

УДК 615.33:619:636.4:636.5 034

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ В ОТНОШЕНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЖИВОТНЫХ

Юрин Д.В. – к. в. н., старший научный сотрудник, Балбуцкая А.А. – к. б. н., ведущий научный сотрудник, Скворцов В.Н. – д. в. н., директор, Присный А.А. – д. б. н., ведущий научный сотрудник Белгородский филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

Ключевые слова: фторхинолоны, антимикробная активность, чувствительность; устойчивость, минимальная подавляющая концентрация, лечебная эффективность. **Key words:** fluoroquinolones, the antimicrobial activity, sensitivity, resistance, minimal suppressive concentration, medical effectiveness.

РЕФЕРАТ

За период 2007-2018 гг. в Белгородском филиале ФГБНУ ВИЭВ выделены и идентифицированы 290 штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях установлена минимальная подавляющая концентрация различных фторхинолонов в отношении выделенных возбудителей. В эксперименте использованы антимикробные препараты группы фторхинолонов: энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин. Наибольшую чувствительность к фторхинолонам имеют грамотрицательные микроорганизмы. Минимальные подавляющие концентрации исследованных препаратов в отношении изолятов сальмонелл (*Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium* и *Salmonella dublin*) находились в пределах 0,001-0,5 мкг/мл. Для *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* минимальная подавляющая концентрация составляла 0,01-0,5 мкг/мл. Фторхинолоны проявили высокую антимикробную активность в отношении штаммов *Pasteurella multocida* (0,004-0,0118 мкг/мл). Высокочувствительными к фторхинолонам были и некоторые грамположительные микроорганизмы. Для стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius* и *Staphylococcus xylosus*) минимальная подавляющая концентрация исследованных препаратов равнялась 0,01-0,5 мкг/мл, а для культур *Streptococcus spp.* – 0,001-0,5 мкг/мл. Развитие культур *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus pleuropneumoniae* и *Mycoplasma hyorhinis* фторхинолоны задерживали в концентрациях 0,005-0,15, 0,06-0,62, 0,15-0,5 и 0,08-0,5 мкг/мл соответственно. Несколько менее чувствительны к фторхинолонам были штаммы *Enterococcus faecalis* (0,25-2 мкг/мл), *Listeria monocytogenes* и *Morganella morganii* (0,1-0,5 мкг/мл). Энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин проявляют высокую антимикробную активность в отношении сальмонелл, пастерелл, эшерихий, псевдомонад, стрептококков, стафилококков, возбудителя рожи свиней, а так же возбудителей кампилобактериоза, гемофилеза и микоплазмоза. Полученные значения минимальной подавляющей концентрации исследованных препаратов можно использовать при разработке научно обоснованных схем лечения соответствующих инфекционных заболеваний с помощью фторхинолонов.

ВВЕДЕНИЕ

В качестве этиотропных средств при лечении инфекционных заболеваний животных бактериальной этиологии используется большое количество химиотерапевтических препаратов. В силу ряда особенностей одно из ведущих мест среди них занимают соединения, основанные на хинолоновой структуре. Препараты группы хинолонов известны давно, и к настоящему времени имеют условное разделение на 4 поколения. С начала 80-х годов в медицине, а затем и в ветеринарии стали использоваться фторированные хинолоны, получившие в дальнейшем наименование фторхинолоны, или хинолоны II поколения. Позднее в медицинской практике стали использовать и другие препараты, зачастую созданные для лечения инфекционной патологии определенных систем органов (препараты III и IV поколения) [4]. Однако в ветеринарии последние не получили широкого распространения, в том числе и по причине того, что они являются препаратами резерва в медицине.

Механизм антимикробного действия у фторхинолонов отличается от такового у других химиопрепаратов в силу направленности на специфический фермент бактериальной клетки из группы топоизомераз—ДНК-гиразу. Препараты этой группы обладают широким спектром антимикробного действия [4], в том числе против бактерий, устойчивых к другим антибактериальным средствам, обладают малой токсичностью [2, 9], а так же способны создавать и поддерживать в организме животного бактерицидные концентрации в течение длительного времени [7].

