



Є. А. Штанюк, В. В. Мінухін,
М. О. Ляпунов, О. П. Безугла,
О. О. Головіна, Д. В. Мінухін

Харківський національний
медичний університет

ДНУ «Науково-технологічний
комплекс «Інститут
монокристалів» НАН України»,
м. Харків

ДУ «Інститут загальної та
невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева НАМН
України», м. Харків

© Колектив авторів

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПОЛІКОМПОНЕНТНИХ МАЗЕЙ З ОФЛОКСАЦИНОМ, ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ ТА ДІОКСИДИНОМ ЩОДО ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ-ЗБУДНИКІВ РАНОВИХ ХІРУРГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Резюме. В результаті дослідження було виявлено, що зразки мазей з 1,2 % діоксидином мають ефективну та високоефективну антибактеріальну дію щодо полірезистентних клінічних штамів золотистого стафілококу, кишкової та синьогнійної паличок. Мазевий препарат, який містив у своєму складі 0,1 % левофлоксацина, мав більш виражену антимікробну дію, ніж зразок мазі з 0,1 % офлоксацином по відношенню до досліджуваних клінічних грамнегативних штамів *E. coli*, *P. aeruginosa* та грампозитивних бактерій *S. aureus*.

Ключові слова: мазі, левофлоксацин, офлоксацин, діоксидин, клінічні полірезистентні штами *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Вступ

Лікування ранових хірургічних інфекцій є однією з актуальних проблем медицини та хірургії зокрема [1, 14]. Перебіг ранового процесу ускладнюється за рахунок інфікування рани полірезистентною асоціативною мікрофлорою, високим ступенем мікробної контамінації та ін. [4, 13]. За даними наукової літератури основними збудниками гнійно-запальних захворювань є золотистий стафілокок, кишкова та синьогнійна палички [15], що спонукає дослідників на необхідність розробляти більш ефективні засоби і методи інактивації гнійної мікрофлори ран.

Одним з перспективних методів місцевого лікування хворих з гнійними ранами є розробка та застосування мазевих препаратів, до складу яких було включено допоміжні речовини, які б сприяли посиленню їх антимікробної активності [6, 7, 11, 12].

Мета дослідження

Вивчення антибактеріальної активності полікомпонентних мазей з офлоксацином, левофлоксацином та діоксидином щодо клінічних полірезистентних штамів-збудників ранової інфекції.

Матеріали та методи досліджень

В експерименті були використані 4 зразки мазей, що містили 0,1 % офлоксацину або 0,1 % левофлоксацину, або 1,2 % діоксидину на полксамерній (ППП) основі, до складу якої входили полксамер, ПЕО-400 (поліетиленоксид) та пропіленгліколь, а також — 1,2 % діоксидину на полксамерній основі з додаванням 10 % N-метилпіролідону (НМП). Антибактеріальну активність зазначених мазевих препаратів

досліджували відносно полірезистентних клінічних штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, виділених від хворих, які лікувалися у різних хірургічних відділеннях клініки ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

Виділення та ідентифікація культур проводилися за загальноприйнятими методами [2, 8, 9]. Чутливість клінічних штамів до 14 антибіотиків (оксациліну, ампіциліну, амоксициліну, доксацикліну, гентаміцину, амікацину, ванкомицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, цефазоліну, цефтриаксону, меропенему та цефепіму) визначали диско-дифузійним методом [3].

Для визначення антибактеріальної дії розроблених нами мазей використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів») згідно з методичними рекомендаціями [10].

Дослідження повторювали шестикратно. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Ст'юдента (при $p < 0,05$) [5].

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі були виділені полірезистентні клінічні грампозитивні та грамнегативні штами, які спричинили гнійно-септичну ранову інфекцію.

Відібрані нами 10 штамів *S. aureus* були полірезистентними та мали різну чутливість до офлоксацину та левофлоксацину. Шість штамів мали метицилінрезистентність (MRSA) (№ 14, 832, 908, 910, 1004, 1175); штами № 14, 33, 1175 — були чутливими, а штами № 20, 832, 908, 1004 — помірночутливими до офлоксаци-

ну та чутливими до левофлоксацину, культури № 13, 844 – помірночутливими, а № 910 – резистентним до цих антибіотиків.

Грамнегативні збудники ранової інфекції *E. coli* та *P. aeruginosa* були резистентними до всіх антибіотиків, до яких вивчалася чутливість, включаючи офлоксацин та левофлоксацин, крім штаму *E. coli* № 65, який був помірночутливим до амікацину та меропенему, шт. *E. coli* № 88 був помірночутливим до меропенему, а шт. *P. aeruginosa* № 17 – до амікацину.

