

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ЧУВСТВИТЕЛЬ- НОСТЬ *CANDIDA* *ALBICANS* К ФЛУКОНАЗОЛУ

Курбанов А.И. (доцент каф.)

Кафедра медицинской микробиологии и
иммунологии Азербайджанского медицинского
университета, г. Баку
© Курбанов А.И., 2008

Изучено влияние некоторых антиоксидантов (аскорбиновая кислота, эмоксипин, токоферола ацетат, ионол) на чувствительность Candida albicans к флуконазолу методом разведения. При действии антиоксидантов наблюдали значительное повышение чувствительности C. albicans к флуконазолу: выявили дозозависимое снижение минимальной ингибирующей и фунгицидной концентрации. Антиоксиданты, добавленные в питательную среду в 0,5% концентрации, повышали чувствительность C. albicans к флуконазолу почти в 2-4 раза. Причины повышения чувствительности C. albicans к флуконазолу при действии антиоксидантов обсуждаются. Результаты исследования могут быть полезны для научно-обоснованного применения антиоксидантных препаратов в комплексном лечении заболеваний, вызванных Candida spp.

Ключевые слова: антиоксиданты, *Candida albicans*, флуконазол

THE EFFECT OF ANTIOXIDANTS AT THE *CANDIDA* *ALBICANS* SENSIVITY TO THE FLUCONAZOLE

Kurbanov A.I. (docent of chair)

Department of medical microbiology and immunology
of Azerbaijan Medical University, Baku
© Kurbanov A.I., 2008

The effect of different concentrations of antioxidants (ascorbic acid, emoxipin, tocoferol acetate and ionol) at antifungal action of fluconazole against Candida albicans have been studied in vitro. Fluconazole sensitivity of C. albicans has been determined as minimum inhibitory concentration (MIC) by dilution test.

Different concentrations of antioxidants increase antifungal activity of fluconazole against C. albicans. Actions mechanisms of antioxidants at antifungal action of fluconazole against C. albicans is discussed. These results may be useful for using of the antioxidants in treatment of diseases, caused by Candida.

Key words: antioxidants, *Candida albicans*, fluconazole

Антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы, все больше применяют в медицинской практике [1]. Почти все стадии инфекционного процесса: внедрение микроорганизмов в макроорганизм, размножение их во внутренних средах организма и определенные ответные реакции защитных механизмов сопровождаются свободнорадикальными реакциями. Поэтому целесообразность применения антиоксидантов в лечении инфекционных заболеваний несомненна. Но при этом важно учитывать действие антиоксидантов на микроорганизмы, в том числе на их биологические свойства, особенно — на чувствительность и резистентность к антимикробным препаратам, применяемым в лечебных целях. В связи с этим влияние антиоксидантов на чувствительность и резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам представляет особый интерес. Несмотря на некоторое изучение влияния антиоксидантов на чувствительность и резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам, общего представления о закономерностях этого влияния до сих пор не существует. Так, механизм действия антиоксидантов на чувствительность и резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам в научной литературе попытались объяснить с разных аспектов [2, 3]. Поэтому в современной медицине принципов комбинированного (совместного) применения антиоксидантов и антимикробных препаратов не существует.

Цель настоящего исследования — установление влияния антиоксидантов на чувствительность *C. albicans* к флуконазолу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали суточную культуру *C. albicans*, выращенную на среде Сабуро. Использовали водорастворимые и нерастворимые в воде препараты, антиоксиданты. Из природных водорастворимых антиоксидантов применяли аскорбиновую кислоту, из нерастворимых в воде — витамин Е (токоферола ацетат); из синтетических водорастворимых антиоксидантов — эмоксипин, из нерастворимых в воде — ионол.

Чувствительность *C. albicans* к флуконазолу определяли методом разведения в питательном бульоне по общепринятой методике. С этой целью заранее в питательный бульон добавляли определенное количество соответствующих антиоксидантов (0,1% и 0,5% в конечной концентрации). Устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и минимальную фунгицидную концентрацию (МФК).

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с определением Р критерия Стьюдента. Разницу считали достоверной, сравнивая с контролем, при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При действии антиоксидантов наблюдали значительное повышение чувствительности *C. albicans* к флуконазолу (рис.). Так, в контроле МИК флуконазола для *C. albicans* составил $14,8 \pm 3,11$ мкг. 0,1% аскорбиновая кислота снижала МИК флуконазола до $7,4 \pm 1,17$ мкг ($p < 0,05$), эмоксипин — до $6,3 \pm 0,78$ мкг ($p < 0,05$), токоферол ацетат — до $13,3 \pm 3,13$ мкг ($p < 0,05$), а ионол — до $8,6 \pm 1,16$ мкг ($p < 0,05$). МФК флуконазола для *C. albicans* составил $23,4 \pm 6,33$ мкг. 0,1% аскорбиновая кислота снижала МФК флуконазола до $10,2 \pm 1,14$ мкг ($p < 0,05$), эмоксипин — до $10,9 \pm 0,78$ мкг ($p < 0,05$), токоферол ацетат — до $17,9 \pm 3,13$ мкг ($p > 0,05$), а ионол — до $10,9 \pm 1,0$ мкг ($p < 0,05$).

