

УДК 579.61:615.282

В.Г. Палій, О.А. Назарчук, Д.В. Палій, К.І.Яковець

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ДЕКАМЕТОКСИН®

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця

Резюме. У роботі наведено результати дослідження застосування декаметоксину®, декасану®, аурисану® для профілактики, лікування захворювань мікробної етіології. Наведено нові дані протимікробної активності декаметоксину® (ДКМ), показана мікробостатична, мікробоцидна дія на збудників інфекційних захворю-

вань. Клінічними спостереженнями (705 пацієнтів) доведено ефективність застосування декасану®, аурисану® для лікування, профілактики захворювань вуха, носа, горла, бактеріальної, вірусної, грибової етіології.

Ключові слова: аурисан®, декаметоксин®, декасан®, тонзиліт, риніт.

Вступ. Антибіотики, антисептики застосовують для лікування та профілактики інфекційних захворювань. Серед похідних декаметилендіаміну виявили речовини з антимікробними властивостями. Так, бромиста сіль двозаміщеного декаметилендіаміну проявляла високу антибактеріальну дію. У серії дослідів встановлено, що бісхінолінові четвертинні амонієві сполуки адсорбуються на клітинній стінці стафілококів, інших бактерій. Крім того, препарати проникають у цитоплазму бактерій, згубно діють на важливі фізіологічні структури. Виявлено, що деквадин (0,9 мг/кг) запобігав розвитку захворювання в лабораторних тварин, інфікованих смертельною дозою стафілокока [7]. Деквадин (декамін) використовують для лікування захворювань горла. Завдяки всебічному вивченню властивостей сполук декаметилендіаміну збільшили арсенал лікарських антимікробних препаратів [3-6].

Мета дослідження. Вивчити, обґрунтувати медичне застосування декаметоксину®, декасану®, аурисану® для профілактики, лікування захворювань, зумовлених мікроорганізмами.

Матеріал і методи. Хімічна будова, властивості декаметоксину®. Субстанцію декаметоксину® (Decamethoxinum, ДКМ®) виготовлено на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії

Національної академії наук України (табл. 1, рис. 1). Реєстраційне посвідчення UA/12128/01/01. Термін дії з 13.04.2012 по 13.04.2017 р. відповідно до наказу № 264 МОЗ України від 13.04.2012 р. Дослідження фізико-хімічних властивостей лікарського антисептичного препарату ДКМ® проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України [4].

У роботі використовували сучасні медичні, мікробіологічні методи дослідження лікарських препаратів. Досліди виконували на музейних, клінічних штамах мікроорганізмів, виділених з організму пацієнтів. Статистичну обробку числових даних виконували за допомогою стандартного пакета прикладних програм для біологічних, медичних досліджень (Excel Microsoft Office; STATISTICA 6.0).

ДКМ® являє собою білий дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом; легкорозчинний у воді Р та 96 % спирті. рН досліджуваного зразка ДКМ® знаходиться в межах від 5,5 до 7,5. Зразок має питоме оптичне обертання від 48° до 51°, що відповідає стандарту ДКМ® за ДФУ. Температура плавлення ДКМ® знаходиться в межах 163 – 168°С з повним розкладанням.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначення антимікробної дії ДКМ® на різні ви-

