

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.248-053.2/.5:516-08

*В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, О.Л. Говаленкова,  
А.В. Летьго, В.Л. Кашина-Ярмак*

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

### АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА БЛОКАТОРОВ $H_1$ -РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ПРОТОКОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Изучены сопутствующие антимикробные свойства блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина первого поколения – перитола, супрастина, тавегила, диазолина, пипольфена, димебона по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре, выделенной из мокроты от 114 детей, больных БА в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения. Обоснованием к микробиологическому исследованию послужил анализ химической структуры этих препаратов, в составе которых выявлены радикалы с потенциальными антимикробными свойствами.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина, микроорганизмы, дети.*

В последние годы все чаще отмечается полиэтиологический характер бронхиальной астмы (БА) у детей [1–4]. Многие исследователи стали признавать микробный фактор одной из частых причин развития БА у детей разных возрастных групп [3, 5, 6].

Этиологическая реализация инфекционного фактора при развитии БА у детей определяется не особенностями органотропной активности в отношении бронхолегочных структур, а способностью прогрессивно sensibilizировать организм ребенка и тем самым формировать скомпрометированную по выраженности неспецифической и специфической иммунореактивности основу для индукции развития БА. Универсальная способность sensibilizировать организм приводит к общему знаменателю этиологические значения в отношении БА абсолютного большинства бактериальных и вирусных возбудителей острых респираторных и инфекционных заболеваний бронхолегочной системы. Это полностью согласуется с многочисленными данными об анамнестической связи БА с перенесенными инфекционными и респираторно-вирусными заболеваниями, а также с проведением календаря плановых прививок,

так как каждая прививка отягощает аллергостатус ребенка, а следовательно, влияет на изменение исходного уровня неспецифической и специфической иммунореактивности организма [2, 4, 6, 7].

В качестве показателя индуктивной связи БА у детей с инфекционным началом, по-видимому, можно принять гипотезу о том, что потенциальные возбудители, этиологически определяющие БА у детей, проявляют свое патологическое воздействие не через спектр присущих агрессивных патогенных или условно-патогенных свойств, а через sensibilizацию организма ребенка, сопровождающуюся изменениями местных и системных факторов иммунитета. Этиологическое участие инфекционного фактора в определении БА у детей объясняет анамнестическую и сопутствующую связь развития БА с тонзиллитами и другими атопическими заболеваниями [3, 7–9].

Этиологическое участие инфекционного агента в определении БА заключается в том, что формирующаяся инфекционная аллергия органотропно проявляется в отношении клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы [3, 7, 10, 11].

© В.Г. Чернуский, Н.Н. Попов, О.Л. Говаленкова и др., 2016

В условиях длительного персистирования в зоне инфекта, удаленного от бронхолегочной системы, но приближенного по однотипности химической и антигенной организации межтучной соединительной ткани, микроорганизмы (бактерии или вирусы) противостоят защитным реакциям организма, прежде всего фагоцитозу [2, 3, 6, 12].

В процессе персистенции и приобретения мимикрирующих антигенов потенциальные возбудители приобретают способность оказывать сенсибилизирующее действие на организм ребенка не только за счет истинно бактериальных (вирусных), но и приобретенных мимикрирующих антигенов. В связи с однотипностью химической и антигенной организации межтучной соединительной ткани в зоне ворот инфекции и в бронхолегочной системе под иммунологический контроль закономерно попадают клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы [9, 6, 11, 12].

В настоящее время нет ни одного антибактериального препарата, который мог бы при инфекционных осложнениях и обострениях хронических заболеваний эффективно использоваться в комплексной терапии БА у детей, не вызывая побочных эффектов, приводящих к развитию дисбиотических процессов в бронхолегочной системе, и уже на новой этиологической основе вызывать рецидив заболевания [5, 8, 10, 13].

Перспективным направлением в совершенствовании антимикробной терапии БА у детей, наряду с созданием новых антибактериальных препаратов, признано выявление сопутствующих антимикробных свойств у препаратов иного клинического назначения [1, 14, 15]. Дело в том, что терапия инфекционно-аллергических заболеваний, в том числе и БА, может быть эффективно отработана лишь при компонентной совместимости по антимикробному значению основного и сопутствующих препаратов [14, 15].

Перспективным направлением в решении проблемы этиотропной терапии БА у детей является использование в качестве лекарственных форм препаратов, способных оказывать антимикробный эффект и одновременно не усугублять дисбиотические процессы бронхолегочной системы и не вызывать аллергизацию организма ребенка [1, 13, 14].