У першому експерименті було досліджено чутливість полірезистентних штамів *S. aureus* (10 шт.) до зразків протимікробних мазей з 0,1 % офлоксацином, 0,1 % левофлоксацином, 1,2 % діоксидином на полоксамерній (ППП) основі та із 1,2 % діоксидином з додаванням 10 % НМП, який показав в попередніх експериментах найкращий антимікробний результат по відношенню до референс-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Результати дослідження показали, що зразки мазей з левофлоксацином більш ефективно пригнічували ріст госпітальних штамів *S. aureus* у порівнянні з мазями з офлоксацином та діоксидином (табл. 1). Нами було доведено, що включення до складу мазевого

препарату з діоксидином 10 % НМП недоцільно. Зони затримки росту клінічних штамів золотистого стафілокока перевищують 22 мм в діаметрі, що свідчить про достатньо високу ефективність всіх зразків антибактеріальних мазей.

У наступній серії експериментів нами було вивчено антибактеріальну активність мазей щодо 5 полірезистентних штамів грамнегативних бактерій *E. coli* та *P. aeruginosa* (табл. 2).

Всі клінічні штами *E. coli* та *P. aeruginosa* виявилися високочутливими до зразків мазей з діоксидином. При додаванні до складу мазі 10 % НМП спостерігалось посилення антибактеріальної дії на штами синьогнійної палички. Штам *P. aeruginosa* № 17 залишається стійким до дії мазей з офлоксацином та левофлоксацином, культура *P. aeruginosa* № 1241 була резистентною до мазі з офлоксацином та придбала незначну (діаметр затримки росту 13 мм) чутливість до мазі з левофлоксацином.

Штам *P. aeruginosa* № 1144 виявився високочутливим до мазей з офлоксацином і левофлоксацином. Отримані дані дозволяють припустити, що сама мазева гідрофільна основа є ефективним фактором, який забезпечує проникнення офлоксацину та левофлоксацину в клітину.

Таблиця 1

Зони затримки росту клінічних штамів *S. aureus* до мазей, що містять офлоксацин, левофлоксацин або діоксидин

№ п/п	Тест-м/о	Тип основи	Діаметри зон затримки росту, мм (М ± m) при n = 6			
			О*	Л*	Д*	Д**
1	<i>S. aureus</i> № 910	ППП	32.03±0.55	33.30±0.68	22.20±0.91	22.88±0.77
2	<i>S. aureus</i> № 13	ППП	34.55±0.89	36.33±0.64	27.22±0.70	28.17±0.56
3	<i>S. aureus</i> № 844	ППП	31.92±0.50	33.10±0.28	23.60±0.83	24.02±0.78
4	<i>S. aureus</i> № 20	ППП	34.53±0.40	36.60±0.31	30.08±0.81	29.60±0.65
5	<i>S. aureus</i> № 832	ППП	31.47±0.46	32.70±0.45	28.65±0.33	29.05±0.42
6	<i>S. aureus</i> № 908	ППП	37.60±0.95	39.45±0.58	34.23±0.87	35.30±0.94
7	<i>S. aureus</i> № 1004	ППП	33.30±0.80	35.07±0.54	27.00±0.51	27.48±0.89
8	<i>S. aureus</i> № 14	ППП	34.08±0.48	35.52±0.33	32.52±0.79	33.30±0.84
9	<i>S. aureus</i> № 33	ППП	33.62±0.58	34.90±0.77	25.72±0.35	25.92±0.39
10	<i>S. aureus</i> № 1175	ППП	36.32±1.08	38.45±0.52	26.52±1.20	24.80±0.86

Примітка: * О – 0,1 % офлоксацин; Л – 0,1 % левофлоксацин; Д – 1,2 % діоксидин; ** Д – 1,2 % діоксидин + НМП 10 %

Таблиця 2

Зони затримки росту клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa* при використанні антибактеріальних мазей

№ п/п	Тест-м/о	Тип основи	Діаметри зон затримки росту, мм (М ± m) при n = 6			
			О*	Л*	Д*	Д**
1	<i>E. coli</i> № 65	ППП	17.27±0.54	19.88±0.54	38.75±0.67	39.18±0.72
2	<i>E. coli</i> № 88	ППП	18.70±0.77	21.17±0.57	41.47±0.95	41.42±0.91
3	<i>P. aeruginosa</i> № 17	ППП	-	-	32.55±0.51	34.07±1.00
4	<i>P. aeruginosa</i> № 1144	ППП	30.41±0.70	32.00±0.62	36.40±0.91	39.88±0.91
5	<i>P. aeruginosa</i> № 1241	ППП	-	13.07±0.94	32.10±0.96	34.81±0.67

Примітка: * О – 0,1 % офлоксацин; Л – 0,1 % левофлоксацин; Д – 1,2 % діоксидин; ** Д – 1,2 % діоксидин + НМП 10 %



Висновки

1. Зони затримки росту усіх вивчених полірезистентних клінічних штамів золотистого стафілококу, в тому числі MRSA, свідчать про їх чутливість до зразків мазей, які містили у своєму складі 0,1 % офлоксацину, 0,1 % левофлоксацину, 1,2 % діоксидину та 1,2 % діоксидину з додаванням НМП 10 % на гідрофільній основі.

2. Мазі, які містили в своєму складі 1,2 % діоксидину або 1,2 % діоксидину в комбінації з 10 % НМП в дослідях *in vitro* мають високоєфективну антибактеріальну дію на полірезистентні клінічні штами кишкової та синьогнійної палички.