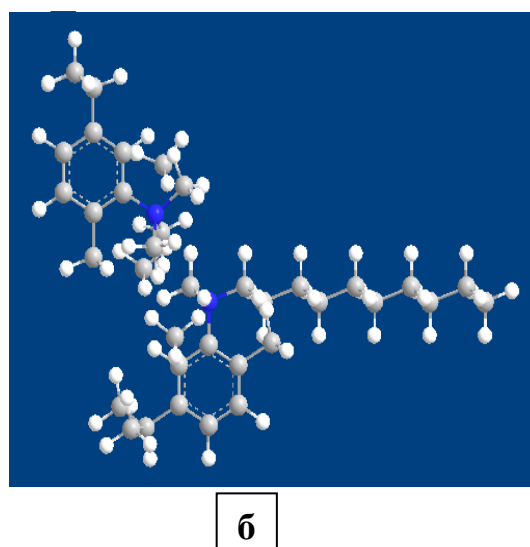
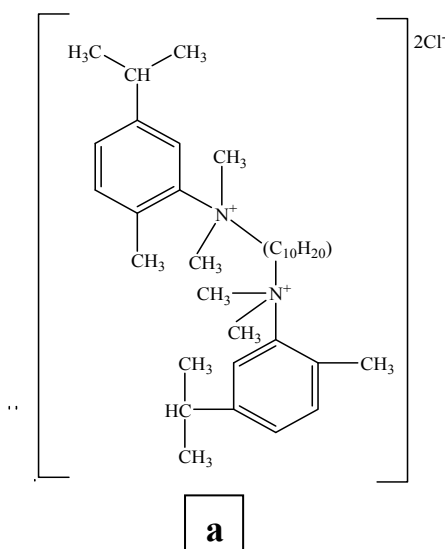


Рис. 1. Декаметоксин® (Decamethoxinum): а – структурна формула; б – просторова будова ДКМ у форматі 3D

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості декаметоксину®

Показники	Характеристика показників
Епірична формула, хімічна назва ДКМ®	C ₃₈ H ₇₄ C ₁₂ N ₂ O ₄ , 1,10-декамтилен-біс (N,N- диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид
Значення радикала	C ₁₀ H ₁₉
Молекулярна маса	693,9
Температура плавлення	158 ⁰ С
Розчинність	вода, етанол
Термостійкість	+120,6 ⁰ С під тиском в одну атмосферу
Температура плавлення	від 163 ⁰ С до 168 ⁰ С (з розкладанням)

Таблиця 2

Характеристика антимікробної активності декаметоксину® (мкг/мл)

Мікроорганізми, кількість штамів	Мінімальна бактеріостатична, фунгістатична концентрація (МБСК-МФСК)	Мінімальна бактерицидна, фунгіцидна концентрація (МБЦК-МФЦК)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,12	0,24
<i>Streptococcus viridians</i> spp.	0,97	1,95
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	7,81	15,62
<i>Shigella flexneri</i> spp.	0,97	1,95
<i>Salmonella typhimurium</i> spp.	15,62	31,25
<i>Salmonella enteritidis</i> spp.	31,25	62,5
<i>Enterococcus</i> spp.	0,48	0,97
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> spp. (n 4)	0,48	0,97
<i>Proteus vulgaris</i> spp.	31,25	62,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	15,62	31,25
<i>Bac. subtilis</i> spp.	0,12	0,24
<i>Bac. anthracoides</i> spp.	0,48	0,97
<i>Salmonella typhi</i> spp.	3,9	7,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	31,25	62,5
<i>Vibrio metchnikovi</i>	0,24	0,48
<i>Candida albicans</i> CCM 885	0,48	0,97
<i>Candida albicans</i> (n 8)	0,48-7,8	0,97-15,62

ди умовно-патогенних мікроорганізмів показало, що лікарський засіб володіє широким спектром антимікробної активності (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, ДКМ® проявляє бактеріостатичну (фунгістатичну) дію в дозах 0,12-7,81 мкг/мл на музейні та клінічні штами грам-позитивних мікроорганізмів (стафілокок, стрептокок, спороутворюючі бацили, коринебактерії дифтерії, *Candida albicans*), грам-негативних бактерій (ешерихії, сальмонели, шигели, клебсієли, протеї, вібріони та ін.). Для досягнення бактеріцидного (фунгіцидного) ефекту необхідні різні дози препарату ДКМ® для сальмонел (31,25-62,5 мкг/мл), протею (62,5 мкг/мл), клебсієл (31,25 мкг/мл), ешерихій (15,62 мкг/мл), псевдомонад (62,5 мкг/мл). Бактерицидні маленькі дози виявилися для стафілокока (0,24 мкг/мл), стрептокока (1,95 мкг/мл), ентерокока (0,97 мкг/мл), коринебактерій дифтерії (0,97 мкг/мл).