Целью настоящей работы явилось изучение антимикробной активности препаратов H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина первого поколения в комплексном лечении детей, больных БА.

**Материал и методы.** Проведена серия исследований по выявлению у H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина первого поколения сопутствующих антимикробных свойств по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре, выделенной из мокроты 114 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения. Микрорейс представлен: *S. aureus* – 31 (27,2 %), *S. pyogenes* – 18 (15,8 %), *Ps. aeruginosa* – 24 (21,0%), *E. coli* – 14 (12,3 %), *Pr. mirabilis* – 10 (8,8 %), *C. albicans* – 17 (14,9 %).

Нами изучены перитол, тавегил, супрастин, диазолин, димебон, пипольфен. При анализе химической структуры этих препаратов в их составе выявлены радикалы с потенциальными антимикробными свойствами.

Антимикробную активность блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина первого поколения изучали методом двукратных серийных разведений с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактериостатической (МБК).

Для установления МИК и МБК микроорганизмов, выделенных из мокроты детей, больных БА, использовали метод серийных разведений. В качестве питательных сред использовали обогащенные питательные среды Мюллера–Хинтона. В пробирках (обычно в восьми) готовили серию двойных разведений препаратов на питательной среде. Концентрацию уменьшали соответственно со 128 до 0,06 мкг/мл (базовая концентрация варьировала в зависимости от активности препарата). Конечный объем среды в каждой пробирке составлял 1 мл. Контролем служила пробирка, содержащая чистую питательную среду. В каждую пробирку вносили по 0,05 мл изотонического раствора NaCl, содержащего 10<sup>6</sup> мкг микробных клеток. Пробирки инкубировали 16–18 ч при температуре 37 °С (или до появления бактериального роста в контрольной пробирке). Результаты учитывали по изменению оптической плотности среды нефелометрически или визуально, по задержке роста микроорганизмов в пробирках, содержащих препарат соответствующего разведения. Для оценки бактерицидных свойств препарата производили посевы из пробирок без видимого роста на плотную питательную среду [16].

Действие блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов на синтез ДНК и белка исследовали на модели *S. aureus*, выделенного из мокроты у детей, больных БА, радиоизо-

топным методом с использованием меченных  $^3\text{H}$ -тимидина,  $^{14}\text{H}$ -глицина и смеси  $^{14}\text{C}$ -аминокислот. Радиоактивность проб определяли на сцинтилляционном спектрофотометре SL-40 «Intertechnique» в толуоловом сцинтилляторе [17].

Полученные данные обработали статистически с использованием t-критерия Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Стратегия и тактика лечения инфекционно-аллергических заболеваний, в том числе и БА, у детей основаны на поиске и использовании препаратов, обеспечивающих эффективное влияние на этиологический и ведущий патогенетический факторы. Изучение антимикробного действия блокаторов  $\text{H}_1$ -рецепторов гистамина показало, что наибольшей бактериостатической и бактерицидной активностью по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам и грибам рода *C. albicans* обладают перитол, супрастин, тавеги, а наименьшей – димебон, пипольфен и особенно диазолин (табл. 1 и 2).

Антимикробные свойства препаратов  $\text{H}_1$ -рецепторов гистамина, по-видимому, зависят

от химической структуры и количества входящих в них радикалов и от их способности взаимодействовать с липидными структурами на мембранах микроорганизмов, выделенных из мокроты детей, больных БА (табл. 3).

Для подтверждения этого положения нами в качестве объекта изучения были выбраны стафилококки, которые в наибольшем количестве были представлены в микропейзаже мокроты исследуемых детей. Методом радиоактивной метки с включением  $^3\text{H}$ -тимидина и суммы  $^{14}\text{C}$ -аминокислот определили влияние препаратов  $\text{H}_1$ -блокаторов гистамина на синтез ДНК и белка у *S. aureus*. Выявили, что пипольфен практически не влиял на синтез ДНК у *S. aureus*, в то время как остальные препараты  $\text{H}_1$ -блокаторов гистамина первого поколения в разной степени подавляли синтез ДНК у *S. aureus*. Препараты  $\text{H}_1$ -блокаторов гистамина первого поколения в концентрациях, равных МИК, активизировали процесс включения  $^{14}\text{C}$ -аминокислот в суммарные белки стафилококков, а их возрастающие концентрации способствовали ингибции белкового синтеза (рис. 1, 2). Мы полагаем, что антигистаминные препараты

