

# ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ 5-НИТРОТИАЗОЛА, ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА, НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

А.М. Буклаха, Т.Н. Соколова

*Гродненский государственный медицинский университет*

Изучение новых синтезированных соединений, проявляющих антибактериальные свойства, является весьма актуальным в связи с все большим нарастанием устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Лечение инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями, затруднено, а иногда и невозможно [4]. Первые случаи резистентности бактерий к антибактериальным средствам были зафиксированы уже в 1945–1965 гг. практически сразу после появления данных средств. С 1990-х гг. XX в. количество резистентных микроорганизмов резко нарастает. Например, метронидазол применяется в медицине более 40 лет, и помимо увеличения резистентности к нему наблюдается так же ряд нежелательных побочных эффектов, в связи с чем предпринимались тщетные попытки разработать средство с аналогичным спектром действия, но без побочных эффектов [6]. Известно, что при терапии метронидазолом у людей регистрируется появление нейтропении, данный факт также подтверждается моделями на мышах, следовательно метронидазол пагубно влияет на иммунную систему [5, 7].

Метод оценки фагоцитарной активности нейтрофилов крови предназначен для комплексной диагностики нарушений неспецифической резистентности организма. В настоящее время известно, что длительная антимикробная терапия может не только вызывать снижение иммунного статуса, но и существенно ухудшать эффективность иммунного ответа, следовательно, снижать или даже сводить на нет эффективность терапии. Поэтому изучение действия на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови человека новых синтезированных соединений 5-нитротиазола, которые, как нами было установлено ранее, обладают антибактериальными свойствами, является весьма актуальным [2].

Первыми клетками крови человека, которые сталкиваются с проникшим в организм микроорганизмом, являются нейтрофилы. Таким образом, они имеют наибольшее значение в противоинфекционном иммунитете, причем главная роль нейтрофилов сводится к уничтожению внеклеточных микробов [3]. Фагоцитоз является фундаментальной составляющей иммунной защиты организма. Недостаток фагоцитарных функций существенным образом ослабляет всю систему защитных механизмов, что обусловлено филогенетической древностью данного защитного приспособления, на основе которого эволюционно сформировалась вся иммунная система. Возможно, по той же причине, нарушение фагоцитарной активности лейкоцитов происходит раньше других функциональных сдвигов при действии на организм неблагоприятных факторов, особенно эволюционно ему чуждых. В связи с чем можно утверждать, что оценка фагоцитарной активности нейтрофилов крови (основного звена фагоцитарной системы организма) является ценным диагностическим критерием [1].

**Цель работы** — изучение влияния новых соединений 5-нитротиазола, проявляющих антибактериальные свойства, на активность нейтрофилов.

В исследовании были изучены новые производные 5-нитротиазола: производное, соединяющее в своем составе 2-нитро-5-аминотиазоловый компонент и бензолсульфониламид, а также соединение 2-нитро-5-

аминотиазола и себациновой кислоты в концентрациях 512–64 мкг/мл. Для сравнения использовали Метронидазол фирмы ФАРМЛЭНД по причине сходства химической структуры данного средства и исследуемых соединений.

**Материал и методы.** Влияние новых соединений 5-нитротиазола на активность нейтрофилов устанавливали путем подсчета фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ). Определение фагоцитарной активности нейтрофилов *in vitro* проводилось в гепаринизированной венозной крови условно здоровых людей. В качестве объекта фагоцитоза использовали культуру *S. aureus* с титром 1,5 млрд микр. тел в 1 мл физиологического раствора. В лунки иммунологического планшета вносили в равных объемах (50 мкл) цельную кровь и суспензии *S. aureus*, добавляли исследуемые концентрации соединений в объеме 50 мкл. Планшет инкубировали в течение 1 ч в термостате при 37°C, затем готовили мазки, фиксировали, окрашивали и проводили количественный учет реакции на 100 клеток.

