

4. *A genetic study of anteroposterior and vertical facial proportions using model-fitting* / I. Savoye, R. Loos, C. Carrels et al. // *The Angle Orthodontist*. — 1998. — Vol. 68. — P. 467-470.

5. *Volpe P. Biology and Human Concerns*. — Wm. C. Brown Publishers, 1993. — 611 p.

6. *Alvarez L., Jaffe K. Narcissism guides mate selection: Humans mate assortatively, as revealed by facial resemblance, following an algorithm of "self seeking like"* // *Evolutionary Psychology*. — 2004. — Vol. 2. — P. 177-194.

7. *Investigating an imprinting-like phenomenon in humans. Partners and opposite-sex parents have similar hair and eye colour* / A. C. Little, I. S. Penton-Voak, D. M. Burt, D. I. Perrett // *Evolution and Human Behavior*. — 2003. — Vol. 24. — P. 43-51.

8. *Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance* / N. Neave, S. Laing, B. Fink, J. T. Manning // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*

— 2003. — Vol. 270, N 1529. — P. 2167-2172.

9. *Whaley M. Book review "Survival of the Prettiest: The Science of Beauty" by N. Etcoff* // *Human Nature Review*. — 2002. — Vol. 2. — P. 398-401.

10. *Hume D., Montgomerie R. Facial Attractiveness signals different aspects of "quality" in women and men* // *Evolution and Human Behavior*. — 2001. — Vol. 22. — P. 93-112.

11. *Tafforeau M. P., Vignaud P., Brunet M. Anthracothere dental anatomy reveals a late Miocene Chad-Libyan bioprovince* // *PNAS*. — 2006. — Vol. 103, N 23. — P. 8763-8767.

12. *Survey of Young Adult Women Regarding Men's Orofacial Features* / S. Miyawaki, Y. Koh, R. Kim et al. // *J. Clin. Orthod*. — 2000. — P. 367-370.

13. *Hypodontia in hemifacial microsomia* / E. Maruko, C. Hayes, C. A. Evans et al. // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 15-19.

14. *Собчик Л. Н. Модифицированная методика Сонди. Тест восьми*

влечений. Серия: Практикум по психодиагностике. — СПб.: Речь, 2003. — 176 с.

15. *Payne C., Jaffe K. Self seeks like: Many humans choose their dog-pets following rules used for assortative mating* // *Journal of Ethology*. — 2005. — Vol. 23. — P. 15-18.

16. *Watson P. J., Andrews P. W. Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression: the social navigation hypothesis* // *Journal of Affective Disorders*. — 2002. — Vol. 72. — P. 1-14.

17. *Сонди Л. Учебник экспериментальной диагностики влечений: глупинно-психологическая диагностика и ее применение в психопатологии, психосоматике, судебной психиатрии, криминологии, психофармакологии, профессиональном, семейном и подростковом консультировании, характеристологии и этнологии* / Пер. с нем. — М.: Когито-Центр, 2005. — 557 с.

18. *Lewis R. Life*. — Wm. C. Brown Publishers, 1995. — 884 p.

УДК 615.281.9-542.272.33-615.454.1-616.092.7

Н. О. Вринчану<sup>1</sup>, С. М. Титаренко<sup>2</sup>, В. А. Дєєв<sup>2</sup>

## ІНГІБУЮЧА ДІЯ МАЗІ НА ОСНОВІ НОВОГО ПОХІДНОГО АМІНОАДАМАНТАНУ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ БАКТЕРІЙ

<sup>1</sup>Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,

<sup>2</sup>Інститут хірургії та трансплантології АМН України, Київ

### Вступ

Сьогодні для лікування ранової інфекції використовується багато антимікробних засобів як системної, так і місцевої дії. Але навіть при своєчасному їх застосуванні кількість ускладнень при цій патології не зменшується. Так, за даними National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) [1], із 593 244 оперативних втручань випадки гнійних ускладнень реєструвались у 15 523 пацієнтів. У Росії гнійно-запальні процеси виникають у 30 % хірургічних хворих [2]. Частота виникнення і тяжкість перебігу ускладнень залежать переважно від характеру хірургічного втручання, виду збудника, стану імунної системи тощо. Так,

після апендектомії дані процеси спостерігаються у 40,4 % хворих, холецистектомії — у 32 %, після резекції шлунка — у 21,4 %, операціях на підшлунковій залозі — у 50 % [3; 4]. Летальність від післяопераційних гнійно-запальних процесів сягає 40 % [5].

