

ВЛИЯНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ НА АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОБЛУЧЕННЫХ ИМПУЛЬСНЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ

Роденко Н.А., Васильева Т.И., Беляева И.А.

Самарский университет

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

Поступила в редакцию: 15.06.20

Аннотация. В настоящее время проблема по выработыванию устойчивости бактерий к антибиотикам становится все актуальнее. Существуют разные варианты создания новых групп антибиотиков, есть возможность увеличить антибактериальную активность антибиотиков за счет воздействия на них магнитным полем. В работе исследуется влияние микроокружения на активность антибиотика при воздействии импульсным магнитным полем (ИМП) высокой напряженности. Обнаружено увеличение фармакологической активности порошкообразного бензилпенициллина и антибиотика с целлюлозным носителем после облучения импульсным магнитным полем при определенных значениях напряженности, частоты и количества импульсов. Присутствие дополнительного микроокружения может внести изменения в результат воздействия импульсного магнитного поля на молекулы. Например, наличие целлюлозы может изменить движение молекул после воздействия на целлюлозные пленки с веществом импульсных магнитных полей. Такой природный полимер как целлюлоза может применяться в комплексе с лекарственным препаратом. Научная работа является актуальной, потому что в условиях импульсного магнитного поля возможна модификация полимерных материалов лекарственными препаратами для придания этим материалам антимикробной активности. Данный способ позволит значительно расширить возможности использования подобных материалов в медицине.

Ключевые слова: бензилпенициллин, целлюлозный носитель, биологическая активность, импульсное магнитное поле.

Идея метода получения импульсного магнитного поля была заявлена П.Л. Капицей в 1923 году и успешно реализована им в последующей научной деятельности. Мощность магнитных полей в случае воздействия параметрами магнитно-импульсной обработки (МИОМ) составляет на порядки большую величину, а время однократного воздействия до мили - и микросекунды при килогерцовых частотах (рис. 1).

Посвящено много работ по влиянию магнитных полей на химические соединения и лекарственные препараты. Были получены результаты по увеличению антибактериальной активности бензилпенициллина натриевой соли после воздействия импульсным магнитным полем [1,2]. В условиях действия импульсного магнитного поля увеличились сорбционные свойства бактериальной целлюлозной пленки, произошло большее впитывание молекул рутина, возможно из-за усиления движения молекул носителя целлюлозы [3]. Учеными проводились исследования полимеризации винилпирлидона в водных растворах с различной концентрацией мономера, в алифатических спиртах, ароматическом углеводороде и в сложном эфире под воздействием импульсных магнитных полей с максимальным значением магнитной индукции 0,8 Тл и частотой воздействия равной 50 импульсам в секунду. Исследовали влияние магнитного поля на процессы кристаллизации полиэтиленоксида. Наблюдали ускорение процессов кристаллизации и полимеризации в условиях воздействия магнитного поля.

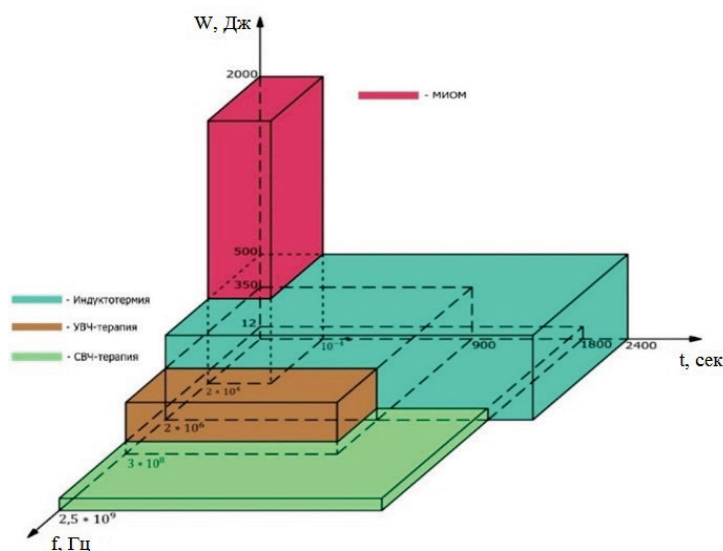


Рисунок 1. Параметры воздействия различных методов

Цель настоящего исследования – изучение влияния импульсного магнитного поля на активность бензилпенициллина с использованием целлюлозного носителя и без него.