Антимікробна доза ДКМ® на бактерії залежала від кількості мікроорганізмів в одному мл, фізико-хімічних показників, складу поживного середовища. У поживному середовищі з 10 % білків сироватки крові антимікробна активність ДКМ® знижувалась у 4-16 разів. У слабкокислому поживному середовищі (рН 6.0) препарат проявляв антимікробну дію на стафілокок (3,9 мкг/мл). Слабколузжне поживне середовище (рН 8.0) не впливало на протимікробні властивості ДКМ® для золотистого стафілокока.

Характеристика дії ДКМ® на термогенез мікроорганізмів. Мікрокалориметрія базується на вимірюванні тепловиділення в живих клітинах, у тому числі в мікроорганізмів. Мікрокалориметрію застосовують для визначення властивостей мікроорганізмів, їх ідентифікації, оцінки фізіологічних змін, що відбуваються в клітинах. Досліди виконували на мікрокалориметрі Кальве

Таблиця 3

Характеристика тепловиділення *S. aureus* ATCC 25923 за наявності декаметоксину® (мкг/мл)

Декаметоксин, мкг/мл	Кількість калорій (Q)
Контроль	0,44
$0,97 \cdot 10^{-4}$	0,065
$1,95 \cdot 10^{-3}$	0,08
$3,9 \cdot 10^{-3}$	0,067
$7,8 \cdot 10^{-3}$	0,18
$15,6 \cdot 10^{-2}$	0,17
$31,2 \cdot 10^{-2}$	0,16
$62,5 \cdot 10^{-2}$	0,15
$125 \cdot 10^{-2}$	0,14
$250 \cdot 10^{-2}$	0,2
$500 \cdot 10^{-1}$	-

Таблиця 4

Характеристика тепловиділення в *C. albicans* CCM 885 за наявності декаметоксину®, леворину (мкг/мл)

Декаметоксин, мкг/мл	Q (у кал.)	Леворин, мкг/мл	Q (у кал.)
Контроль	0,5	Контроль	0,5
$0,97 \cdot 10^{-4}$	0,11	$0,98 \cdot 10^{-4}$	0,214
$1,95 \cdot 10^{-3}$	0,145	$1,95 \cdot 10^{-3}$	0,199
$3,9 \cdot 10^{-3}$	0,099	$3,9 \cdot 10^{-3}$	0,149
$7,8 \cdot 10^{-3}$	0,178	$7,8 \cdot 10^{-3}$	0,13
$15,6 \cdot 10^{-2}$	0,16	$15,6 \cdot 10^{-2}$	0,055
$31,2 \cdot 10^{-2}$	0,154	$31,2 \cdot 10^{-2}$	0,05
$62,5 \cdot 10^{-2}$	0,143	$62,5 \cdot 10^{-2}$	0,012
$125 \cdot 10^{-2}$	0,14	$125 \cdot 10^{-2}$	0,005
$250 \cdot 10^{-2}$	0,012	$250 \cdot 10^{-2}$	0,002
$500 \cdot 10^{-1}$	-	$500 \cdot 10^{-1}$	-

