

Проведение корреляционного анализа показывает, что между концентрацией монооксида азота в эритроцитах и – нитритов плазмы существует отрицательная корреляционная связь ($r=-0,71$), ($p<0,05$).

Согласно нашим данным, концентрация монооксида азота в субпопуляции эритроцитов (нормоцитах) при моделировании гипоксии/реоксигенации повышается.

Выводы. Гипоксия/реоксигенации сопровождается конформационными перестройками гемоглобина, изменением сродства гемоглобина к кислороду, что имеет значение для формирования кислородтранспортной функции крови.

Рост внутриклеточной концентрации монооксида азота в условиях гипоксии/реоксигенации обеспечивается за счет нитритов плазмы, что подтверждается отрицательными корреляционными связями между этими параметрами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia / Y. Zhao [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2018. – Vol. 50, № 7. – P. 621-634.
2. Зинчук, В.В. Роль кислородсвязующих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма / В.В. Зинчук, М.В. Борсюк // Успехи физиологических наук. – 1999. – Т. 30, № 3. – С. 38-48.
3. Akulich, N.V. Role of the L-Arginine/NO System in Red Blood Cells at Different Values of Oxygen Partial Pressure / N.V. Akulich, V.V. Zinchuk // J Evol Biochem Phys. – 2022. – Vol. 58, № 2. – P. 548-557.
4. Severinghaus, J.W. Blood gas calculator. / J.W. Severinghaus // Journal of Applied Physiology. – 1966. – Vol. 21, № 3. – P. 1108-1116.

ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* К ЦЕФТАЗИДИМУ И ИМИПЕНЕМУ

^{1,2}Артюх Т.В., ¹Сидорович Е.А., ²Тапальский Д.В.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время наиболее рациональным подходом для сдерживания распространения антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью является поиск или разработка адъювантов антибиотиков. С 1950-го года научное сообщество начало вкладывать средства в реабилитацию существующих антибиотиков посредством «комбинированной терапии» с соединениями способными усиливать или восстанавливать активность существующих антибиотиков в отношении устойчивых штаммов бактерий. Механизмы действия соединений, потенцирующих активность антибиотиков, разнонаправленны и до конца не изучены [4].

Klebsiella pneumoniae – грамотрицательная палочковидная бактерия, которая способна быстро приобретать устойчивость к различным антибактериальным препаратам. Появление *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью представляет собой потенциальный риск для общественного здравоохранения и ставит под угрозу эффективность антибактериальной терапии.

Аскорбиновая кислота участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, выполняет биологические функции кофермента некоторых метаболических процессов, является антиоксидантом. Помимо этого, была выявлена ее способность повышать чувствительность к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* некоторых грамотрицательных патогенов [3]. Однако результаты, полученные с использованием различных методик, не всегда коррелируют между собой.

Цель. Изучить влияние аскорбиновой кислоты на чувствительность *Klebsiella pneumoniae* с различными механизмами резистентности к цефтазидиму и имипенему.

Материалы и методы исследования. Используемые в исследовании бактериальные штаммы (*K. pneumoniae* БК-045; *K. pneumoniae* БК-128) – клинические изоляты с наличием генов β-лактамаз. *K. pneumoniae* БК-045 обладала карбапенемазой серинового типа – OXA-48, *K. pneumoniae* БК-128 обладала металло-β-лактамазой – NDM. Чувствительность бактерий к цефтазидиму и имипенему определялась диско-диффузионным методом. Использовались диски с цефтазидимом и имипенемом (BD Sensi-Disc), агар Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания). Контроль качества исследования проводился в соответствии с целевыми значениями для контрольного штамма *E. coli* ATCC 25922. Влияние аскорбиновой кислоты («Экзон», Беларусь) на рост бактерий и чувствительность к антибиотикам изучалось с использованием комбинации диско-диффузионного метода и метода разведений в агаре. В агар Мюллера-Хинтон (МХА), охлажденный до 45 °С, добавляли аскорбиновую кислоту до получения концентраций 20 мг/л и 200 мг/л. На чашки Петри с МХА, содержащим аскорбиновую кислоту, газом засеивалась однодневная бактериальная культура стандартизованная по МакФарланду до $1,5 \times 10^8$ колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл и наносились диски с антибиотиками. После суточной инкубации при $35 \pm 1^\circ\text{C}$ производился замер диаметра зоны подавления роста *K. pneumoniae* и сравнение результатов трех групп (МХА; МХА с 20 мг/л аскорбиновой кислоты; МХА с 200 мг/л аскорбиновой кислоты). Эксперимент выполнен в 3 повторах. Оценка результатов антибиотикочувствительности производилась в соответствии со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST).

