

УДК 615.339:579.842.14

С. В. Медінець, асп., Т. О. Філіпова, д-р біол. наук, проф.,  
В. О. Іваниця, д-р біол. наук, проф., О. В. Бацко, асп., Л. І. Гуріна,  
студ.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
кафедра мікробіології і вірусології  
вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65026, Україна

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ОДНОЧАСНОГО ВИКОРИСТАННЯ ТІЛОРОНУ З ЛЕВОМІЦЕТИНОМ В ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Показано, що тілорон при одночасному використанні з антибіотиком прискорює видужання тварин з експериментальним хронічним сальмонельозом. Індуктор інтерферону відновлює склад кишкової мікробіоти, порушений на тлі сальмонельозної інфекції та під впливом левоміцетину. Тілорон нормалізує функціональний стан макрофагів селезінки, пригнічений за умов хронічної інфекції та її лікування великими дозами антибіотика.

**Ключові слова:** експериментальний сальмонельоз, тілорон, левоміцетин, сумісне використання.

Лікування хронічних інфекцій, зокрема сальмонельозних, ґрунтується на тривалому використанні великих доз антибіотиків. Однак ця тактика не завжди дає лише позитивний результат. Перехід інфекції у хронічний стан можливий, як правило, за умов наявності імунного дисбалансу. Антибіотики ж, як відомо, негативно впливають на стан імунної системи. Крім того, імуносупресивну дію чинять численні фактори, що продукуються персистуючим патогеном. Нарешті, тривале застосування антимикробних засобів сприяє швидкому формуванню резистентності збудників до них [1-3]. Все це свідчить про необхідність оптимізації терапії хронічних інфекцій. В останні роки були проведені дослідження ефективності різних типів інтерферонів, які враховують наявність у цих цитокинів крім протівірусної також імуномодулюючої та антибактеріальної активності [4,5]. Однак, інтерферонотерапія часто супроводжується побічними явищами та дуже дорога. Тому метою даної роботи було з'ясування ефективності сумісного використання з левоміцетином низькомолекулярного індуктора ендогенного інтерферону — тілорону, на основі якого створено перший вітчизняний препарат з протівірусною та імуномодулюючою дією "Аміксин" [6].

### Матеріали та методи

Експериментальний сальмонельоз відтворювали шляхом перорального введення мишам  $10^3$  клітин *Salmonella enteritidis var. Isatchenko*, що забезпечує тривалу персистенцію, зокрема у печінці та селезінці, сальмонел. Цей

штам, як було встановлено нами раніше, є чутливим до левоміцетину та інтерферону [7]. Левоміцетин вводили мишам щоденно в лікувальній (1200 мг/кг) і вдвічі меншій сублікувальній (600 мг/кг) дозах, тілорон — в дозі 50 мг/кг один раз на дві доби. Ефективність лікування контролювали за результатами бактеріологічних досліджень гомогенатів селезінки на протязі двох тижнів. Наявність збудника в селезінці і вмісті кишечника визначали шляхом висіву 0,1 мл гомогенату стерильно вилучених органів на чашки з вісмут-сульфіт агаром. Результати підраховували на другий день інкубації при 37 °С та виражали числом КУО в 1 г тканини або фекалій.

У тварин також оцінювали склад мікрофлори товстої кишки та функціональну активність макрофагів селезінки.

### Результати та їх обговорення

За даними літератури [8] лікування сальмонельозу у мишей здійснюють левоміцетином в дозі 1200 мг/кг на протязі двох тижнів. Тілорон при сумісному використанні з цитостатичними препаратами дає змогу зменшити удвічі їх дозу при збереженні величини протипухлинного ефекту [9]. Враховуючи ці дані, було досліджено динаміку зникнення сальмонел з організму при лікуванні мишей левоміцетином та його комбінацією з тілороном. 1 група тварин з наступного дня після інфікування одержувала левоміцетин в дозі 1200 мг/кг; 2 група — левоміцетин в дозі 600 мг/кг; 3 група — левоміцетин в дозі 1200 мг/кг і тілорон в дозі 50 мг/кг; 4 група — левоміцетин в дозі 600 мг/кг і тілорон в дозі 50 мг/кг; 5 група — неліковані миші. Антибіотик вводили щоденно, а індуктор інтерферону — кожні 48 годин.

