

## ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НАТРИЕВОЙ СОЛИ

Глуценков В.А., Васильева Т.И., Беляева И.А., Роденко Н.А., Пурыгин П.П.

ФГАОУ ВП «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

ул. Московское шоссе, 34, г. Самара, 443086, РФ; e-mail: vastaty@rambler.ru

Поступила в редакцию: 12.07.2018.

**Аннотация.** Обнаружено усиление антибактериального воздействия бензилпенициллина, облученного импульсным магнитным полем при определенных значениях энергии и количества импульсов. Объектом исследования служили бактерии *Escherichia coli*. Изучено воздействие импульсного магнитного поля одновитковым и многовитковым индуктором на порошкообразный пенициллин, а также на антибиотик, находящийся в растворе. По достоверному увеличению зон лизиса *E. coli* по сравнению с контролем судили об антибактериальном эффекте.

**Ключевые слова:** импульсное магнитное поле, кишечная палочка, бензилпенициллин.

В современном мире проблема устойчивости бактерий к антибиотикам становится все актуальнее. Существует путь создания новых групп антибиотиков, но есть возможность увеличить антибактериальную активность антибиотиков за счет воздействия на них магнитного поля. Кроме того, есть интерес раскрытия механизма воздействия магнитного поля на вещество и кинетические эффекты. В большом количестве работ представлены данные о воздействии магнитного поля на простые молекулы, воду, бензолы, полимеры и т.п. [1-4]. Изучение влияния импульсного магнитного поля на биологические и химические системы интересно из-за отличающих его физических характеристик. Оно действует при очень высоких напряженностях и при кратковременных воздействиях. В технике импульсно-магнитные поля (ИМП) применяют для осуществления операций штамповки, сборки, сварки [5]. Была изучена оценка влияния параметров ИМП на живые клетки *in vitro*. Установлено, что воздействие ИМП на культуру МСКч приводит к мгновенному обратимому повреждению цитоплазматических мембран клеток, как следствие, снижению жизнеспособности культуры и негативным изменениям морфологии клеток [6].

Целью нашего исследования являлось изучение влияния импульсного магнитного поля на антибактериальную активность бензилпенициллина натриевой соли.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Облучение бензилпенициллина натриевой соли производили на магнитно-импульсной установке МИУ-15, сконструированной в Самарском университете на кафедре обработки материалов давлением в научно-исследовательской лаборатории – 41. Магнитно-импульсная обработка материалов относится к группе импульсных методов обработки, которые характеризуются высокой энергией и кратковременностью силового воздействия. На рисунке 1 представлена схема воздействия ИМП на пенициллин. Мы имеем индуктор (одновитковый или многовитковый), вставленный в индуктор флакон с пенициллином и зону МИУ, отвечающую за облучение магнитным полем.

Облучали пенициллин порошкообразный и растворенный в воде магнитным полем с параметрами напряжения от 3 до 11 кВт (табл. 1).

В микробиологической лаборатории кафедры биохимии, биотехнологии и биоинженерии осуществляли эксперименты по воздействию облученного пенициллина на лизис клеток *Escherichia coli*. Предварительно облученный порошкообразный пенициллин разводили до концентрации 10000 ед. Производили посев бактериальной культуры кишечной палочки *E. coli* на МПА. *E. coli* М 17 – штамм кишечной палочки получен из медицинского сертифицированного препарата «Колибактерин», предназначенного для лечения желудочно-кишечных расстройств у людей. Инокуляты готовили внесением 1 г сухой культуры в 10 мл среды, состав которой был следующим: пептон – 5 г/л; глюкоза – 10 г/л; NaCl – 4,68 г/л; KCl – 1,48 г/л; NH<sub>4</sub>Cl – 1,08 г/л; CaCl<sub>2</sub> – 0,44 г/л; Трипс – 6 г/л; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> – 2 г/л; MgSO<sub>4</sub> – 5 г/л.