Ключевым критерием выбора антимикробных препаратов для лечения инфекционных болезней является высокая чувствительность к ним этиологически значимых возбудителей. Проведенные нами ранее исследования [5,6,8] показали высокую чувствительность сальмонелл, эшерихий, стафилококков и других возбудителей к некоторым фторхинолонам, при этом количество резистентных культур было минимальным. Однако, данные

о чувствительности возбудителей, полученные диско-диффузионным методом, позволяют судить лишь о качественной характеристике антимикробного спектра лекарственного средства, тогда как для определения оптимальных терапевтических доз и эффективного лечения необходимо установление минимальной подавляющей концентрации препаратов. С этой целью нами проведена серия опытов по определению минимальной подавляющей концентрации (МПК) ряда наиболее применяемых в ветеринарии фторхинолонов в отношении выделенных микроорганизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Белгородском филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ в период с 2007 по 2018 гг. Микроорганизмы были выделены из органов и тканей павших и вынужденно убитых животных с использованием методов, принятых в бактериологии [1]. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 [3]. МПК фторхинолонов для возбудителей определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде и с использованием Hi Comb Strip – теста (Hi Media Laboratories Pvt. Limited, Индия). Определяли МПК энрофлоксацина, цiproфлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина. В опытах были исследованы следующие изоляты микроорганизмов: 11 – *Pseudomonas aeruginosa*, 18 – *Salmonella enteritidis*, 19 – *Salmonella choleraesuis*, 10 – *Salmonella dublin*, 116 – *Escherichia coli*, 14 – *Staphylococcus aureus*, 18 – *Staphylococcus hyicus*, 8 – *Staphylococcus intermedius*, 10 – *Staphylococcus xylosus*, 14 – *Streptococcus* spp., 3 – *Erysipelotrix rhusiopathiae*, 19 – *Enterococcus faecalis*, 5 – *Listeria monocytogenes*, 7 – *Morganella morganii*, 4 – *Campylobacter coli*, 4 – *Campylobacter jejuni*, 3 – *Haemophilus pleuropneumoniae*, 3 – *Mycoplasma hyorhinis*, 6 – *Pasteurella multocida*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ чувствительности выделенной патогенной микрофлоры к фторхиноло-

Таблица 1

Минимальные подавляющие концентрации фторхинолонов в отношении микроорганизмов, выделенных от животных

Микроорганизмы	МПК препаратов, мкг/мл			
	Энрофлоксацин	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,01-0,15	0,01-0,1	0,01-0,1	0,08-0,15
<i>Salmonella enteritidis</i>	0,04-0,1	0,01-0,25	0,1-0,5	0,15-0,5
<i>Salmonella choleraesuis</i>	0,05-0,094	0,008-0,01	0,001-0,1	0,01-0,45
<i>Salmonella typhimurium</i>	0,015-0,07	0,008-0,015	0,015-0,07	0,01-0,15
<i>Salmonella dublin</i>	0,015-0,08	0,004-0,008	0,005-0,01	0,08-0,15
<i>Escherichia coli</i>	0,05-0,12	0,01-0,25	0,1-0,5	0,08-0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,094-0,75	0,01-0,1	0,1-0,5	0,01-0,1
<i>Staphylococcus hyicus</i>	0,01-0,15	0,01-0,1	0,1-0,5	0,01-0,1
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0,012-0,1	0,01-0,1	0,1-0,5	0,1-0,31
<i>Staphylococcus xylosus</i>	0,15-0,45	0,1-0,5	0,1-0,5	0,15-0,5
<i>Streptococcus spp.</i>	0,15-0,39	0,01-0,15	0,31-0,5	0,1-0,2
<i>Erysipelotrix rhusiopathiae</i>	0,005-0,01	0,008-0,01	0,02-0,15	0,01-0,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25-1	0,5-1	0,1-0,5	1-2
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,1-0,25	0,12-0,25	0,31-0,5	0,25-0,5
<i>Morganella morganii</i>	0,1-0,31	0,15-0,5	0,1-0,5	0,31-0,5
<i>Campylobacter coli</i>	0,12-0,25	0,15-0,25	0,31-0,62	0,12-0,25
<i>Campylobacter jejuni</i>	0,06-0,12	0,08-0,25	0,25-0,62	0,1-0,25
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	0,25-0,5	0,15-0,5	0,31-0,5	0,25-0,5
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,08-0,1	0,1-0,5	0,5-2	0,15-0,5
<i>Pasteurella multocida</i>	0,008-0,0118	0,004-0,008	0,01-0,08	0,008-0,016