В экспериментах использовались: бензилпенициллина натриевая соль (1000000ЕД) и диски бензилпенициллина (10ЕД), которые облучались импульсным магнитным полем с параметрами напряженности от $0,09 \cdot 10^6$ А/м до $0,82 \cdot 10^6$ А/м при количестве импульсов $n=1$, использовался одновитковый индуктор. После облучения ИМП порошкообразную соль бензилпенициллина разводили стерильной водой в 1000 раз.

Оценка антибактериальной активности бензилпенициллина натриевой соли осуществлялась методом диффузии агар [5].

В качестве объекта исследования служила кишечная палочка *Escherichia coli* (*E.coli*). *E.coli* М 17 - штамм кишечной палочки получен из медицинского сертифицированного препарата «Колибактерин», предназначенного для лечения желудочно-кишечных расстройств у людей.

Для определения чувствительности данной бактерии к бензилпенициллину использовали антибактериальные диски. Стандартный диско-диффузионный метод со стерильными разведениями был разработан во второй половине 60-х – начале 70 – х годов XX века и с тех пор не претерпел особых изменений с методической точки зрения [6]. Данный способ может применяться для индивидуальной антибактериальной терапии для лечения конкретной инфекции у пациента, для осуществления наблюдения за распространением антибиотикорезистентности на определенной местности, а также для исследования новых химических соединений на наличие антибактериальной активности [7,8]. Метод включает в себя следующие этапы проведения тестирования:

- 1) приготовление питательных сред,
- 2) приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма),
- 3) инокуляция – введение живых организмов в среды [9],
- 4) наложение дисков на плотную питательную среду,
- 5) инкубация,
- 6) учет и интерпретация результатов, формулировка выводов [10].

Инокуляты *E.coli* готовили внесением 1г сухой культуры в 10 мл жидкой среды, состав которой был следующим: пептон-5 г/л; глюкоза -10г/л; NaCl – 4,68г/л; KCl-1,48 г/л; NH_4Cl -1,08г/л; CaCl_2 -0,44г/л; Трис-6г/л; K_2HPO_4 -2г/л; MgSO_4 -5г/л.

Далее производили облучение ИМП бензилпенициллина натриевой соли или дисков, пропитанных бензилпенициллином. После в стерильных условиях наносили по 0,1 мл инокулята *E. coli* на мясопептонный агар методом распределения по поверхности агаровой среды, раскладывали стерильные диски и наносили дозатором по 10 мкл, раствора разведенного антибиотика или непосредственно облученные диски, пропитанные бензилпенициллином. После производили инкубацию культуры в термостате при 30°C 18 часов.

Полученные в ходе эксперимента результаты были проверены нами на достоверность с помощью критерия Стьюдента [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опыте с облученной порошкообразной солью бензилпенициллина получили, что средний диаметр зоны лизиса при воздействии облученной соли бензилпенициллина выше, чем диаметр зоны лизиса в контрольных чашках необлученной соли бензилпенициллина в соответствии с рисунком 2. Достоверное увеличение зон лизиса *E. coli* было зафиксировано на 21% при воздействии ИМП с напряженностью $0,09 \cdot 10^6$ А/м, на 15% – с напряженностью $0,50 \cdot 10^6$ А/м и на 17% – с напряженностью $0,82 \cdot 10^6$ А/м от контрольного образца. Контрольный образец не подвергался воздействию ИМП.

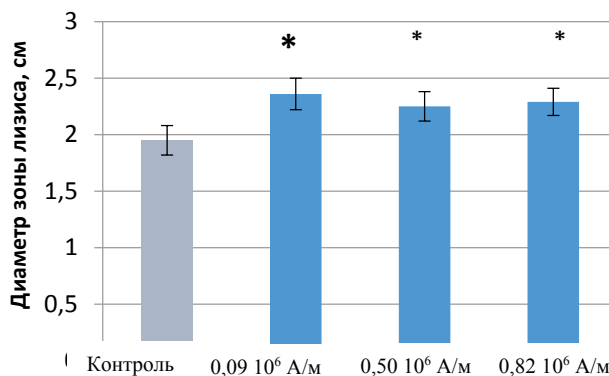


Рисунок 2. Диаметры зоны лизиса *E. coli* бензилпенициллина натриевой соли, порошок которой подвергали воздействию импульсным магнитным полем