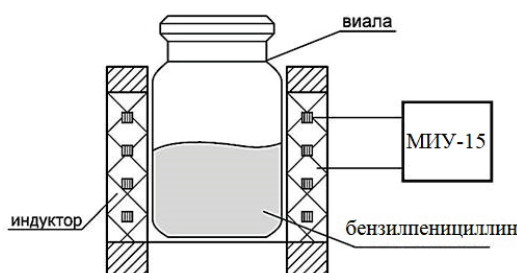


Рисунок 1. Схема воздействия ИМП на бензилпенициллин натриевую соль

**Таблица 1.** Параметры магнитного поля при облучении пенициллина в порошке и растворенного (U- напряжение МИУ, W – энергоемкость)

W, кДж	0,45	0,81	1,00	1,27	1,83	2,49	3,25	4,11	5,08	6,14
U, кВ	3,0	4,0	4,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0

Для определения чувствительности данной бактерии к пенициллину мы использовали диски, пропитанные раствором пенициллина объемом 10 мкл. Рост бактериальной культуры происходил в термостате при 37 °С 18 часов. Статистическую обработку данных осуществляли стандартным способом с помощью критерия Стьюдента. Все результаты представлены в виде значений средней величины с уровнем значимости  $P < 0,05$ .

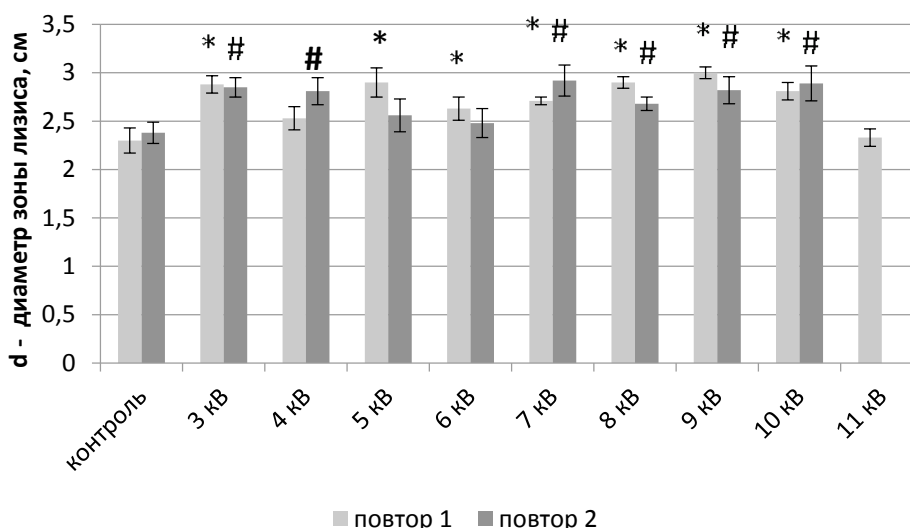
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В опыте с облученным нерастворенным пенициллином мы получили, что средний диаметр зоны лизиса при воздействии активности облученного пенициллина был достоверно выше, чем диаметр зоны лизиса в контрольных чашках активности необлученного пенициллина (рис. 2). Эксперименты повторили два раза с интервалом два месяца.

В экспериментах с облучением раствора пенициллина использовали подобные точки напряжения магнитного поля в условиях действия разного количества импульсов и одновиткового или многовиткового индуктора. При облучении растворенного пенициллина и его воздействии на рост *E. coli* мы получили, наоборот, достоверное снижение антибактериальной активности по сравнению с контролем (рис. 3).

