

приму, фторхинолонам и тетрациклинам (рис. 1А) и чувствительность КОС к фторхинолонам (рис. 1Б).

Данные результаты свидетельствуют о том, что повышение чувствительности к антибиотикам происходит под влиянием сурфактантов или H_2O_2 , но не молочной кислоты.

Описанные выше результаты, полученные с использованием клинических изолятов лактобацилл, обнадеживают в отношении возможностей повышения эффективности антибиотикотерапии. Однако в реальной клинической практике допустимо использование только хорошо изученных и одобренных к применению пробиотических препаратов. Кроме того, для использования пробиотика не только после антибиотикотерапии, но и непосредственно во время неё, необходимо, чтобы сам пробиотический штамм обладал устойчивостью к большинству антибиотиков. Это позволит пробиотической культуре, сохраняя жизнеспособность, продуцировать метаболиты, необходимые для потенцирования действия антибиотиков. Учитывая выше изложенное, для оценки влияния нативных метаболитов пробиотических штаммов на антибиотикорезистентность мы посчитали возможным [20] использовать культуру Lcr35, выделенную из препарата лактожиналь.

Культуральная жидкость не продуцирующего перексид водорода пробиотического штамма LCR35, содержащая $0,8 \pm 0,01$ мг/мл сурфактантов и $1,9 \pm 0,12$ мМ молочной кислоты, повышала чувствительность к антибиотикам всех тест-штаммов. Наиболее выраженное влияние было зафиксировано в отношении грамвариабельной *Gardnerella vaginalis* (снижение МИК в среднем на 37% (рис. 2В)), несколько меньше (рис. 2А и 2Б) в отношении грамотрицательных *E. coli* и *Klebsiella spp.* – в среднем на 25%. Чувствительность к антибиотикам грамположительных *S. aureus*, β -гемолитических стрептококков и КОС под влиянием метаболитов LCR35 повышалась в среднем на 18%. Несмотря на то, что содержание сурфактантов в культуральной жидкости штамма Lcr35 было ниже, чем у исследованных клинических штаммов, эффект пробиотика был сопоставим и в половине случаев даже превосходил последние (рис. 1, 2).

Обсуждение

Лактобациллы являются доминирующими представителями нормальной микрофлоры влагалища, обеспечивающими защиту половых органов от колонизации патогенами [21]. Это становится возможным за счет продукции широкого спектра антимикробных веществ, таких как перексид водорода, молочная кислота, бактериоцины и др. [12, 22]. Кроме того, помимо прямой защиты биотопы, лактобациллы обладают свойством повышать эффективность антимикробного действия факторов естественной резистентности [12] и, как было показано в настоящем исследовании, антибиотиков. Это позволяет рассматривать метаболиты лактобацилл в качестве «ассистентов антибиотиков». Удалось выяснить, что этот феномен обусловлен

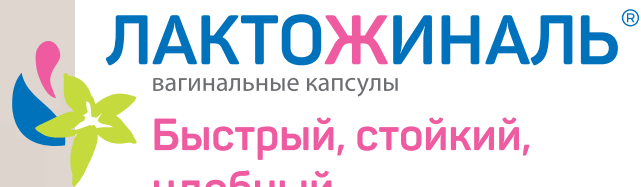
в основном продукцией пероксида водорода и сурфактантов. Вероятно, это связано с похожими механизмами действия этих веществ. Известно, что эффект антибиотиков опосредован оксидативным стрессом [23–25], а дополнительное смещение баланса про- и антиоксидантов в клетках патогенов под влиянием пероксида водорода и сурфактантов облегчает действие антимикробных веществ [26]. Лактат сам по себе заметно не усиливал чувствительность бактерий к антибиотикам, но его комбинация с сурфактантами, как было показано на примере пробиотического штамма LCR35, значительно повышала эффективность антибиотиков. Следует иметь в виду, что концентрация молочной кислоты, используемая в нашем исследовании, ниже, чем в вагинальной жидкости здоровых женщин, поэтому в дальнейшем необходимо изучить влияние более высоких концентраций лактата. Кроме того, молочная кислота может влиять на эффективность антибиотиков опосредованно, например, за счет инактивации бактериальных аминов [27], обеспечивающих резистентность микроорганизмов к антибиотикам в условиях бактериального вагиноза. Можно предположить, что в этом случае, применение пробиотической культуры LCR35 может повышать чувствительность к антибиотикам как прямо, за счет сурфактантов, так и опосредованно за счет нейтрализации аминов молочной кислотой. С учетом того, что препарат лактожиналь помимо клеток лактобацилл LCR35 уже содержит их лиофилизированные метаболиты, которые, как мы показали, могут служить в качестве «ассистентов антибиотиков», его применение должно быть особенно эффективным. Однако для доказательства этого необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении конкретных инфекций и антибиотиков.

Заключение

Проведенное исследование обнаружило феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами нормальной микрофлоры влагалища и пробиотического штамма LCR35. Это заставляет задуматься о том, что для повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний необходимо учитывать состояние нормальной микрофлоры половых органов на момент применения антибиотиков, при необходимости восполняя ее дефицит антибиотикорезистентными пробиотическими штаммами, способными к продукции «ассистентов антибиотиков».

