

Popov M.M., Kalinichenko S.V., Chausovska T.A., Babych E.M., Korotkikh O.O., Kivva F.V., Kovalenko O.I., Balak O.K.

### THE INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC IRRADIATION AND GAS COMPOSITION OF CULTIVATION CONDITIONS ON THE ABILITY OF STAPHYLOCOCCI AND CORYNEBACTERIA TO BIOFILM FORMATION

**Summary.** Theoretical and experimental substantiation of millimeter waves in different frequency bands and microaerophilic cultivation conditions influence on the formation of staphylococci and corynebacteria subpopulations with low and high ability to form biofilms is presented in the article. It was experimentally proved that electromagnetic waves in the frequency range of 42.2 GHz were able to stimulate *Staphylococcus aureus* test-strains biofilms formation and inhibited biofilms formation of pathogenic corynebacteria. It was shown the significant increase of corynebacteria test-cultures biofilm formation and the tendency to increasing of the properties in some strains of *S. aureus* under the influence of irradiation in 61.0 GHz frequency range. For microaerophilic cultivation conditions ability of *Staphylococcus aureus* to the formation of biofilms increased, but for pathogenic corynebacteria it was unchanged.

**Key words:** electromagnetic irradiation, microaerophilic conditions, corynebacteria staphylococci, biofilms.

Рецензент - д.мед.н., професор Коляда Т.І.

Стаття надійшла до редакції: 9.11.2015 р.

Попов Миколай Миколайович - д.мед.н., професор, директор ДУ "ІМІ НАМН"; imidir@ukr.net

Калініченко Світлана Вікторівна - к.мед.н., ст.н.с., провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ "ІМІ НАМН"; kalinichenko\_sv@ukr.net

Бабич Євгеній Михайлович - д.мед.н., професор, завідувач лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ "ІМІ НАМН"; babych\_em@ukr.net

Чаусовська Тетяна Анатоліївна - к.мед.н., ст.н.с., провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ "ІМІ НАМН"; ta\_ryzhkova@ukr.net

Коротких Олена Олегівна - аспірант очної форми навчання лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ "ІМІ НАМН"; +38 057 73-13-151

Ківва Фелікс Васильович - д. фіз.-мат. н., професор, керівник наукового відділу ІРЕ ім. О.Я. Усикова НАНУ; secretar@ire.kharkov.ua

Коваленко Ольга Іванівна - к. фіз.-мат. н., науковий співробітник наукового відділу ІРЕ ім.О.Я. Усикова НАНУ; secretar@ire.kharkov.ua

Балак Олексій Кузьмич - к.мед.н. асистент кафедри мікробіології ХНМУ; +38 057 70-77-362

© Филимонова Н.И., Гейдерих О.Г., Литаров В.Е.

УДК: 615.454.1:615.28:661.8?035

Филимонова Н.И., Гейдерих О.Г., Литаров В.Е.

Национальный фармацевтический университет (ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002)

### ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ АНТИСЕПТИКОВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

**Резюме.** Среди антисептиков неорганической природы особое внимание следует уделить препаратам, содержащим йод, который обладает широким спектром противомикробного действия. Проведен первичный микробиологический скрининг предложенных комплексных мягких лекарственных форм на основе дозозависимого технологического совмещения в составе действующих веществ йода кристаллического, йодида калия, димексида, касторового масла, с использованием в качестве основы полиэтиленоксида. По полученным результатам исследований доведена перспективность применения 3% йодсодержащей мази.

**Ключевые слова:** антисептики, антимикробная активность, йодсодержащие мази.

#### Введение

Современная статистика инфекционной патологии подтверждает прогнозы ведущих инфекционистов и эпидемиологов: вспышки инфекционных заболеваний по сравнению с прошлым возникают все быстрее и быстрее, чем когда-либо, распространяются по всему миру, их становится все труднее лечить. На современном этапе проблема распространения инфекционных заболеваний, возникающих или возрождающихся в результате взаимодействия между животными, людьми и экосистемой может рассматриваться как глобальная мировая проблема. Способствуют массовому распространению инфекционной патологии и миллиарды людей, мигрирующих по планете, "вспышки или эпиде-

мии в одной части мира находятся всего в нескольких часах езды и становятся неизбежной угрозой в другом месте" (из доклада на заседании ООН). По словам директора Института инфекционных болезней в Сиднее, профессора Соррелл: "У нас есть две основные проблемы, в контексте возникающих инфекционных заболеваний в ближайшие десятилетия - вспышки, которые могут перерасти в пандемии, и продолжающийся рост резистентности возбудителей к антимикробным и другим специфическим препаратам (возбудители туберкулеза, брюшного тифа, малярии)" [5].