В результате исследований было установлено, что производное 5-нитротиазола с бензолсульфонамидом в концентрации 512 мкг/мл не оказывало действия на изменение ФЧ, данный показатель составил  $9,3 \pm 0,33$  и  $14,0 \pm 0,37$  для метронидазола, контроль —  $9,3 \pm 0,42$ . В концентрации 256 мкг/мл данный показатель составил  $9,8 \pm 0,31$  и  $12,8 \pm 0,60$  для метронидазола соответственно. В концентрации 125 мкг/мл для метронидазола данные составили  $12,17 \pm 0,48$  и производного 5-нитротиазола —  $9,6 \pm 0,24$ . В концентрации 65 мкг/мл для метронидазола данные составили  $9,3 \pm 0,33$  и производного 5-нитротиазола —  $9,0 \pm 0,32$ . ФИ достоверно повышался относительно контроля при действии как метронидазола, так и исследуемого соединения во всех исследуемых концентрациях, однако в присутствии соединения 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом его повышение было достоверно больше, чем в присутствии метронидазола. Данный показатель составил в концентрации 512 мкг/мл  $90,8 \pm 0,60$  для соединения 5-нитротиазола и  $89,3 \pm 1,31$  — для метронидазола, контроль —  $77,2 \pm 1,82$ . В концентрации 250 мкг/мл —  $92,7 \pm 0,84$  и  $90,0 \pm 1,57$ , в концентрации 125 мкг/мл —  $91,2 \pm 0,86$  и  $88,3 \pm 0,80$ , в концентрации 65 мкг/мл —  $89,4 \pm 1,21$  и  $90,8 \pm 0,60$  соответственно. Производное 5-нитротиазола с себациновой кислотой увеличивало ФИ в концентрациях от 512 до 128 мкг/мл. ФИ составил  $87,5 \pm 0,76$  в концентрации 512 мкг/мл,  $92,17 \pm 0,54$  — в концентрации 256 мкг/мл,  $87,17 \pm 1,05$  — в концентрации 128 мкг/мл. ФЧ по сравнению с контролем оставалось неизменным, данный показатель составил  $9,3 \pm 0,42$ , но снижалось по сравнению с метронидазолом. Показатели ФЧ метронидазола и исследуемого соединения составили:  $14,0 \pm 0,37$  и  $8,8 \pm 0,31$  в концентрации 512 мкг/мл,  $12,8 \pm 0,60$  и  $10,2 \pm 0,54$  — в концентрации 256 мкг/мл,  $12,17 \pm 0,48$  и  $8,8 \pm 0,48$  — в концентрации 128 мкг/мл, в концентрации 64 мкг/мл данный показатель не изменялся.

Таким образом, соединение 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом в сравнении с метронидазолом оказывает схожее действие на ФЧ, однако в присутствии соединения 5-нитротиазола с бензолсульфаниламидом повышение ФИ было достоверно выше, чем в присутствии метронидазола. Соединение 5-нитротиазола с себациновой кислотой увеличивает ФИ в концентрациях от 512 до 128 мкг/мл и не изменяет ФЧ по сравнению с контролем, но снижает ФЧ по сравнению с метронидазолом. Данные факты свидетельствуют о том, что изучаемые соединения 5-нитротиазола не оказывают подавляющего действия на фагоцитарное звено системы иммунитета. Полученные результаты вносят существенный вклад в изучение действия новых соединений 5-нитротиазола, обладающих антибактериальными свойствами, на один из основных факторов естественной резистентности — фагоцитоз, исход которого во многом определяет развитие специфических иммунологических реакций организма, поэтому оценка фагоцитарного звена системы иммунитета является неотъемлемым элементом оценки иммунного статуса.

## EFFECT OF NEW DERIVATIVES OF 5-NITROTHIAZOLE WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES ON THE ACTIVITY OF HUMAN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES *IN VITRO*

*A.M. Buklaha, T.N. Sakalova*

New antibiotic are of great importance for curing serious infections because a large number of organism mutations make them resistant to the remedy used. Most antibiotics alter the immune respons and all investigational new drugs should be evaluated for their potential to produce immunomodulating effect. That is why it's a matter of concern to study phagocytic activity of new synthesized derivatives of 5-nitrothiazole *in vitro*. The results of the research showed that derivatives of 5-nitrothiazole with antimicrobial properties in comparison with metronidazole didn't induce immunosuppression effect *in vitro*. That is why it is promising to do a further research of this substance for getting a new antibiotic.

### Литература

1. Метод комплексной оценки фагоцитарной активности нейтрофилов крови: инструкция по применению / А.М. Горчаков [и др.]; НИИ экологической и профессиональной патологии. — Минск, 2003. — 15 с.
2. Манидова, А.М. Изучение чувствительности микроорганизмов к синтезированным антимикробным препаратам / А.М. Манидова, А.О. Бобко, Т.Н. Соколова // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. Д.А. Маслакова. — Гродно, 2012. — С. 272–273.

3. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
4. Coates, A.R.M. Альтернативный подход к разработке антибиотиков / A.R.M. Coates, Y. Hu // Провизор. — 2008. — № 6. — С. 54–57.
5. Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes / M. Fararjeh [et al.] // Int. Immunopharmacol. — 2008. — Vol. 8. — P. 341–350.
6. Raether, W. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity / W. Raether, H. Hanel // Parasitol. Res. — 2003. — Vol. 90. — P. 19–39.
7. Metronidazole and the immune system / L. Shakir [et al.] // Pharmazie. — 2011. — Vol. 66. — P. 393–398.