Литература/References

1. Women and health: today's evidence, tomorrow's agenda. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44168/1/9789241563857_eng.pdf
2. Додова Е.Г., Аполухина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. Акушерство и гинекология. 2015; 6: 129–35. [Kurchakova T.A., Veresova A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Current approaches to treating papillomavirus infection. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (6): 129–35. (in Russian)]



ЛАКТОЖИНАЛЬ®

вагинальные капсулы

**Быстрый, стойкий,
удобный**

ЛАКТОЖИНАЛЬ®
быстро восстанавливает
интимную микрофлору
и устраняет выделения

ЛАКТОЖИНАЛЬ®:

- **Быстрое** восстановление pH влагалища, начиная с первых суток терапии¹
- Нормализация микрофлоры влагалища за счет лактобактерий²
- **Стойкий** лечебный эффект и профилактика рецидивов бактериального вагиноза³
- **Удобный** в применении: не требуется специальных условий хранения²



1. Савичева А. М., Рыбина Е. В. «Акушерство и гинекология» 2014, №7.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Лактожиналь®.
3. Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога, №4, 2014, стр. 87–94.

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва,
ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67;
факс: (495) 980 10 68.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

реклама

ЛАКТОЖИНАЛЬ® 2016.01.04

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

3. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 2004; 10(12, Suppl.): S122-9.
4. Bancroft E.A. Antimicrobial resistance: it's not just for hospitals. *JAMA.* 2007; 298(15):1803-4.
5. Roca I., Akova M., Baquero F., Carlet J., Cavaleri M., Coenen S. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22-9.
6. Worthington R.J., Melander C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. *Trends Biotechnol.* 2013; 31(3):177-84.
7. Viens A.M., Littmann J. Is Antimicrobial resistance a slowly emerging disaster? *Public Health Ethics.* 2015; 8(3): 255-65.
8. Mandal S.M., Roy A., Ghosh A.K., Hazra T.K., Basak A., Franco O.L. Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 105.
9. Mishra R.K., Segal E., Lipovsky A., Natan M., Banin E., Gedanken A. New life for an old antibiotic. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015; 7(13): 7324-33.
10. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 27799.
11. Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C., Secara D., Cirstoiu M. Probiotics - a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J. Med. Life.* 2013; 6(4): 434-6.
12. Sgibnev A., Kremleva E. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(10): e22913.
13. Aldunate M., Srbinoyski D., Hearps A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol.* 2015; 6: 164.
14. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80074.
15. Sambanthamoorthy K., Feng X., Patel R., Patel S., Paranjayana C. Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiology.* 2014; 14: 197.
16. Shokouhfar M., Kermanshahi R.K., Shahandashti R.V., Feizabadi M.M., Teimourian S. The inhibitory effect of a *Lactobacillus acidophilus* derived biosurfactant on biofilm producer *Serratia marcescens*. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015; 18(10): 1001-7.
17. Whitman W.B., Goodfellow M., Kämpfer P., Busse H.-J., Trujillo M.E., Ludwig W. *Bergey's manual of systematic bacteriology.* 2nd ed. vol. 5(Pt A and B). New York: Springer-Verlag; 2012.
18. Willumsen P.A., Karlson U. Screening of bacteria, isolated from PAH-contaminated soils, for production of biosurfactants and bioemulsifiers. *Biodegradation.* 1997; 7(5): 415-23.
19. CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. 10th ed. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
20. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование in vitro роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология.* 2014; 7: 79-83. [Savicheva A.M., Rybina E.V. In vitro study of the growth, reproduction, antibiotic resistance, and competitive relationships of a *Lactobacillus casei rhamnosus* strain. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2014; (7): 79-83. (in Russian)]
21. Borges S., Silva J., Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289(3): 479-89.
22. Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *Int. J. Probiotics Prebiotics.* 2008; 3(4): 219-30.
23. Albesa I., Becerra M.C., Batán P.C., Pérez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 317(2): 605-9.
24. Dwyer D.J., Belenky P.A., Yang J.H., MacDonald I.C., Martell J.D., Takahashi N. et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(20): E2100-9.
25. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B., Lawrence C.A., Collins J.J. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell.* 2007; 130(5): 797-810.
26. Grant S.S., Hung D.T. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence.* 2013; 4(4): 273-83.
27. Bernier S.P., Létoffé S., Delepierre M., Ghigo J.M. Biogenic ammonia modifies antibiotic resistance at a distance in physically separated bacteria. *Mol. Microbiol.* 2011; 81(3): 705-16.

Поступила 07.02.2017

Принята в печать 17.02.2017

Received 07.02.2017

Accepted 17.02.2017

Сведения об авторах:

Сгбнев Андрей Викторович, д.б.н., доцент, в.н.с. лаборатории по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека; ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Адрес: 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Телефон: 8 (3532) 77-05-12. E-mail: andrej-sgibnev@yandex.ru
 Кремлева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с. лаборатории по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека; ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Телефон: 8 (3532) 77-05-12, 8 (919) 862-12-36. E-mail: kremlena@mail.ru

About the authors:

Sgibnev Andrey, doctor of biology, associate professor, leading researcher, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans; Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS. 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaja str. 11. Tel.: +73532770512. E-mail: andrej-sgibnev@yandex.ru
 Kremleva Elena, MD, leading researcher, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans; Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology „Orenburg State Medical University,” Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaja str. 11. Tel.: +73532770512, +79198621236. E-mail: kremlena@mail.ru