Велике значення в їх розвитку належить нозокоміальним збудникам. За даними ВООЗ [1], ускладнення, зумовлені внутрішньолікарняною інфекцією (ВЛІ), реєструються у 6–7 % госпіталізованих пацієнтів. У стаціонарах США щороку виявляється близько 2 млн таких захворювань, у Німеччині — 500–700 тис. [6]. Провідне місце в структурі ВЛІ продовжує посідати хірургічна ранова інфекція — ускладнення виникають

у 12–30 % прооперованих хворих [1–3].

При дослідженні чутливості нозокоміальних штамів, представників родини *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *E. coli* та ін.), встановлено, що найбільшу активність *in vitro* до штамів — продуцентів β-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) виявляють карбапенемами (меропенем). Клінічне значення відносно *Klebsiella spp.* та *E. coli* мають також цефепім і частково амікацин. Встановлено, що для 27,1 % штамів золотистого стафілокока характерна резистентність до кліндаміцину, для 30,7 % — до гентаміцину, для 39,5 % — до еритроміцину [7–8]. Відносно *P. aeruginosa*, виділених від хворих із нозокомі-



альними інфекціями, найактивнішими препаратами є меропенем, амікацин і цефтазидим — кількість резистентних штамів становить 3,0; 6,3 і 12,2 % відповідно. Активність іміпенему та ципрофлоксацину нижча — 22,9 та 32,8 % резистентних штамів відповідно. Найменш активним був гентаміцин, до якого не чутливі 73,9 % штамів. Кількість стійких до піперациліну та піперациліну/тазобактаму штамів дорівнює 56,5 та 37,7 % відповідно [8].

Серед причин зниження чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів є нераціональне їх використання, відсутність необхідного контролю за проблемними джерелами госпітальних інфекцій, динамікою чутливості внутрішньолікарняних штамів до хіміотерапевтичних засобів тощо.

Особливе значення для формування резистентності має використання для системної терапії тих антибіотиків, які входять до складу препаратів для місцевого використання (мазі, аерозолі та ін.). Так, дослідження, проведені в Росії щодо визначення чутливості 879 штамів *S. aureus* до 9 антибактеріальних препаратів у формах для місцевого застосування (фузидієва кислота, гентаміцин, мупіроцин, ципрофлоксацин, еритроміцин, кліндаміцин, лінкомицин, тетрациклін і хлорамфенікол) [9], свідчать, що найбільша активність притаманна фузидієвій кислоті та мупіроцину. Менш активними були кліндаміцин, гентаміцин, тетрациклін, еритроміцин і хлорамфенікол, до яких були стійкими 27,1; 30,7; 37,1; 39,6 і 43,1 % штамів відповідно, що свідчить про необхідність обмеження застосування цих препаратів для емпіричної антибіотикотерапії інфекцій шкіри та м'яких тканин.

Таким чином, не зважаючи на значну кількість антимікробних засобів, проблема боротьби з гнійними процесами шкіри, м'яких тканин, у тому числі такими, що виникли через хірур-

гічні втручання, залишається актуальною.

Одним із перспективних напрямків розв'язання цієї проблеми є пошук нових речовин з антибактеріальною й антигрибковою дією та розробка на їх основі ефективних лікарських форм, зокрема для місцевого застосування. У цьому аспекті заслуговують на увагу похідні адамантану. За даними літератури [10], серед цього класу хімічних речовин є активні інгібітори росту та розмноження як бактерій, так і грибів.

**Метою** даної роботи було вивчення антимікробної дії експериментальної мазі, розробленої на основі нового похідного аміноадамантану (ААБ), відносно клінічних штамів бактерій.

#### Матеріали та методи дослідження

Антимікробна активність мазі була вивчена відносно бактерій, виділених з ран після хірургічних втручань у пацієнтів Інституту хірургії та трансплантології АМН України в 2005 р.

Ідентифікацію мікроорганізмів і чутливість до антибіотиків проводили за допомогою бактеріологічного аналізатора міні API фірми "Bio Merieux" (Франція) згідно з рекомендаціями [11]. У роботі досліджена чутливість мікроорганізмів до 21 антибіотика.