нам показывает их высокую антимикробную активность. Как видно из полученных данных (таблица 1) традиционно высокую чувствительность к фторхинолонам проявили грамотрицательные микро-

организмы. Так, МПК всех препаратов в отношении сальмонелл находилась в пределах 0,001-0,5 мкг/мл. Чувствительность эшерихий и псевдомонад к фторхинолонам была так же высокой (МПК 0,01-0,5 мкг).

Одними из самых чувствительных к фторхинолоновым препаратам в нашем опыте был возбудитель пастереллеза. МПК препаратов для штаммов *Pasteurella multocida* находилась в пределах от 0,004 до 0,0118 мкг/мл. Высокая активность фторхинолонов наблюдалась и в отношении грамположительных микроорганизмов. Так, в концентрациях 0,001-0,5 мкг/мл препараты задерживали рост и развитие стрептококков. При этом МПК соединений для стафилококков колебалась в пределах 0,01-0,5 мкг/мл.

При определении МПК фторхинолонов в отношении возбудителя рожи свиней нами установлено, что чувствительность выделенных штаммов *Erysipelotrix rhusiopathiae* колебалась в пределах 0,005-0,15 мкг/мл. Это свидетельствует о возможности применения фторхинолонов при данном заболевании. Аналогичные результаты были получены при определении чувствительности возбудителей кампилобактериозов, гемофиллеза и микоплазмоза. МПК препаратов составляла соответственно 0,06-0,62, 0,15-0,5 и 0,08-0,5 мкг/мл.

Фторхинолоны задерживали развитие *Listeria monocytogenes* и *Morganella morganii* в концентрациях 0,1-0,5 мкг/мл. Менее чувствительны к фторхинолонам были энтерококки. МПК препаратов в данном опыте находилась в пределах 0,25-2 мкг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин проявляют высокую антимикробную активность в отношении сальмонелл, пастерелл, эшерихий, псевдомонад, стрептококков и стафилококков, возбудителя рожи свиней, а так же возбудителей кампилобактериоза, гемофиллеза и микоплазмоза. Полученные значения МПК исследованных препаратов можно использовать при разработке научно-обоснованных схем лечения соответствующих инфекционных заболеваний с помощью фторхинолонов.

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FLUOROQUINOLONES CONCERNING THE MICROORGANISMS ALLOCATED FROM ANIMALS.

Yurin D.V. – C.V.Sc., senior researcher, Balbutskaya A.A. – C. B.Sc., leading researcher, Skvortsov V.N. – D.V.Sc., Head of Department, Prisnyi A.A. – D. B.Sc., leading researcher Belgorod department of FGBNU FNC VIEV RAN