Среди эффективных противомикробных средств, помимо антибиотиков, следует назвать и антисептики.

На сегодняшний день особое внимание следует уделить группе антисептиков неорганической природы. В основе создания препаратов этой группы лежит, прежде всего, использование йода, серебра, меди, цинка. В большинстве случаев терапии местных инфекционных процессов преимущество следует отдать антисептикам, по сравнению с антибиотиками, так как для антисептиков характерно более медленное формирование лекарственной устойчивости, высокая биодоступность препарата в очаге инфекции, обусловленная специфической лекарственной формой и методом применения. С целью лечения гнойных осложнений раневых процессов, актуальным направлением в борьбе с локальной инфекцией является создание мягких лекарственных форм.

Целью исследования стало изучить антимикробную активность комплексных антисептических йодсодержащих мазей на основе полиэтиленоксида.

### Материалы и методы

Для изучения антимикробной активности получены образцы 3 йодсодержащих мазей (1%, 3%, 5%).

В качестве микробиологической модели в соответствии с рекомендациями ВОЗ использованы тест-штаммы ( $10^2$  КОЕ/мл) *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885-663.

Для определения антибактериальной активности опытных образцов использовали агар Мюллера-Хинтона, противогрибковой активности - агар Сабуро. Каждую серию питательной среды качественно и количественно контролировали в соответствии с нормативными документами. Противомикробную активность определяли методом диффузии в агар (метод "колодцев") [4]. В каждую лунку (размером 6-8 мм) вводили препарат, чашки Петри размещали в термостате. Посевы бактерий культивировали в течение 24 часов при температуре 37°C, гриба рода *Candida* - 48 часов при 25°C. Степень чувствительности микроорганизмов к исследуемым образцам оценивали по размеру зон задержки роста.

### Результаты. Обсуждение

В результате теоретического обоснования фармакологической целесообразности нами разработана рецептура и технология воспроизведения комплексных антисептических йодсодержащих мазей на основе полиэтиленоксида.

На основе проведенного прогнозирования в состав мазей в качестве действующих веществ включены йод кристаллический в дозозависимых соотношениях, йодид калия, димексид, а в образец 5% йодной мази кроме прочего было введено касторовое масло.

В пользу указанного выбора свидетельствовало следующее. По данным литературы йод обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бакте-

**Таблица 1.** Антимикробная активность образцов йодсодержащих мазей в отношении референс-штаммов.

Наименование образца	Зоны задержки роста, мм				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Мазь йодная 1%	27±1,04	20±1,05	27±1,03	25±1,7	27±1,05
Мазь йодная 3%	30±1,05	21±1,4	27±1,4	30±2,1	28±0,6
Мазь йодная 5%	28±0,8	18±1,6	24±1,2	23±1,2	26±1,7

рий, грибов, вирусов, простейших. Антимикробное действие йода основано на повреждении клеточной стенки патогенных микроорганизмов за счет окисления аминокислот бактериальных белков, содержащих SH- и OH-группы. В основном это бактериальные ферменты и трансмембранные белки. В результате окисления изменяется их четвертичная структура и они теряют каталитическую и энзимную активность [1, 2, 3, 6].

Комплексные соединения йода на основе полиэтиленоксида имеют ряд преимуществ перед спиртовыми растворами йода, что выражается в более продолжительном, минимальном раздражающем действии и отсутствии окрашивания кожи.

Введение в рецептуру димексида основано на том, что препарат на микробиологическом уровне проявляет противомикробное действие - проникает через клеточную стенку бактерий, а на фармакологическом - обладает местным анальгезирующим и противовоспалительным действием, умеренным антисептическим и фибринолитическим эффектом.

Экспериментальный образец "Мазь йодная 5%" в качестве вспомогательного вещества содержал касторовое масло, обладающее противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

В условиях *in vitro* проведен первичный микробиологический скрининг 3 образцов мазей: мазь йодная 1%, мазь йодная 3%, мазь йодная 5%. В качестве мазевой основы использованы ПЭО-1500, ПЭО-400.

Результаты исследования антимикробной активности образцов мазей представлены в табл. 1.

По результатам проведенных исследований установлено, что все представленные образцы мазей обладают широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов. Наибольшую активность все исследуемые образцы оказали относительно культур *S. aureus* (зоны задержки роста 27-30 мм), *P. aeruginosa* (зоны задержки роста 23-30 мм), *B. subtilis* (зоны задержки роста 24-27 мм). В отношении культуры гриба *C. albicans* зоны задержки роста оказались практически одинаковыми и составили 26-28 мм.