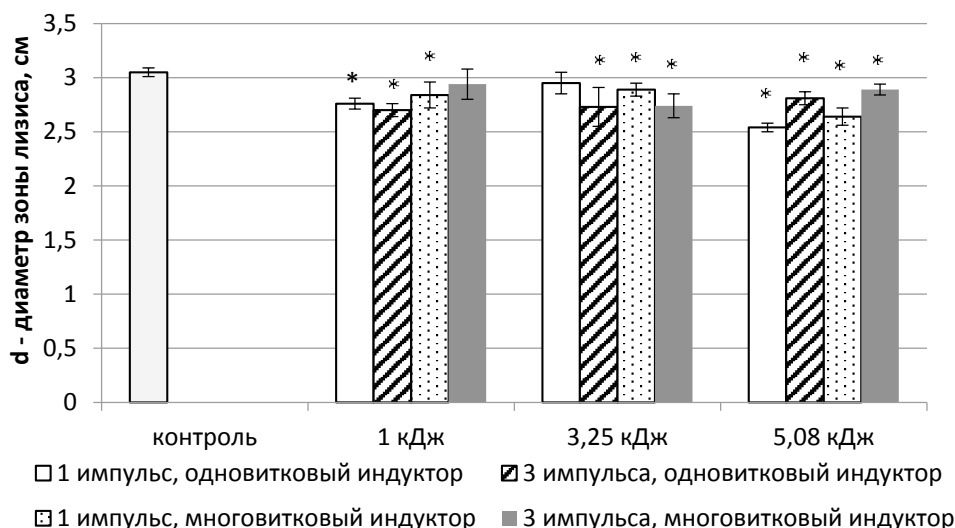
При изучении влияния времени хранения облученного порошкообразного бензилпенициллина на изменение диаметров зон подавления роста *E. coli* было получено, что через три часа хранения средний диаметр зоны лизиса при воздействии активности пенициллина, облученного ИМП с напряжением в диапазоне от 3 до 9 кВ, был достоверно выше на 14-21 %, чем диаметр зоны лизиса в контрольных чашках активности необлученного пенициллина (рис. 4). Через сутки хранения сохранение достоверного увеличения антибактериальной активности бензилпенициллина натриевой соли мы наблюдали только в случае облучения порошка антибиотика ИМП с напряжением 7 и 9 кВ.

Таким образом, облучение магнитным полем высоких энергий порошкообразного бензилпенициллина способно вызвать увеличение его антибактериальной активности, но в случае с облучением растворенного бензилпенициллина магнитным полем с теми же параметрами вызывает снижение диаметра зон лизиса *E. coli*. Данные различия можно объяснить дополнительным влиянием облученной МП воды на молекулу антибиотика.



**Рисунок 2.** Диаметры зон подавления роста *E. coli* при воздействии бензилпенициллина, порошок, которого облучали ИМП с напряжением от 3 кВ до 11 кВ при количестве импульсов 1 с одновитковым индуктором (эксперимент выполнен в двух повторах с периодом 2 месяца).

Примечание: \* - отличия диаметра зоны подавления роста *E. coli* при воздействии бензилпенициллина, облученного ИМП, от контроля при первом повторе эксперимента достоверны с уровнем значимости  $P < 0,05$ ; # - отличия диаметра зоны подавления роста *E. coli* при воздействии бензилпенициллина, облученного ИМП, от контроля при втором повторе эксперимента достоверны с уровнем значимости  $P < 0,05$

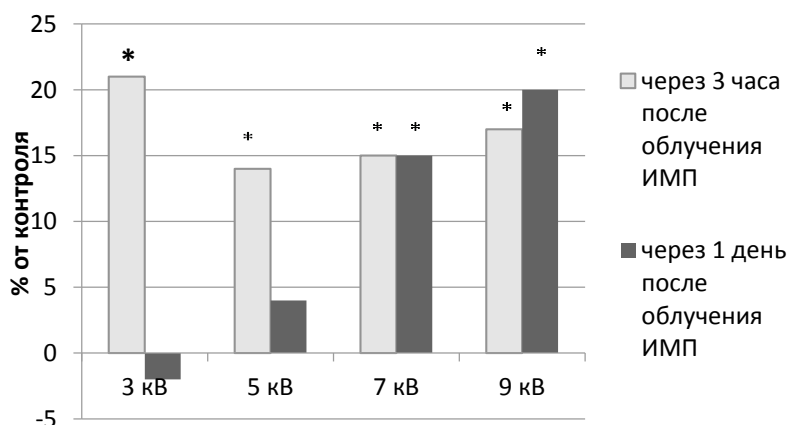


**Рисунок 3.** Диаметры зон подавления роста *E.coli* при воздействии бензилпенициллина натриевой соли, раствор которого облучали ИМП с энергиями 1 кДж, 3,25 кДж, 5,08 кДж при количестве импульсов 1 и 3 с одноимпульсовым или многоимпульсовым индуктором

Примечание: \* - отличия диаметра зоны подавления роста *E. coli* при воздействии бензилпенициллина, облученного ИМП, от контроля достоверны с уровнем значимости  $P < 0,05$

Чтобы разобраться в механизме происходящего, рассмотрим причины антибактериального действия пенициллинов на клетки бактерий.