Дослідження антибактеріальної дії розробленої мазі та препаратів порівняння (мазі «Нітацид-Дарниця», «Мірамістин-Дарниця», «Левомеколь» виробництва ЗАТ НВЦ «БХФЗ») проводили на м'ясопептонному агарі методом лунок. У кожному лунку вносили по 100 мг мазі. Посівна доза бактерій дорівнювала  $10^6$  КУО на 1 мл середовища. Для приготування інокуляту необхідної густини використовували стандарт мутності ДНДІСКМБП ім. Л. О. Тарасевича. Антибактеріальну активність визначали через 18–24 год інкубації в термостаті при

35–37 °С, вимірюючи зони затримки росту мікроорганізмів. Реєстрували кількість резистентних, чутливих і помірно-чутливих штамів мікроорганізмів (зони затримки росту  $\leq 10$  мм,  $>16$  мм, 11–15 мм відповідно).

#### Результати дослідження та їх обговорення

При висіванні з рани й ідентифікації мікроорганізмів встановлено, що в 252 (72 %) випадках причиною гнійних післяопераційних ускладнень були бактерії, а в 49 (28 %) — гриби.

Серед бактерій переважали грамнегативні (80,96 %), а саме: *E. coli* (40,2 %), *P. aeruginosa* (24,5 %), *Kl. pneumoniae* (16,7 %) та ін. Із 46 штамів грампозитивних бактерій у 50 % випадків виявлені *S. aureus*, у 45,8 % — *S. epidermidis*. Частка *S. pyogenes* становила 4,2 %. Окрім цих мікроорганізмів, збудниками гнійних ускладнень у поодиноких випадках були *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Ps. putida*.

Дані дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків наведені на рис. 1–3.

Результати проведених експериментів свідчать, що до амікацину чутливі 47 % штамів синьогнійної палички, до фосфоміцину — 64 %, меропенему — 44 %, тіенаму — 47 %, цефтазидиму — 37,2 %, цефотаксиму та цефепіму — 6,3 %, офлоксацину — 6 %, ципрофлоксацину — 4 %, до гентаміцину чутливі тільки 10 % штамів *P. aeruginosa*.

У 50 % випадків кишкова паличка виявила чутливість до дії гентаміцину та цефамандолу, в 48 % — до цефтріаксону, в 42 % — до цефуроскиму, в 70 % — до ципрофлоксацину, в 46 % — до амікацину. Норфлоксацин пригнічував ріст і розмноження 61 % виділених штамів *E. coli*, меропенем — 97,2 %, тіенам — 94,6 %, офлоксацин — 64,1 % і цефтазидим — 64,1 % виявлених збудників.



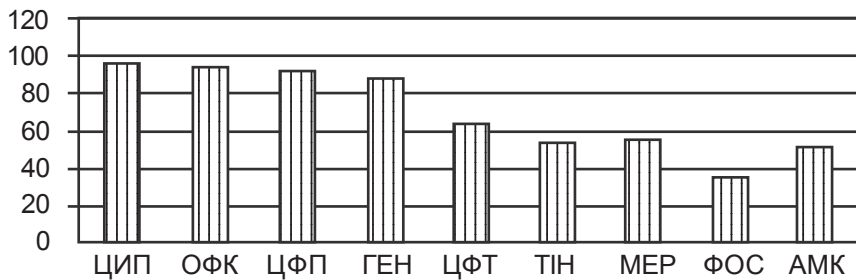


Рис. 1. Резистентність (%) клінічних штамів *Ps. aeruginosa* до антибіотиків: ЦИП — ципрофлоксацин, ОФК — офлоксацин, ЦФП — цефепім, ГЕН — гентаміцин, ЦФТ — цефтазидим, ТІН — тієнам, МЕР — меропенем, ФОС — фосфоміцин, АМК — амікацин