3. Мазевий препарат, який містив у своєму складі 0,1 % левофлоксацина, мав більш виражену антимікробну дію, ніж зразок мазі з 0,1 % офлоксацином по відношенню до досліджуваних клінічних грамнегативних штамів *E. coli* та *P.aeruginosa*.

4. Розробка мазевих препаратів з левофлоксацином або офлоксацином в комбінації з допоміжними речовинами, які сприяють посиленню їх антимікробної активності, є перспективним методом місцевого лікування гнійних ран.

ЛІТЕРАТУРА

- Абаев Ю. К. Проблема инфекции в хирургии / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. — 2010. — № 5-6. — С. 6-11.
- Биологическая характеристика и микробиологическая идентификация неферментирующих грамотрицательных бактерий: учебное пособие / Ю. Л. Волянський, В. И. Чернявский, С. В. Бирюкова [и др.]. — Х., 2010. — 47 с.
- Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки затверджені МОЗ України від 05.04.07. — К., 2007. — 9 с.
- Вільцанюк О.А. Характеристика збудників гнійно-запальних процесів м'яких тканин та післяопераційних гнійних ускладнень у хворих загально-хірургічного стаціонару / О. А. Вільцанюк, М. О. Хуторянський // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 84-88.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стен-тон Гланц. — М. : 1999. — 360 с.
- Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции / Е. А. Штанюк, В. В. Минухин, Н. А. Ляпунов, А. А. Лысокобылка // Universum: Медицина и фармакология. — 2014. — № 5 (6). / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>.
- Ляпунов Н. А. Поверхностно-активные, коллоидно-мицеллярные и антибактериальные свойства некоторых катионных антисептиков / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. В. Дунай // Фармация. — 2013. — № 4. — С. 44-47.
- Методические рекомендации по микробиологической диагностике и профилактике стафилококковой инфекции / [сост. В. А. Знаменский, Н. В. Дегтяр, С. Н. Кузьминский и др.]. — К., 1979. — 11 с.
- Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Приказ МЗ СССР от 17.04.1984 № 04 — 723/3-84. — 23 с.
- Методичні рекомендації по вивченню специфічної активності протимікробних лікарських засобів / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков [та ін.]. — К., 2004. — С. 21—22.
- Олийник А.П. Повязка для профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационной раны / А. П. Олийник, А. А. Переяслов // Инфекции в хирургии. — 2014. — № 2. — С. 45-47.
- Палій, Г. К. Мікробіологічна характеристика фторхінолонів та антисептиків [Текст] / Г. К. Палій, В. М. Бойко // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 445—448.
- Полирезистентность микрофлоры в хирургической клинике / В. В. Бойко, В. К. Логачов, И. А. Криворучко [и др.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 72-73.
- Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова [и др.] // Хирургия. — 2011. — № 5 — С. 72-77.
- Характеристика збудників гнійно-запальних процесів м'яких тканин та післяопераційних гнійних ускладнень у хворих загально-хірургічного стаціонару / О. А. Вільцанюк, М. О. Хуторянський // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 84-88.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА
АКТИВНОСТЬ
ПОЛИКОМПОНЕНТНЫХ
МАЗЕЙ С ОФЛОКСАЦИНОМ,
ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ
И ДИОКСИДИНОМ
ПО ОТНОШЕНИЮ К
ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМ
ШТАММАМ-
ВОЗБУДИТЕЛЯМ РАНЕВЫХ
ХИРУРГИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИЙ

*Е. А. Штанюк, В. В. Минухин,
Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая,
О. А. Головина, Д. В. Минухин*

ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF THE MULTICOMPONENT
OINTMENTS CONTAINING
OFLOXACIN,
LEVOFLOXACIN AND
DIOXIDIN AGAINST
MULTIRESISTANT STRAINS-
PATHOGENS OF WOUND
SURGICAL INFECTIONS

*Ye. A. Shtanyuk, V. V. Minuhin,
M. O. Lyapunov, O. P. Bezugla,
O. O. Golovina, D. V. Minuhin*

Резюме. В результате исследования было выявлено, что образцы мазей с 1,2 % диоксидином имеют эффективное и высокоэффективное антибактериальное действие в отношении полирезистентных клинических штаммов золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочек. Мазевой препарат, содержащий в своем составе 0,1 % левофлоксацина, имел более выраженное антимикробное действие по сравнению с образцом мази с 0,1 % офлоксацином в отношении исследуемых клинических грамотрицательных штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa* и грамположительных бактерий *S. aureus*.

Ключевые слова: мази, левофлоксацин, офлоксацин, диоксидин, клинические полирезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Summary. As a result of research it was revealed that samples of the ointments containing 1,2 % dioxidin have effective and highly effective antibacterial action against polyresistant clinical strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The ointment preparation containing 0,1 % levofloxacin had more expressed antimicrobial action in comparison with the ointment sample containing 0,1 % ofloxacin against gramnegative clinical strains of *E. coli*, *P. aeruginosa* and grampositive strains of *S. aureus*.

Key words: ointments, levofloxacin, ofloxacin, dioxidin, clinical multiresistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.