ABSTRACT

Two hundred ninety strains of Gram-positive and Gram-negative microorganisms are allocated and identified during 2007-2018 in the Belgorod department of FGBNU FNC VIEV RAN. The minimal suppressive concentration of various fluoroquinolones concerning the allocated activators is established in researches. The fluoroquinolones: enrofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin are used in an experiment. Gram-negative microorganisms have the greatest sensitivity to fluoroquinolones. The minimal suppressive concentration of the studied drugs concerning isolates of salmonellas (*Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium* and *Salmonella dublin*) was in 0,001-0,5 mkg/ml. The minimal suppressive concentration for *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* was in 0,01-0,5 mkg/ml. The fluoroquinolones have high antimicrobial activity concerning strains of *Pasteurella multocida* (0,004-0,0118 mkg/ml). Some Gram-positive microorganisms were highly sensitive to fluoroquinolones. The minimal suppressive concentration of the studied medicines is 0,01-0,5 mkg/ml for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus xylosus*, and 0,001-0,5 mkg/ml for *Streptococcus* spp. The fluoroquinolones detained growth of *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus pleuropneumoniae* and *Mycoplasma hyorhinis* in concentration of 0,005-0,15, 0,06-0,62, 0,15-0,5 and 0,08-0,5 mkg/ml respectively. Strains of *Enterococcus faecalis* (0,25-2 mkg/ml), *Listeria monocytogenes* and *Morganella morganii* (0,1-0,5 mkg/ml) were a little less sensitive to fluoroquinolones. Enrofloxacin, ciprofloxacin, norflox-

acin and ofloxacin have high antimicrobial activity concerning salmonellas, pasterellas, escherichias, pseudomonads, streptococci and staphilococci, the activator of an erysipelas of pigs, and also causative agents of campylobacteriosis, a gemofilez and mycoplasmosis. The minimal suppressive concentration values of the studied drugs can be used when developing scientifically based schemes of treatment of the infectious diseases by means of fluoroquinolones.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Антонов, Б.И. Лабораторные исследования в ветеринарии: справочник / Сост., Б.И. Антонов В.В. Борисова, П.М. Волкова, Л.П. Каменева, Л.В. Кошеленко, Г.А. Михальский, В.В. Поповцев, Л.И. Прянишникова, В.Е. Храпова; под ред. Антонова Б.И. – М.: Агропромиздат, 1986. – 352 с.
2. Заикина, Е.Н. Острая токсичность лекарственной формы на основе ципрофлоксацина для цыплят / Е.Н. Заикина, В.Н. Скворцов // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии. Мат. 3-го Межд. конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – СПб., 2014. – С. 102-103.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 сост. Семина Н.А., Сидоренко С.В. [и др.]. – М. 2004. – 54 с.
4. Падейская, Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике / Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев. – М.: ЛОГАТА, 1998 – 352 с.
5. Скворцов, В.Н. Антимикробная активность офлоксацина в отношении микроорганизмов, выделенных от больных животных / В.Н. Скворцов, Н.А. Сафонова, А.А. Балбуцкая, В.В. Маханев, А.В. Войтенко // Ветеринарная патология. – 2011. – №3 (37). – С. 98-101.
6. Скворцов, В.Н. Антимикробная активность ципрофлоксацина в отношении микроорганизмов, выделенных от различных видов животных / В.Н. Скворцов, Д.В. Юрин, А.А. Балбуцкая, Н.А. Сафонова // Международный вестник ветеринарии. – 2012. – №2. – С. 40-43.
7. Скворцов, В.Н. Фармакокинетика ципрофлоксацина в организме свиней после однократного перорального введения / В.Н. Скворцов, Д.В. Юрин // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2012. – Т. 33, № 1-1. – С. 98-99.
8. Скворцов, В.Н. Антимикробная активность, терапевтическая и профилактическая эффективность ципрофлоксацина при экспериментальном колибактериозе лабораторных животных / В.Н. Скворцов, Д.В. Юрин, Е.Н. Заикина // Ветеринарная патология. – 2013. – №2 (44). – С. 65-68.
9. Юрин, Д.В., Белимова С.С., Моисеева А.А. Острая токсичность лекарственной формы антимикробного препарата на основе ципрофлоксацина для лабораторных животных / Д.В. Юрин, С.С. Белимова, А.А. Моисеева // Органическое сельское хозяйство: проблемы и перспективы: Материалы XXII международной научно-производственной конференции. Том 1. – Майский: БелГАУ, 2018. – С. 297-299.