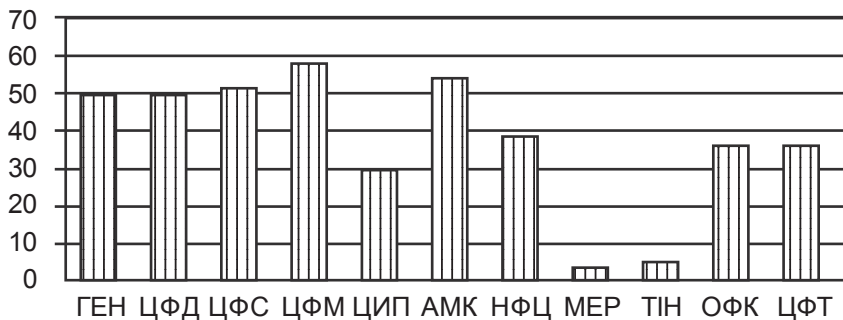


Рис. 2. Резистентність (%) клінічних штамів *E. coli* до антибіотиків: ГЕН — гентаміцин, ЦФД — цефамандол, ЦФС — цефтріаксон, ЦФМ — цефуроксим, ЦИП — ципрофлоксацин, АМК — амікацин, НФЦ — норфлоксацин, МЕР — меропенем, ТІН — тієнам, ОФК — офлоксацин, ЦФТ — цефтазидим

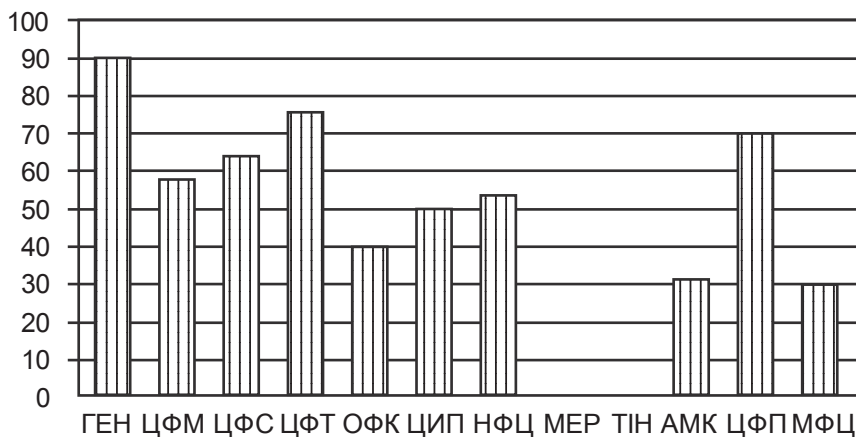


Рис. 3. Резистентність (%) клінічних штамів *Kl. pneumoniae* до антибіотиків: ГЕН — гентаміцин, ЦФМ — цефуроксим, ЦФС — цефтріаксон, ЦФТ — цефтазидим, ОФК — офлоксацин, ЦИП — ципрофлоксацин, НФЦ — норфлоксацин, МЕР — меропенем, ТІН — тієнам, АМК — амікацин, ЦФП — цефепім, МФЦ — моксифлоксацин

Дослідження інгібуючої дії антимікробних засобів відносно *Kl. pneumoniae* свідчать, що цей мікроорганізм виявляє найбільшу чутливість до меропенему та тієнаму (100 % чутливих штамів). До моксифлоксацину чутливі 70 % виділених штамів, до амікацину — 69 %, офло-

ксацину — 60 %, ципрофлоксацину, норфлоксацину — близько 50 %. У 36 % випадків мікроорганізми чутливі до цефтріаксону. Найбільшу стійкість *Kl. pneumoniae* виявила до гентаміцину (10 % чутливих штамів).

Відносно стафілококів найактивнішими препаратами були

тієнам, меропенем, офлоксацин, цефтріаксон, цефазолін (84; 80; 70; 66 і 68 % чутливих штамів відповідно), до гентаміцину — тільки 10 % штамів. Загалом *S. epidermidis* виявляє більш виражену резистентність до антибіотиків, ніж *S. aureus*.

## Висновки

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що основними збудниками гнійних ускладнень післяопераційних ран були грамнегативні мікроорганізми. Найактивнішими антимікробними препаратами відносно бактерій родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli* та *Kl. pneumoniae*) були карбапенеми (меропенем та тієнам), відносно *P. aeruginosa* — представник фосфонатів — фосфоміцин. Грампозитивні мікроорганізми виявили більш виражену чутливість до антибіотиків, ніж грамнегативні.

Дослідження антимікробної дії мазі, розробленої на основі нового похідного адамантану відносно еталонних штамів мікроорганізмів, показали, що мазь проявляє виражену антибактеріальну й антифунгальну дію (зони затримки росту становлять: відносно *S. aureus* ATCC 25923 — 26 мм; *E. coli* ATCC 25922 — 24 мм; *P. aeruginosa* ATCC 27853 — 19 мм; *C. albicans* NCTC 885/653 — 36 мм).