Одержані результати (рис. 1) свідчать про те, що левоміцетин в оптимальній дозі (1200 мг/кг) к 12 дню повністю припиняє персистенцію сальмонел в організмі (1 група). В той же час, субоптимальна доза антибіотика (600 мг/кг) виявляє незначну лікувальну дію і к 14 дню лише вдвічі знижує кількість бактерій в селезінці в порівнянні з вихідним рівнем (2 група). Помітне зменшення висівання сальмонел із селезінки нелікованих тварин (5 група) спостерігається тільки з восьмої доби і на 14 день кількість сальмонел знижується лише на 30 %. Сумісне введення тілорону з оптимальною дозою антибіотика (3 група) сприяє більш інтенсивному зниженню числа бактерій, а повне очищення організму досягається на 2 дні раніше, ніж у разі використання одного левоміцетину. На тлі субоптимальної дози антибіотика індуктор інтерферону дозволяє повністю позбавитися від сальмонел через 14 днів (4 група), в той час, як лікування тільки левоміцетином в дозі 600 мг/кг неефективне (2 група).

Дослідження мікробіоти товстої кишки мишей на тлі сальмонельозної інфекції показало, що значних змін набуває кількісний вміст лактобацил та дріжджеподібних грибів роду *Candida* (рис. 2).

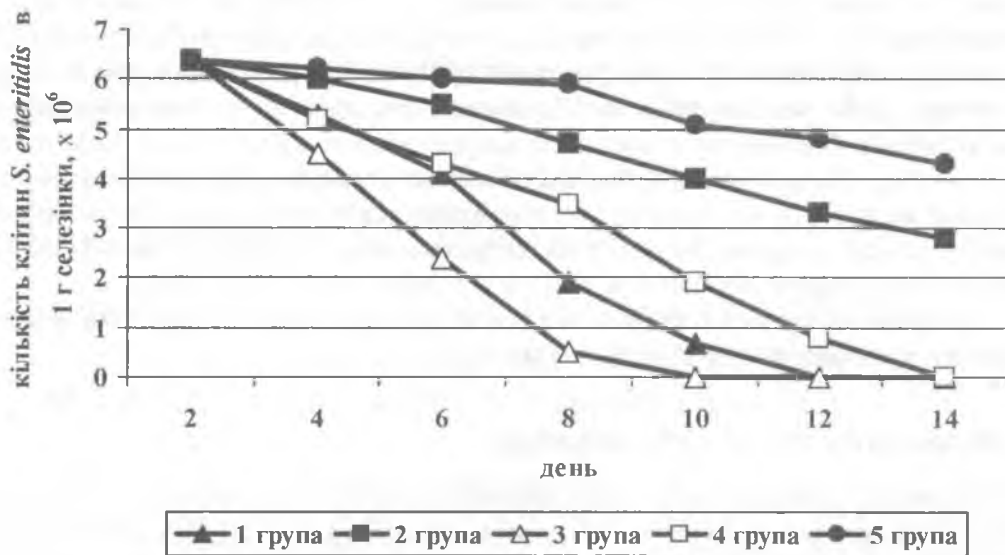


Рис. 1. Динаміка зменшення вмісту *S. enteritidis* var. *Isatchenko* в селезінці мишей за умов різних схем лікування (1 група — левоміцетин, 1200 мг/кг; 2 група — левоміцетин, 600 мг/кг; 3 група — левоміцетин, 1200 мг/кг + тілорон; 4 група — левоміцетин, 600 мг/кг + тілорон; 5 група — неліковані тварини).