Таблица 1. Антимикробная активность  $\text{H}_1$ -блокаторов гистамина первого поколения в отношении микрофлоры, выделенной из мокроты детей, больных БА, в периоде обострения по минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	Антимикробная активность в серийных разведениях МИК, (M±m) мкг/мл					
		перитол	тавегил	супрастин	диазолин	димебон	пипольфен
<i>S. aureus</i>	31	3,20±0,42*	4,50±0,56*	3,70±0,58*	9,80±1,12@	8,60±0,95@	7,20±0,84@
<i>S. pyogenes</i>	18	4,30±0,57*	5,10±0,64*	4,40±0,66*	10,40±1,09@	9,30±1,18@	8,50±0,98@
<i>E. coli</i>	14	3,80±0,53*	3,60±0,58*	3,80±0,49*	12,60±1,56#	10,50±1,14#	7,30±0,87@
<i>Pr. mirabilis</i>	10	3,50±0,56*	4,70±0,63*	4,60±0,52*	13,20±1,64#	11,60±1,21#	6,40±0,65@
<i>Ps. aeruginosae</i>	24	3,90±0,49*	3,80±0,51*	3,50±0,62*	13,90±1,73#	11,30±1,06#	7,10±0,74@
<i>C. albicans</i>	17	4,00±0,52*	5,20±0,72*	4,60±0,68*	14,80±2,18*@	12,80±2,03@	8,60±1,06@

Примечание.  $p < 0,05$ : \* достоверные отличия показателей по отношению к микроорганизмам, проявляющим наибольшую антимикробную активность; @ по отношению к микроорганизмам, проявляющим антимикробную активность; # по отношению к микроорганизмам, проявляющим наименьшую антимикробную активность.

Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Антимикробная активность  $\text{H}_1$ -блокаторов гистамина первого поколения в отношении микрофлоры, выделенной из мокроты детей, больных БА, в периоде обострения по минимальной бактерицидной концентрации (МБК)

Микроорганизмы	Кол-во штаммов	Антимикробная активность в серийных разведениях МБК, (M±m) мкг/мл					
		перитол	тавегил	супрастин	диазолин	димебон	пипольфен
<i>S. aureus</i>	31	4,20±0,47*	5,80±0,54*	5,40±0,61*	10,10±1,19@	9,80±1,19@	8,20±1,04@
<i>S. pyogenes</i>	18	5,40±0,59@	6,20±0,65@	5,80±0,58@	11,30±1,08@	10,30±1,21@	9,60±1,08@
<i>E. coli</i>	14	4,30±0,48*	5,00±0,61*	4,70±0,53*	14,80±1,16@	11,60±1,07@	8,30±0,76@
<i>Pr. mirabilis</i>	10	3,60±0,52*	5,50±0,73*	4,30±0,57*	15,50±1,74@	12,20±1,13@	7,40±0,62@
<i>Ps. aeruginosae</i>	24	3,90±0,56*	4,40±0,49*	3,60±0,52*	15,70±1,68@	12,40±0,98@	8,70±0,88@
<i>C. albicans</i>	17	4,90±0,65*	6,60±0,58*	5,20±0,64*	16,80±2,06@	13,90±1,12@	9,40±0,95@

Таблиця 3. Препараты-блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина, использованные в работе

Название		Формула соединения
Коммерческое (международное)	химическое	
Тавегил (клемастин)	1-метил-2 [2--метил-парахлордифенилметиокси-этил]-пирролидина гидрофумарат	
Супрастин (хлорпирамин)	N-диметиламино-этил-N-(парахлорбензил)-аминопиридина гидрохлорид	
Пипольфен (прометазин)	Ю-(2-диметил-аминопровил)-фенотиазина гидрохлорид	
Диазолин (мебгидролин)	9-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-3-метилкарболина дисульфонат	
Димебон	9-[2(2-метилпиридил-5)-этил]-3,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрокарболина дигидрохлорид	
Перитол (ципрогептадин)	4-5-дibenзо [a, d] цикло (гептатриенилиден)-1-метилпиперидина гидрохлорид	

