozidy s pozicijj sovremennoj praktiki lechenija infekcij dyhatel'nyh putej // *Lechashhij vrach*. 2009. no. 9. pp. 18–25.

2. Krasnov M.V., Krasnov V.M. Sepsis u detej rannego vozrasta: sovremennye kriterii diagnoza i principy lechenija // *Prakticheskaja medicina*. 2010. no. 40. pp. 28–39.

3. Lakin G.F. Biometrija: Ucheb. posobie dlja biol. spec. vuzov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Vyssh. shk., 1990. 352 p.

4. Rachina S.A., Fokin A.A., Ishmuhametov A.A., Denisova M.N. Analiz ambulatornogo potreblenija antimikrobnih preparatov dlja sistemnogo primenenija v razlichnyh regionah RF // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Himioter.* 2008. T. 10. no. 1. pp. 59–69.

5. Reshed'ko G.K. Aminoglikozidy: perspektivy klinicheskogo ispol'zovanija v stacionarah Rossii // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Himioter.* 2008. T. 10. no. 3. pp. 260–269.

6. Reshed'ko G.K., Rjabkova E.L., Krechikova O.I., Suhorukova M.V., Shevchenko O.V., Jeidel'shtejn M.V. Rezistentnost' k antibiotikam gramotricatel'nyh vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij v ORIT mnogoprofil'nyh stacionarov Rossii // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Himioter.* 2008. T. 10. no. 2. pp. 163–179.

7. Bisi-Johnson M.A., Obi C.L. *Escherichia coli* and *Salmonella* species: molecular landscape and therapeutic considerations: a review // *J. Med. Sci. Adv.* 2012. Vol. 1(1). pp. 1–16.

8. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J., Cottarel G., Collins J.J. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death // *Cell*. 2008. Vol. 135. pp. 679–690.

9. Kosower N.S., Vanderhoffa G.A., Kosower E.M. Glutathione VIII. The effect of glutathione disulfide on initiation of protein synthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 1961. Vol. 49. pp. 235–236.

10. Piccolomini R., Ilio C.D., Aceto A., Allocati N., Faraone A., Cellini L., Ravagnan G., Federici G. Glutathione transferase in bacteria: subunit composition and antigenic characterization // *J. Gen. Microbiol.* 1989. Vol. 135. pp. 3119–3125.

11. Rawat M., Newton G.L., Ko M., Martinez G.J., Fahey R.C., Av-Gay Y. Mycothiol-deficient *Mycobacterium smegmatis* mutants are hypersensitive to alkylating agents, free radicals, and antibiotics // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. pp. 3348–3355.

12. Vuilleumier S. Bacterial glutathione S-transferases: what are they good for? // *J. Bacteriol.* 1997. Vol. 179. pp. 1431–1441.

### 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 11.04.2013.