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

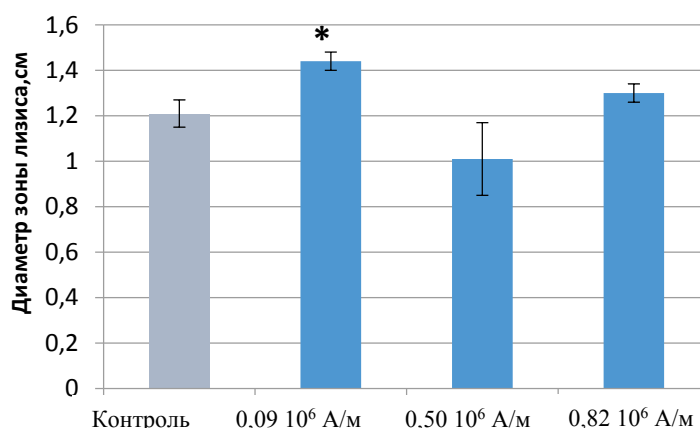


Рисунок 3. Диаметры зоны лизиса *E.coli* бензилпенициллина, бумажные диски с которой подвергали воздействию импульсным магнитным полем

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

При воздействии ИМП на бумажные диски, пропитанные бензилпенициллином было зафиксировано достоверное увеличение зон лизиса на 19% при воздействии ИМП с напряженностью $0,09 \cdot 10^6$ А/м, результаты представлены на рисунке 3. Это свидетельствует о том, что воздействию ИМП подвергается не только молекулы бензилпенициллина, но и молекулы целлюлозы самого диска.

ВЫВОДЫ

1) После облучения порошкообразной натриевой соли бензилпенициллина зафиксировано увеличение зон лизиса *Escherichia coli* на 21% при воздействии импульсного магнитного поля с напряженностью $0,09 \cdot 10^6$ А/м, на 15% – с напряженностью $0,50 \cdot 10^6$ А/м и на 17% – с напряженностью $0,82 \cdot 10^6$ А/м по сравнению с контрольным образцом.

2) После облучения дисков, пропитанных бензилпенициллином показано достоверное увеличение зон лизиса *Escherichia coli* на 19% только при воздействии импульсного магнитного поля с напряженностью $0,09 \cdot 10^6$ А/м по сравнению с контрольным образцом.

Список литературы / References:

1. Васильева Т.И., Беляева И.А., Глушченков В.А., Роденко Н.А. Магнитные эффекты антибактериального действия облученного бензилпенициллина натриевой соли. *Известия Самарского научного центра РАН*, 2018, т. 20, № 5 (2), с. 307-316. [Vasilyeva T.I., Belyaeva I.A., Glushchenkov V.A., Rodenko N.A. Magnetic effects of the antibacterial action of irradiated benzylpenicillin sodium salt. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2018, vol. 20, no. 5 (2), pp. 307-316. (In Russ.)]

2. Глушченков В.А., Васильева Т.И., Пурыгин П.П., Беляева И.А., Роденко Н.А., Мадьярова А.К., Юсупов Р.Ю. Изменение антибактериальной активности бензилпенициллина натриевой соли под воздействием импульсного магнитного поля высокой напряженности. *Биофизика*, 2019, т. 64, № 2, с. 296-306. [Glushchenkov V.A., Vasilyeva T.I., Purygin P.P., Belyaeva I.A., Rodenko N.A., Madyarova A.K., Yusupov R.Yu. Changes in the antibacterial activity of benzylpenicillin sodium salt under the influence of a high-intensity pulsed magnetic field. *Biophysics*, 2019, vol. 64, no. 2, p. 296-306. (In Russ.)]

3. Васильева Т.И., Шарова Т.В., Хренова А.А., Глушченков В.А., Кленова Н.А. Влияние импульсных магнитных полей на сорбционные свойства бактериальных целлюлозных пленок. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2019, т. 4, № 1, с.107-113. [Vasilyeva T.I., Sharova T.V., Khrenova A.A., Glushchenkov V.A., Klenova N.A. Influence of pulsed magnetic fields on the sorption properties of bacterial cellulose films. *Topical issues of biological physics and chemistry*, 2019, vol. 4, no. 1, pp.107-113. (In Russ.)]

4. Иванова О.А., Коротких Н.И., Матвеев Н.Н., Гитлин В.Р. Воздействие радиационных и магнитных полей на процессы гелеобразования и кристаллизации полимеров. *Вестник ВГУ, серия: Физика. Математика*, 2008, № 2, с. 20-29. [Ivanova O.A., Korotkikh N.I., Matveev N.N., Gitlin V.R. The effect of radiation and magnetic fields on the processes of gelation and crystallization of polymers. *VSU Bulletin, series: Physics. Mathematics*, 2008, no. 2, pp. 20-29. (In Russ.)]