Указанные антиоксиданты в концентрации 0,5% более интенсивно повышали чувствительность *C. albicans* к флуконазолу. Так, под действием указанной концентрации антиоксидантов МИК и МФК флуконазола для *C. albicans* снижались более выражено; 0,5% аскорбиновая кислота снижала МИК флуконазола от $14,8 \pm 3,11$ мкг до $2,9 \pm 0,20$ мкг ($p < 0,001$), эмоксипин — до $3,7 \pm 0,39$ мкг ($p < 0,001$), токоферол ацетат — до $7,4 \pm 1,20$ мкг ($p < 0,05$), а ионол — до $5,1 \pm 0,57$ мкг ($p < 0,01$). Та же концентрация аскорбиновой кислоты снижала МФК флуконазола от $23,4 \pm 6,33$ мкг до $5,1 \pm 0,78$ мкг ($p < 0,001$), эмоксипин — до $5,5 \pm 0,78$ мкг ($p < 0,001$), токоферол ацетат — до $9,4 \pm 1,18$ мкг ($p < 0,01$), а ионол — до $8,6 \pm 1,13$ мкг ($p < 0,01$).

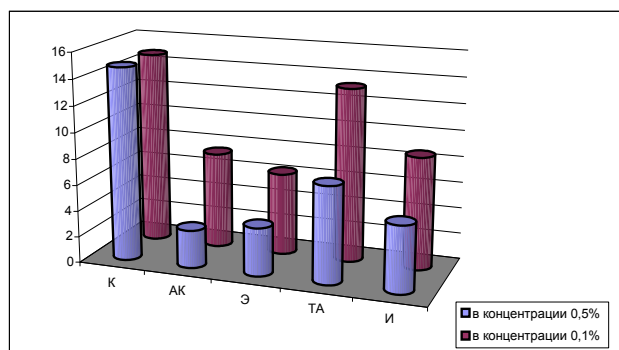


Рис. Влияние антиоксидантов на чувствительность *C. albicans* к флуконазолу. По оси ординат — минимальная ингибирующая концентрация (МИК) флуконазола в мкг (K — контроль, АК — аскорбиновая кислота, Э — эмоксипин, ТА — токоферола ацетат, И — ионол)

Таким образом, при действии антиоксидантов наблюдали значительное повышение чувствительности *C. albicans* к флуконазолу — выявили дозозависимое снижение минимальной ингибирующей и фунгицид-

ной концентраций. Антиоксиданты, добавленные в питательную среду в 0,5% концентрации, повышали чувствительность *C. albicans* к флуконазолу почти в 2-4 раза.

Механизмы действия антиоксидантов на чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам до сих пор окончательно не расшифрованы [3–6]. Полагают, что это действие связано с синергизмом антиоксидантов и цитохрома Р-450 *C. albicans* [4] или же с предварительным взаимодействием их со стеролами клеточной стенки грибов [6].

По результатам наших предыдущих исследований [7], мы полагаем, что влияние антиоксидантов на чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам неоднозначно и зависит от типа дыхания микроорганизмов — эти препараты могут повышать и могут снижать чувствительность к антимикробным препаратам. Например, определенные концентрации аскорбиновой кислоты, эмоксипина, токоферола ацетата и ионола повышают чувствительность облигатно-аэробных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* к некоторым антибиотикам. Однако под действием антиоксидантов имеет место значительное снижение чувствительности факультативно-анаэробных бактерий *Escherichia coli* к антибиотикам (полимиксину и стрептомицину).

Механизм действия антиоксидантов на чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам можно объяснить уменьшением концентрации кислорода в питательной среде. В результате этого снижается рост аэробов, что способствует повышению чувствительности их к антимикробным препаратам. Изменение типа дыхания в сторону анаэробнозиса, происходит обратное явление, т.е. при действии антиоксидантов, рост микроорганизмов улучшается, вследствие чего чувствительность их к антимикробным препаратам снижается.

ВЫВОДЫ

Антиоксиданты (аскорбиновая кислота, эмоксипин, токоферола ацетат, ионол) значительно повышают чувствительности *C. albicans* к флуконазолу. Добавленные в питательную среду в определенной концентрации эти препараты повышают чувствительность *C. albicans* к флуконазолу почти в 2–4 раза. Результаты исследования могут быть полезны для применения антиоксидантов в комплексном лечении заболеваний, вызванных *Candida* spp.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gutteridge J., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. — P.136-147.
2. Pillai S., Pillai C., Shankel D., Mitscher L. The ability of certain antimutagenic agents to prevent development of antibiotic resistance // Mutat Res. – 2001. – Vol. 496, №1-2. –P.61-73.
3. Brajtburg J., Elberg S., Kobayashi G., Medoff G. Effects of ascorbic acid on the antifungal action of amphotericin B // J. Antimicrob Chemother.-1989- Vol. 24, №3. — P.333-337.
4. D'Auria F., Tecca M., Strippoli R., Simonetti N. In vitro activity of propyl gallate-azole drug combination against fluconazole- and itraconazole-resistant *Candida albicans* strains // Lett. Appl. Microbiol. — 2001. – Vol. 32, №4.- P.220-223.
5. Strippoli V., Dauria F., Tecca M. et al. Propyl gallate increases in vitro antifungal imidazole activity against *Candida albicans* // Int. J. Antimicrob Agents. – 2000. – Vol. 16, №1. — P.73-76.
6. Cosgrove R. Effect of butylated hydroxyanisole on the antifungal activity of amphotericin B // Microbios. – 1983. – Vol. 37, №147. -P.23-28.
7. Qurbanov A.İ., Azade Attar. The effect of antioxidants on antibiotic sensitivity of bacteria // Turkish bulletin of hygiene and experimental biology — 2007.-Vol. 64, №2 — P.14-20.

Поступила в редакцию журнала 02.07.08

Рецензент: Г.А.Бабенко