Результаты и обсуждение. Штамм *K. pneumoniae* БК-045, продуцирующий OXA-48, был устойчив к цефтазидиму и имипенему, диаметры зон подавления роста составили 7 мм и 21 мм соответственно. Штамм *K. pneumoniae* БК-128, продуцирующий NDM, также был устойчив к цефтазидиму

и имипенему, диаметры зон подавления роста составили 9 мм и 15 мм соответственно (Таблица).

Таблица – Интерпретация результатов определения чувствительности. Значения диаметров зон подавления роста (мм) *K. pneumoniae*.

Антибиотик	<i>K. pneumoniae</i> БК-045	<i>K. pneumoniae</i> БК-128	Пограничные значения (EUCAST)	
			Ч ≥	Р <
CAZ30 (контроль)	7	9	22	19
IMP10 (контроль)	21	15	22	19

Примечание: «Ч» – чувствительный; «Р» – резистентный; «CAZ» – цефтазидим; «IMP» – имипенем.

Аскорбиновая кислота в исследуемых концентрациях (20 мг/л, 200 мг/л) не оказывала ингибирующего действия на рост *K. pneumoniae*, продуцирующих β-лактамазы (ОХА-48, NDM).

Присутствие аскорбиновой кислоты в концентрации 20 мг/л не влияло на чувствительность исследуемых бактерий к цефтазидиму и имипенему, зона подавления роста не изменилась. Однако при добавлении в питательную среду 200 мг/л аскорбиновой кислоты наблюдалось увеличение чувствительности (увеличение диаметра зоны подавления роста *K. pneumoniae*). Для цефтазидима по отношению к *K. pneumoniae* БК-45 диаметр зоны подавления роста увеличился с 7 мм до 9 мм; по отношению к *K. pneumoniae* БК-128 – с 9 мм до 11 мм. Для имипенема по отношению к *K. pneumoniae* БК-45 диаметр зоны подавления роста увеличился с 20 мм до 22 мм, по отношению к *K. pneumoniae* БК-128 – с 15 мм до 16 мм. Таким образом, выявлено потенцирующее действие аскорбиновой кислоты в комбинации с цефтазидимом и имипенемом в отношении штаммов клебсиелл, имеющих гены β-лактамаз.

Синергический эффект аскорбиновой кислоты с антибиотиками может быть обусловлен ее влиянием на активность определенных метаболических путей, связанных с синтезом белка, что может приводить к повышению проницаемости бактериальной клеточной стенки; нарушению окислительно-восстановительных процессов у бактерий, подавлению генов антибиотикорезистентности. Также повышение активности антибиотиков может быть связано с антиоксидантными свойствами аскорбиновой кислоты или образующимся при её окислении пероксидом водорода [3,2]. Необходимо дальнейшее изучение действия более широкого спектра концентраций аскорбиновой кислоты с использованием метода «шахматной доски» для определения фракционных ингибирующих концентраций [1].

Выводы. Аскорбиновая кислота в концентрации 200 мг/л повышает чувствительность *K. pneumoniae* к цефтазидиму и имипенему. Данные о синергетических эффектах аскорбиновой кислоты в комбинации с цефтазидимом и имипенемом после проведения развернутых исследований можно будет использовать при лечении инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, это позволит повысить чувствительность патогенов, избежать потенциального отрицательного воздействия терапии повышенных доз, а также снизит распространение резистентности к антибактериальным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюх, Т. В. Изучение синергии антибактериальных препаратов с использованием метода «шахматной доски» и анализа «времени уничтожения» / Т. В. Артюх // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 332–342.
2. Ascorbate reacts with singlet oxygen to produce hydrogen peroxide / G.G. Kramarenko [et al.] // Photochem. Photobiol. – 2006. – Vol. 82(6). – P. 1634-1637.
3. Assessment of antibacterial and anti-biofilm effects of vitamin C against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [Electronic resource] / W. M. Abdelraheem [et al.] // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.847449/full>. – Date of access: 15.04.2023.
4. Tyers, M. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century / M. Tyers, G. D. Wright // Nature Reviews Microbiology. – 2019. – Vol. 17. – P. 141-155.

СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ IN VITRO

Байгот Е.С, Цинцевич А.В

УО «Гродненский государственный университет им. Янки Купалы»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Тема свободных радикалов и частиц, содержащих реактивные виды кислорода, продолжает привлекать внимание научного сообщества. Свободные радикалы – это химические соединения с одним или несколькими неспаренными электронами, образующиеся в результате потери или приобретения одного электрона. Неспаренный электрон – это электрон, который занимает только одну орбиталь молекулы или атома. В физиологических условиях реактивность радикалов высока, что приводит к ускорению окислительных процессов, которые разрушают молекулярную основу клеток и вызывают многие патологические состояния. Антиоксиданты - биологически активные вещества, способные связывать неспаренные электроны, играют важную роль в контроле превращения свободных радикалов в организме и оказывают значительное влияние на его состояние, именно