Возможно, увеличение антибактериальной активности бензилпенициллина, порошок которого облучали ИМП, связано с небольшими конформационными изменениями молекулы антибиотика, что способствует активации его кинетических свойств. Известно, что пенициллины действуют на бактерии, блокируя включения ацетилмурамовых пептидов в строящиеся клеточные стенки, действуя главным образом на мембранно-связанную транспептидазу цитоплазматической мембраны бактерий [7, 8]. Мембран-связанная транспептидаза цитоплазматической мембраны бактерий связывается с терминальной D-аланил-D-аланиновой группировкой мономера, при полимеризации которого образуется новая клеточная оболочка. Пенициллин необратимо ингибирует транспептидазу, что вызывает летальный исход клеток *E. coli*. Наиболее вероятный механизм воздействия пенициллина заключается в том, что он связывается с транспептидазным сайтом и ингибирует его, используя в качестве ацилирующего агента  $\beta$ -лактамный цикл антибиотика [7]. Сравнение молекулярных моделей пенициллина и D-аланил- D-аланина свидетельствуют о том, что пенициллин можно считать антиметаболитом этого дипептида [8]. Поэтому предполагается, что, воздействие ИМП незначительно изменяет конформацию молекулы пенициллина в зависимости от заданных параметров МП. В каких-либо



**Рисунок 4.** Изменения диаметров зон подавления роста *E. coli* относительно контроля при воздействии бензилпенициллина натриевой соли, порошок которого облучали ИМП с напряжением от 3 кВ до 9 кВ при количестве импульсов 1 с одноимпульсовым индуктором при различном времени хранения облученного порошкообразного антибиотика

Примечание: \* - отличия диаметра зоны подавления роста *E. coli* при воздействии бензилпенициллина, облученного ИМП, от контроля достоверны с уровнем значимости  $P < 0,05$

конформационных положениях у молекулы пенициллина повышается сродство к активному центру транспептидазы, и антибактериальная активность увеличивается. В растворе облучению подвергаются не только молекулы пенициллина, но и молекулы воды, что вызывает усиленное воздействие на конформационное состояние пенициллина, способствующее наоборот снижению антибактериальной активности.

Полученные данные способствуют созданию научно-обоснованной модели поведения пенициллина под воздействием ИМП. А проведенные эксперименты позволяют определить направления дальнейших исследований, границы параметров воздействия с целью построения научной модели поведения бензилпенициллина под воздействием ИМП, возможности практического использования результатов в медицине.

В связи с проделанной работой и полученными результатами, можно сделать следующие выводы:

1) Получено достоверное увеличение диаметров зон подавления роста *E. coli* по сравнению с контролем при воздействии бензилпенициллина натриевой соли, порошок, которого облучали ИМП с напряжением от 3 кВ до 11 кВ при количестве импульсов 1 с одновитковым индуктором.

2) Получено достоверное снижение диаметров зон подавления роста *E. coli* по сравнению с контролем при воздействии бензилпенициллина натриевой соли, раствор которого облучали ИМП с энергиями 1 кДж, 3,25 кДж, 5,08 кДж при количестве импульсов 1 и 3 с одновитковым или многовитковым индуктором.

3) При увеличении времени хранения облученного порошка бензилпенициллина натриевой соли до 1 суток возрастание антибактериальной активности антибиотика сохраняется только в условиях его облучения ИМП с напряжением 7 и 9 кВ при количестве импульсов 1 с одновитковым индуктором, при воздействии ИМП с напряжением 3 и 7 кВ диаметры зон подавления роста *E. coli* не отличались от контроля.