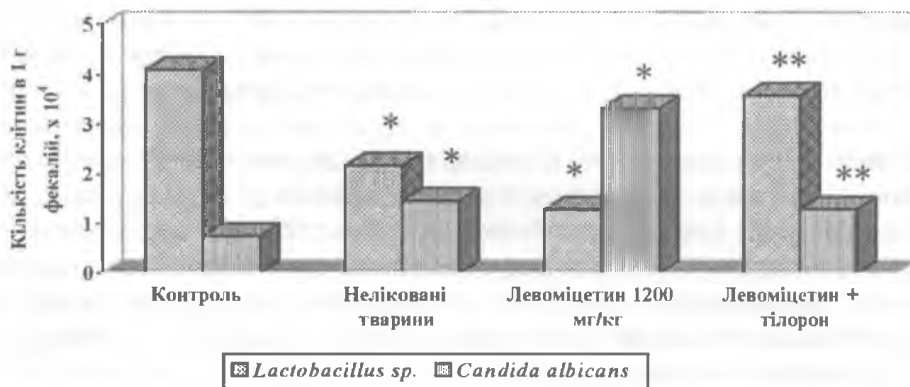


Рис. 2. Кількість лактобацил та дріжджів роду *Candida* у вмісті товстої кишки на восьму добу після зараження мишей *S. enteritidis* var. *Isatchenko* (\* — різниця вірогідна в порівнянні з контролем; \*\* — різниця вірогідна в порівнянні з тваринами, що лікувались тільки левоміцетином).

На восьму добу після зараження у нелікованих мишей вдвічі знижується вміст бактерій роду *Lactobacillus* і втричі підвищується кількість кандид. Таким чином, хронічна сальмонельозна інфекція супроводжується кандидозним дисбактеріозом. Лікування тварин левоміцетином посилює ці зміни: спостерігається подальше зменшення вмісту клітин *Lactobacillus* sp. і значне підвищення (у 5 разів в порівнянні з інтактними мишами) кількості *Candida albicans*. У тому разі, коли тварини одержували сумісно

з антибіотиком тілорон ці показники нормалізувалися. Вони суттєво наближаються до величин, що притаманні здоровим тваринам, і вірогідно відрізняються від тих, які спостерігаються за умов лікування одним левоміцетином. Таким чином, індуктор інтерферону, включений до комбінованої терапії сальмонельозу, запобігає змінам кишкової мікробіоти та розвитку дисбактеріозу.

На восьму добу після зараження у тварин досліджували також функціональний стан макрофагів селезінки за рівнем поглинальної здібності та активності в НСТ-тесті.

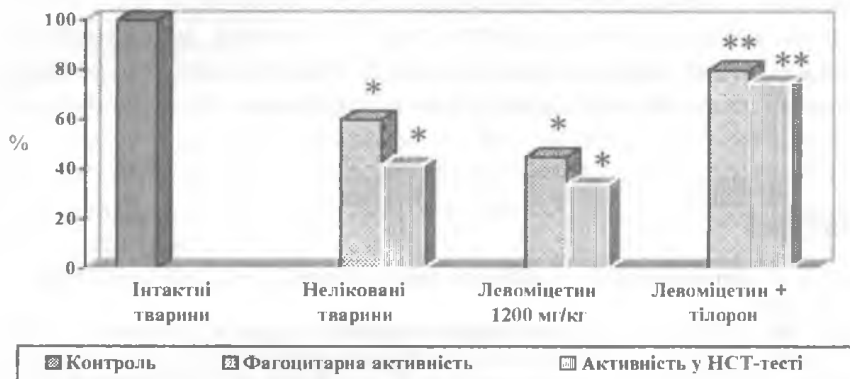


Рис. 3. Функціональна активність макрофагів селезінки на восьму добу після зараження мишей *S. enteritidis var. Isatchenko* (\* — різниця вірогідна в порівнянні з контролем; \*\* — різниця вірогідна в порівнянні з тваринами, що лікувались тільки левоміцетином).

Результати (рис. 3) свідчать що у нелікованих тварин значно знижена фагоцитарна активність (на 40 %) та, особливо, у 2,5 рази — здібність макрофагів відновлювати нитросиній тетразолій. Таке пригнічення функцій селезінкових макрофагів є наслідком впливу факторів патогенності сальмонел, які забезпечують останнім виживання усередині цих клітин. Звертає на себе увагу той факт, що лікування одним антибіотиком погіршує стан фагоцитів і ще більше зменшує їх активність. Таким чином, незважаючи на інтенсивну елімінацію збудника з організму (рис. 1) під впливом левоміцетину, імунодефіцитний стан зберігається. Включення у терапевтичну схему аміксину відновлює функції макрофагів: їх поглинальна здібність та інтенсивність продукції активних форм кисню наближаються до рівня інтактних тварин.