При этом следует отметить, что увеличение содержания йода кристаллического сопровождается повышением противомикробной активности. Так, противо-

микробная активность 3% йодной мази в среднем в 1,1 раза превышала активность 1% йодной мази. Однако, в случае 5% йодной мази отмечается снижение уровня антимикробной активности (зоны задержки роста по сравнению с 3% мазью в среднем меньше в 1,2 раза), что может быть связано с введением в рецептуру касторового масла, которое ухудшает диффузию действующего вещества в агар.

Оптимальный результат выявлен у образца "Мазь йодная 3%".

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Полученные результаты показали зависимость антимикробной активности от количественного содер-

жания йода кристаллического в образцах мази. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о перспективности создания мягкой лекарственной формы в виде мази на основе антисептиков неорганической природы.

Полученная на основе рецептурно-технологического сочетания комплексная антисептическая мазь в составе йод кристаллический, йодид калия, димексид рекомендуется для изучения фармакотерапевтических свойств при соответствующем моделировании локализованной гнойно-воспалительной инфекции грамположительными, грамотрицательными пиогенно-образующими микроорганизмами, их ассоциациями, а также микст с дополнительным привлечением *S. albicans*.

### Список литературы

- Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения [Электрон. ресурс] /Л.А. Блатун //Consilium medicum. Хирургия. - 2007. - Т.9, №1. - Режим доступа: [http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/07\\_01/9.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/07_01/9.shtml).
- Кудыкин М.Н. Повидон-йод в основе лечения инфицированных ран [Электронный ресурс] /М.Н.Кудыкин //РМЖ.- Электрон. журн.- 2013. - №34. - С. 1755. - Режим доступа: <http://www.rmj.ru/articles>.
- Применение препарата "Бетадин" в лечении инфицированных ран / В.В.Михальский, С.В. Горюнов, А.Е. Богданов [и др.] //Русский мед. журнал. Хирургия. Урология. - 2010. - Т.18, №29. - С. 1780-1788.
- Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузным методом /Г.К.Решедько, О.У.Щецок //Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т.3, №4. - С.348-355.
- Трихлеб В.И. Актуальные инфекционные заболевания в мире [Электрон. ресурс] /В.И.Трихлеб. - Режим доступа: <http://www.likar.info/pro/article-48159-aktualnyie-infektsionnyie-zabolevaniya-v-mire>.
- Cooper R.A. Iodine revisited /R.A.Cooper //Intern. Wound J. - 2007. - Режим доступа: <http://www.biologiq.nl/UserFiles/Iodine%20Revisited.pdf>

**Філімонова Н.І., Гейдерих О.Г., Літаров В.Є.**

### ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ АНТИСЕПТИКІВ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

**Резюме.** Серед антисептиків неорганічної природи особливу увагу слід приділити препаратам, що містять йод, який має широкий спектр антимікробної дії. Проведено первинний мікробіологічний скринінг запропонованих комплексних м'яких лікарських форм на основі дозозалежного технологічного суміщення в складі діючих речовин йоду кристалічного, йодиду калію, димексиду, рицинової олії, з використанням в якості основи поліетиленоксиду. За отриманими результатами досліджень доведена перспективність застосування 3% йодовмісної мазі.

**Ключові слова:** антисептики, антимікробна активність, йодовмісні мазі.

**Filimonova N.I., Geyderich O.G., Lytharov V.E.**

### PROSPECTS OF CREATION OF SOFT MEDICINAL FORMS BASED ON INORGANIC ANTISEPTICS

**Summary.** Among the inorganic antiseptics, special attention should be given drugs containing iodine, which has a broad spectrum of antimicrobial action. Primary screening conducted microbiological proposed soft complex formulations based on dose-technological combination of active ingredients in the composition a crystalline, potassium iodide, iodine, dimexidum, castor oil, using polyethylene oxide as a base. According to the results of research brought the prospect of application of 3% iodine-containing ointment.

**Key words:** antiseptics, antimicrobial activity, iodine-containing ointments.

**Рецензент - д.мед.н., професор Тюпка Т.И.**

Статья поступила в редакцию: 4.11.2015 г.

Филимонова Наталья Игоревна - д.мед.н., профессор, зав. кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармуниверситета; +38 057 706-30-67; megiddo@ukr.net

Гейдерих Ольга Григорьевна - к.мед.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармуниверситета; +38 057 706-30-67; microbiology@nuph.edu.ua

Литаров Владимир Евгеньевич - д.мед.н., профессор, ООО "Укрветбиофарм"; +38 050 30-10-142