#### Список литературы / References:

1. Баран Б.А. Влияние магнитного поля на мицеллообразование и коагуляцию сульфата бария в водных растворах. *Жур. Физ. Химии*, 1999, т. 73, № 11, с. 2089-2090. [Baran B.A. Effect of magnetic field on micelle formation and coagulation of barium sulfate in aqueous solutions. *Zhur. Phys. Chemistry*, 1999, vol. 73, no. 11, pp. 2089-2090. (In Russ.)]

2. Михайлов А.И., Аниколенко В.А. О механизме воздействия магнитного поля на дисперсные водные системы. *ЖТФ*, 1981, т. 51, с. 871. [Mikhailov A.I., Nikolenko V.A. About the mechanism of magnetic field impact on water dispersed systems. *ZH*, 1981, vol. 51, p. 871. (In Russ.)]

3. Молчанов Ю.М., Родин Ю.П., Кисис Э.Р. Воздействие неоднородного постоянного магнитного поля на свойства полимеров. *Механика полимеров*, 1976, № 5, с. 916-918. [Molchanov Yu.M., Rodin Yu.P., Kiss E.R. Effect of non-uniform constant magnetic field on the properties of polymers. *Mechanics of polymers*, 1976, no. 5, pp. 916-918. (In Russ.)]

4. Френкель Р.Ш., Пономарев В.С. Влияние внешнего магнитного поля на цис-транс-изомеризацию полибутадиенового каучука. *ВМС*, 1976, т. 18Б, с. 505-506. [Frankel R.S., Ponomarev V.C. Effect of external magnetic field on CIS-TRANS-isomerization of polybutadiene rubber. *IUD*, 1976, vol. 18B, pp. 505-506. (In Russ.)]

5. Глушников В.А., Карпукхин В.Ф. *Технология магнитно-импульсной обработки материалов*. Самара: Изд. дом «Федоров», 2014, 208 с. [Glushenkov V.A., Karpukhin V.F. *Technology of magnetic-pulse processing of materials*. Samara: Ed. house "Fedorov", 2014, 208 p. (In Russ.)]

6. Беляева И.А., Глушников В.А., Горина А.И., Юсупов Р.Ю., Кострюков Е.Е. Влияние импульсных магнитных полей, возникающих при сварке, на биологическую клетку. *JOM-19*, 2017. [Belyaeva I.A., Glushenkov V.A., Gorin A.I., Yusupov R.Yu., Kostryukov E.E. Effects of pulsed magnetic fields that occur during welding, a biological cell. *JOM-19*, 2017. (In Russ.)]

7. Желдакова Р.А. *Механизмы биосинтеза антибиотиков и их действие на клетки микроорганизмов*. Мн.: БГУ, 2004, 111 с. [Zheldakova R.A. *Mechanisms of antibiotic biosynthesis and their effect on microbial cells*. Meganewton: BSU, 2004, 111 p. (In Russ.)]

8. Альберт А. *Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии*. М.: Медицина, 1989, 432 с. [Albert A. *Selective toxicity. Physico-chemical basis of therapy*. М.: Medicine, 1989, 432 p. (In Russ.)]

#### EFFECT OF A PULSED MAGNETIC FIELD ON THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZYL PENICILLIN SODIUM SALT

Glushenkov V.A., Vasilieva T.I., Belyaeva I.A., Rodenko N.A., Purygin P.P.

Samara National Research University

Moskovskoe shosse, 34, Samara, 443086, Russia; e-mail: vastaty@rambler.ru

**Abstract.** The strengthening of antibacterial action of benzylpenicillin irradiated by a pulsed magnetic field at certain values of energy and the number of pulses was found. The object of the study was the bacteria *Escherichia coli*. The effect of a pulsed magnetic field a single-turn and multi-turn inductor on powdered penicillin, as well as on an antibiotic in solution, was studied. According to reliable increase of the zones of lysis of *E. coli* compared to control was tried about the antibacterial effect.

**Key words:** pulsed magnetic field, *Escherichia coli*, benzylpenicillin.