Таким чином, отримані результати однозначно свідчать про доцільність включення низкомолекулярного індуктора інтерферону до схем лікування хронічних інфекцій. При використанні аміксину не тільки прискорюється позбавлення організму від збудника інфекції, але і значно поліпшується стан імунної системи. Також показано, що індуктор інтерферону підвищує лікувальний потенціал антибіотику, за умов використання останнього у низькій дозі. Порівняння з даними літератури [3,4] дає змогу стверджувати, що аміксин не поступається за ефективністю інтерферону. Крім того,

одержані результати ставлять питання про опосередкованість дії тилорона індукцією інтерферону. Тому подальші дослідження будуть спрямовані на вирішення цієї проблеми та вивчення більш глибоких механізмів дії тилорону.

### Висновки

1. Тилорон при одночасному використанні з антибіотиком прискорює видужання тварин з експериментальним хронічним сальмонельозом.

2. Індуктор інтерферону відновлює склад кишкової мікробіоти, зміненої на тлі сальмонельозної інфекції та під впливом левоміцетину.

3. Тилорон нормалізує функціональний стан макрофагів селезінки, пригнічений за умов хронічної інфекції та її лікування великими дозами антибіотика.

### Література

1. Бухарин О. В. Биомедицинские аспекты персистенции бактерий // ЖМЭИ. — 1994. — № 4. — С. 4-13.
2. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика // Журн. микробиол. — 2000. — № 4. — С. 4-7.
3. Фильчаков И. В., Спивак Н. Я., Зарицкий А. М., Зуева В. С., Кузнецов В. П. Влияние интерферона I типа на персистенцию *Salmonella typhimurium* in vivo // ЖМЭИ. — 1986. — № 3. — С. 24-27.
4. Фильчаков И. В., Жалко-Титаренко В. П., Зарицкий А. М., Черникова М. Ю. Ингибирование интерфероном I-го типа начальной фазы экспериментального сальмонеллеза // Микробиол. журн. — 1999. — Т. 61, № 4. — С. 59-64.
5. Андронати С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона "Амиксин" и его аналоги // Журн. АМН Украины. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.
6. Незгода І. І. Мікробіологія генералізованої сальмонельозної інфекції в експерименті // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 1998. — Т. 1, № 2. — С. 184-185.
7. Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете. — М.: Медицина, 1978. — 198 с.
8. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. — Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983. — 383 с.
9. Пинчук В.Г., Балицкий К.П., Векслер И. Г. Противоопухолевая активность аналогов тилорона и их сочетания с цитостатическими препаратами // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1983. — Вып. 39. — С. 28-34.

**С. В. Мединец, Т. О. Филиппова, В. А. Иваница, О. В. Бацко,  
Л. И. Гурина**

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,  
кафедра микробиологии и вирусологии  
ул. Дворянская, 2, г. Одесса, 65026, Украина

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИЛОРОНА С ЛЕВОМИЦЕТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗА**

#### **Резюме**

Показано, что тилорон при одновременном использовании с антибиотиком ускоряет выздоровление животных с экспериментальным хроническим сальмонеллезом. Индуктор интерферона восстанавливает состав кишечной микробиоты, нарушенный на фоне сальмонеллезной инфекции и под влиянием левомицетина. Тилорон нормализует функциональное состояние макрофагов селезенки, подавленное при хронической инфекции и ее лечении большими дозами антибиотика.

**Ключевые слова:** экспериментальный сальмонеллез, тилорон, левомицетин, совместное использование.

**S. V. Medinets, T. O. Philippova, V. A. Ivanitsa, O. V. Batsko,  
L. I. Gurina**

Odessa Mechnikov National University,  
Dvoryanskaya st., 2, Odessa, 65026, Ukraine

### **THE EFFECTIVITY OF TILORONE AND LEVOMICETINE COMBINED USE IN EXPERIMENTAL *SALMONELLA* INFECTION TREATMENT**

#### **Summary**

There was shown, that combined use of tilorone and levomicetine increases the animal recovery with chronic *Salmonella* infection. The interferon inducer reduces composition of intestinal microbiota, that was disturbed against *Salmonella* infection and antibiotic influence. Tilorone normalizes the spleen macrophage functional state, which was suppressed in chronic infection and by their treatment with high antibiotic doses.

**Key words:** experimental *Salmonella* infection, tirolone, levomicetine, combined use.