5. Кленова Н. А. *Лабораторный практикум по микробиологии: учеб. пособие*. Самара: Самарский университет, 2012, 102 с. [Klenova N.A. *Laboratory workshop on microbiology: textbook. allowance*. Samara: Samara University, 2012, 102 p. (In Russ.)]

6. Мусина, Л. Т. Физиология бактерий: метод. рекомендации для преподавателей и студентов мед. вузов. Казань: КГМУ, 2001, 32 с. [Musina L. T. *Physiology of bacteria: method. recommendations for teachers and students of honey*. Universities, Kazan: KSMU, 2001, 32 p. (In Russ.)]
7. Лабинская, А.С., под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций: учеб. пособие для послевузовского проф. образования врачей. Москва: Бином, 2010, 1151 с. [Labinskaya A.S., ed. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. *Guide to medical microbiology. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections: textbook. manual for postgraduate prof. education of doctors*. Moscow: Binom, 2010, 1151 p. (In Russ.)]
8. Сбойчаков В.Б. Клинические испытания дисков для определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным лекарственным средствам. Санкт-Петербург: Анатолия, 2000, 16 с. [Sboychakov V.B. *Clinical trials of discs to determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs*. St. Petersburg: Anatolia, 2000, 16 p. (In Russ.)]
9. Шуб Г.М., Сумовская А.Е., Зырянов В.В. Автоматизированные методы индикации и индентификации микроорганизмов в экспресс-диагностике инфекций. Клиническая лабораторная диагностика, 2000, № 5, с. 46-48. [Shub G.M., Sumovskaya A.E., Zyryanov V.V. Automated methods of indication and identification of microorganisms in the express diagnosis of infections. *Clinical laboratory diagnostics*, 2000, no. 5, pp. 46-48. (In Russ.)]
10. Шабан Ж.Г. Методы исследования в микробиологии: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2010, 124 с. [Shaban Zh.G. *Research methods in microbiology: textbook. Method. allowance*. Minsk: BSMU, 2010, 124 p. (In Russ.)]
11. Кленова Н.А. Лабораторный практикум по микробиологии: учеб. пособие. Самара: Самарский университет, 2012, 102 с. [Klenova N.A. *Laboratory workshop on microbiology: textbook. allowance*. Samara: Samara University, 2012, 102 p. (In Russ.)]
12. Фролов Ю.П. Математические методы в биологии. ЭВМ и программирование. Теоретические основы и практикум. Самара: Самарский университет, 1997, 205 с. [Frolov Yu.P. *Mathematical Methods in Biology. Computers and programming. Theoretical foundations and workshop*. Samara: Samara University, 1997, 205 p. (In Russ.)]

INFLUENCE OF MICROENVIRONMENT ON THE ACTIVITY OF DRUGS IRRADIATED BY A PULSED MAGNETIC FIELD

Rodenko N.A., Vasilyeva T.I., Belyaeva I.A.

Samara University

st. Moscow highway, 34, Samara, 443086, Russia; e-mail: t.rodenko@mail.ru

Abstract. Currently, the problem of developing the resistance of bacteria to antibiotics is becoming increasingly important. There are different options for creating new groups of antibiotics, it is possible to increase the antibacterial activity of antibiotics by exposing them to a magnetic field. The effect of the microenvironment on the activity of an antibiotic when exposed to high-intensity pulsed magnetic field (PMF) is investigated. An increase in the pharmacological activity of powdered benzylpenicillin and an antibiotic with a cellulose carrier was detected after irradiation with a pulsed magnetic field at certain values of intensity, frequency and number of pulses. The presence of an additional microenvironment can make a difference in the effect of a pulsed magnetic field on molecules. For example, the presence of cellulose can change the movement of molecules after exposure to cellulose films with a substance of pulsed magnetic fields. Such a natural polymer as cellulose can be used in combination with a drug. Scientific work is relevant, because in the conditions of a pulsed magnetic field, it is possible to modify polymer materials with drugs to give these materials antimicrobial activity. This method will significantly expand the possibilities of using such materials in medicine.

Key words: benzylpenicillin, cellulose carrier, biological activity, pulsed magnetic field.