Результати порівняльного вивчення антибактеріальної активності мазі щодо клінічних штамів *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* і *S. epidermidis* (таблиця) свідчать, що мазь, розроблена на основі сполуки ААБ, поступаєтья таким препаратам, як нітацид і левомеколь, і має переваги порівняно з мірамістином.

Проведені експерименти показали, що адамантанвмісна мазь пригнічує ріст і розмноження і грамнегативних, і особливо грампозитивних бактерій. За силою дії вона дещо поступаєтья таким препаратам антибактеріальної спрямованості, як «Нітацид-Дарниця» та «Левомеколь» і не поступаєтья або перевершує мазь «Мірамістин-Дарниця».

Таблиця

**Антибактеріальна активність досліджуваних мазей  
відносно клінічних штамів мікроорганізмів**

Мікроорганізми	Зони затримки росту, мм			
	Мазь на основі сполуки ААБ	Мазь «Нітацид»	Мазь «Левомеколь»	Мазь «Мірамістин»
<i>E. coli</i>	15,30±0,58	27,60±0,76*	31,3±1,0*	11,90±0,47*
<i>P. aeruginosa</i>	15,80±0,47	23,3±0,9*	20,0±0,8*	10,70±0,38*
<i>Kl. pneumoniae</i>	16,00±1,53	29,5±0,8*	32,6±2,3*	11,5±1,2*
<i>S. aureus</i>	23,0±2,5	30,50±2,15*	32,3±2,6*	19,0±1,3
<i>S. epidermidis</i>	23,5±2,8	36,7±4,9*	37,8±1,5*	22,6±3,5

Примітка. \* —  $P < 0,05$  порівняно з ААБ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Профілактика інфекцій в області хірургічного втручання (Руководство НІСРАС) / А. Дж. Манграм, Т. К. Харан, М. Л. Пирсон і др. // Клин. мікробиол. і антимікробн. хіміотерапія. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 74-101.
2. Брискин Б. С., Хачатрян Н. И. Внутрібольничні інфекції і їх профілактика: взгляд хірурга // Інфекційний контроль. — 2003. — № 2. — С. 9-12.
3. Блатун Л. А. Флегмони і абсцеси — сучасні можливості лікування // Леч. врач. — 2002. — № 1, 2. — С. 13.

4. *Этиологическая структура гнойно-септических осложнений в отделении сердечно-сосудистой хирургии* / О. К. Бигуль, В. В. Румбешт, А. А. Дюжиков, С. В. Мамчин // Клин. мікробиол. і антимікробн. хіміотерапія. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 14-15.

5. *Особенности антибиотикотерапии при абдоминальном сепсисе* / В. В. Хацько, В. И. Мамчин, В. И. Черный і др. // Архив клин. і експерим. медицини. — 2002. — Т. 11, № 2. — С. 234-237.

6. *Брико Н. И. Особенности в эпидемиологии внутрібольничных инфекций на современном этапе* // Мед. сестра. — 2000. — № 2. — С. 41-43.

7. *Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов S. aureus в России: результаты многоцентрового исследования* / А. В. Дехнич, И. А. Эйделштейн, А. Д. Нарезкина і др. // Клин. мікробиол. і антимікробн. хіміотерапія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 325-336.

8. *Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов Ps. aeruginosa, выделенных в отделении реанимации и интенсивной терапии России* / Л. С. Страчунский, Г. К. Решедько, О. И. Стецюк і др. // Там же. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 35-48.

9. *Страчунский Л. С., Дехнич А. В., Белькова Ю. А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении S. aureus: результаты российского многоцентрового исследования* // Там же. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 157-163.

10. *Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives I* / A. Orzeszko, R. Gralowska, B. Starosciak, Z. Kazimierzczuk // Acta Biochimica Polonica. — 2000. — Vol. 47, N 1. — P. 87-94.

11. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания МУК 4.2.1890-04* // Клин. мікробиол. і антимікробн. хіміотерапія. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306-359.

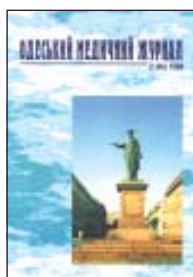
*Передплачуйте і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