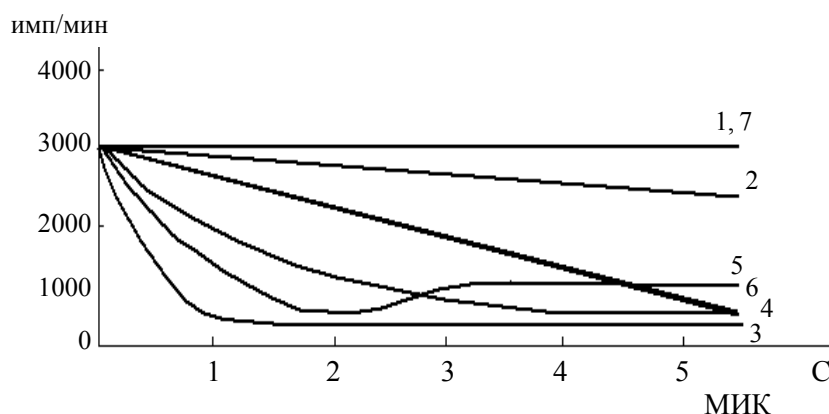


Рис. 1. Действие блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина на синтез ДНК в клетках *S. aureus*: 1 – пипольфен, 2 – перитол, 3 – димебон, 4 – диазолин, 5 – супрастин, 6 – тавегил, 7 – контроль

первого поколения, способствуя лабильзации билипидного слоя, вызывают осмотический шок в микробных клетках, то есть в основе антимикробного действия антигистаминных препаратов первого поколения лежит их способность взаимо-

действовать с рецепторами клеточных мембран микробных клеток, изменяя проницаемость для предшественников ДНК и белков, что приводит к нарушению их синтеза, ингибции метаболических процессов в микробных клетках и их гибели.

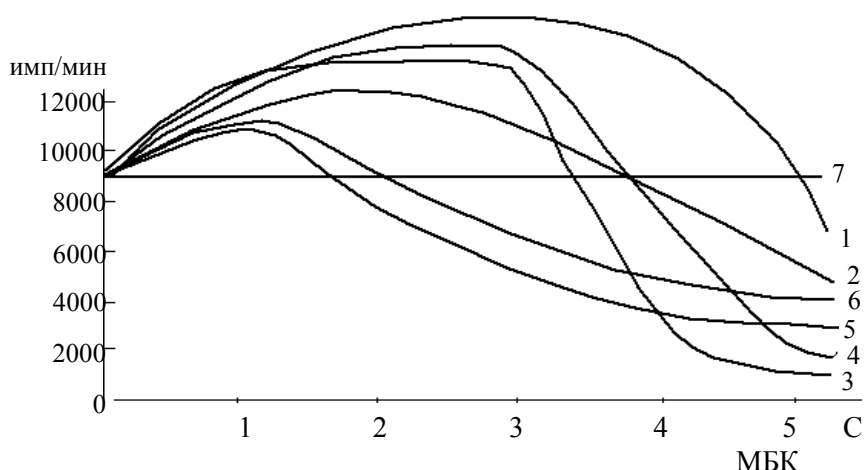


Рис. 2. Действие блокаторов  $H_1$ -рецепторов гистамина на синтез белка в клетках *S. aureus*: 1 – пипольфен, 2 – перитол, 3 – димебон, 4 – диазолин, 5 – супрастин, 6 – тавегил, 7 – контроль

Проведена серия испытаний на антибактериальную активность методом двукратных серийных разведений препаратов второго поколения – эбастина, астемизола (гисманал), лоратадина (klarитин, ринорал), акривастина (семирекс), цетиризина (зиртек), левокабастина (ливостин), азеластина (аллергодил, ринопласт, афлуон), и препаратов третьего поколения – телфаста (фексофенадин), сепракора (норастемизол), эриуса (дескарбозтокси-лораталин), которые не выявили антибактериальной и антифунгальной активности по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре, выделенной из мокроты детей, больных БА, из-за отсутствия в химической структуре этих препаратов радикалов с потенциальными антимикробными свойствами. Последнее необходимо учитывать при выборе препаратов  $H_1$ -блокаторов гистамина в комплексном протоколе лечения детей, больных БА.

Таким образом, проведенные исследования показали, что препараты  $H_1$ -блокаторов гистамина первого поколения обладают сопутствующей антибактериальной и фунгицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов рода *Candida*, выделенных из мокроты детей, больных БА, в период обострения из-за наличия в их хими-

ческой структуре радикалов с антимикробными и антифунгальными свойствами, оказывающими ингибирующее действие на синтез белка и ДНК в микробных клетках.

#### Выводы

1. Включение в комплексный протокол терапии БА у детей препаратов  $H_1$ -блокаторов гистамина первого поколения позволяет преодолеть многоплановые побочные эффекты антибиотиков и глюкокортикостероидных препаратов, проявляемых селекцией устойчивых штаммов микроорганизмов, изменением колонизационной резистентности, R-плазмидной зависимости, развитием дисбиоза в бронхолегочной системе, токсико-аллергическим и сенсибилизационным действием на организм.

2. Антимикробный и антифунгальный эффекты антигистаминных препаратов первого поколения может быть связан со способностью входящих в их химическую структуру радикалов ингибировать синтез ДНК и белка микробных клеток и грибов рода *Candida*.

3. Применение антигистаминных препаратов первого поколения по новому назначению открывает перспективы по оптимизации лечения и разработки на их основе новых композиционных препаратов, использование которых позволит добиться стойкой ремиссии заболевания.

#### Список литературы

1. Венгерова Б.Б. Перспективы совершенствования фармакотерапии бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита / Б.Б. Венгерова // Український медичний часопис. – 1998. – № 4 (6). – С. 73–80
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.

3. Керопян Г. Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма и аллергены условно патогенных микроорганизмов / Г. Керопян // Врач. – 1998. – № 6. – С. 9–11.
4. Регеда М.С. Бронхиальная астма / М.С. Регеда. – Львів: Сполам, 2005. – 210 с.
5. Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам / И.Г. Березняков // Клиническая антибиотикотерапия. – 1999. – № 1 (1). – С. 27–31.
6. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Г.В. Федосеев, В.И. Трофимов, Е.И. Ровкина, В.К. Яковлева // Терап. архив. – 2009. – № 3. – С. 89–94.
7. Федосеева В.Н. Аллергические свойства бактерий / В.Н. Федосеева // Рос. аллергол. журн. – 2005. – № 3. – С. 3–11.
8. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 6–11.
9. Микробиология / И.Л. Дикий, И.Ю. Холупяк, Н.Е. Шевелева, М.Ю. Стегний. – Харьков: Прапор, 1999. – 414 с.
10. Андрианова Е.Н. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей / Е.Н. Андрианова, Н.Ю. Снегирева, А.И. Рывкин // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 94–98.
11. Oehling A. Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы / A. Oehling // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 1. – С. 6–11.
12. Chyrek-Borowska S. Viral infections and asthma / S. Chyrek-Borowska // Acta Microbiol Immunol Hung. – 1998. – Vol. 45, № 1. – P. 43–50.
13. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский. – М.: Медицина, 1996. – 176 с.
14. Генпе Н.А. Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний у детей / Н.А. Генпе, О.А. Пахомова, М.В. Нароган // Лечащий врач. – 2002. – № 9. – С. 58–60.
15. Гуцин И.С. Антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов как противоаллергические лекарственные средства (обзор) / И.С. Гуцин // Терап. архив. – 1997. – Т. 69, № 10. – С. 27–33.
16. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина. – 1987. – 365 с.
17. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 530 с.

**В.Г. Чернуский, М.М. Попов, О.Л. Говаленкова, Г.В. Лetyago, В.Л. Кашина-Ярмак**  
**АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ БЛОКАТОРІВ H<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ ПЕРШОГО**  
**ПОКОЛІННЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ПРОТОКОЛІ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

Вивчені супутні антимікробні властивості блокаторів H<sub>1</sub>-рецепторів гістаміну першого покоління – перитолу, супрастину, тавегілу, діазоліну, піпольфену, дімебону по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, виділеної з мокротиння від 114 дітей, хворих на бронхіальну астму, у віці від 5 до 14 років у періоді загострення. Обґрунтуванням до мікробіологічного дослідження послужив аналіз хімічної структури цих препаратів, у складі яких виявлені радикали з потенційними антимікробними властивостями.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, блокатори H<sub>1</sub>-рецепторів гістаміну, мікроорганізми, діти.

**V.G. Chernusky, N.N. Popov, O.L. Govalenkova, A.V. Letyago, V.L. Kashina-Yarmak**  
**ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF BLOCKERS H<sub>1</sub>-HISTAMINE RECEPTOR OF THE FIRST**  
**GENERATION IN COMBINED TREATMENT PROTOCOLS BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

Studied related antimicrobial properties blockers H<sub>1</sub>-receptor histamine first generation – peritol, suprastin, tavegilum, diazolin, pipolfen, dimebon in relation to pathogenic and opportunistic microorganisms isolated from sputum of 114 children with asthma between the ages of 5 to 14 years exacerbation. The rationale for the microbiological analysis of the study served as the chemical structure of these drugs, which include those radicals identified with potential anti-microbial properties.

**Key words:** bronchial asthma, histamine blockers H<sub>1</sub>-receptors, microorganisms, children.

Поступила 25.04.16