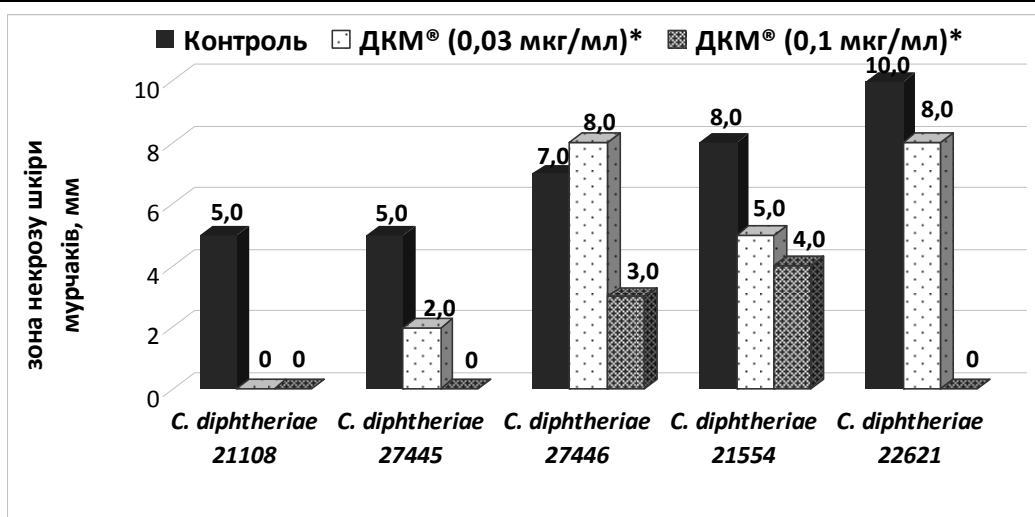


Рис. 2. Динаміка некрозу шкіри мурчаків, викликаного екзотоксином коринібактерій дифтерії (у мм); * – концентрація декаметоксину® у поживному середовищі (дослід)

[1, 8]. Вивчення термогенезу в стафілококів, *C. albicans* проводили за наявності різних концентрацій ДКМ® і леворину. Динаміку термогенезу реєстрували на термограмах. Залежність тепловиділення в мікроорганізмів від концентрацій лікар-

ських препаратів ДКМ®, леворину ілюструють табл. 3, 4.

ДКМ® у дозах від 0,97 до 250 мкг/мл пригнічував виділення тепла стафілококами, *C. albicans*. Леворин у дозі 500 мкг/мл зменшував теп-

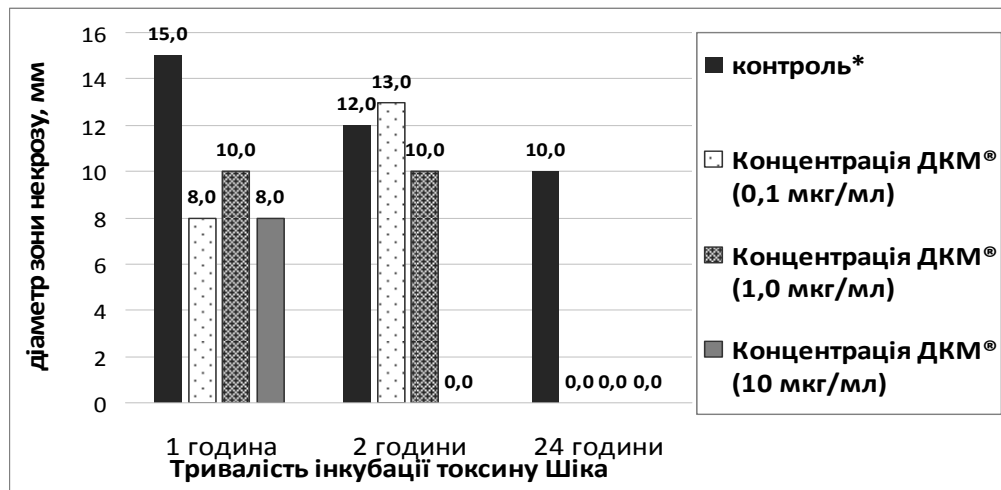


Рис. 3. Розміри некрозу шкіри мурчаків після введення екзотоксину Шіка (у мм); * – розміри некрозу шкіри тварин після введення екзотоксину до інкубації

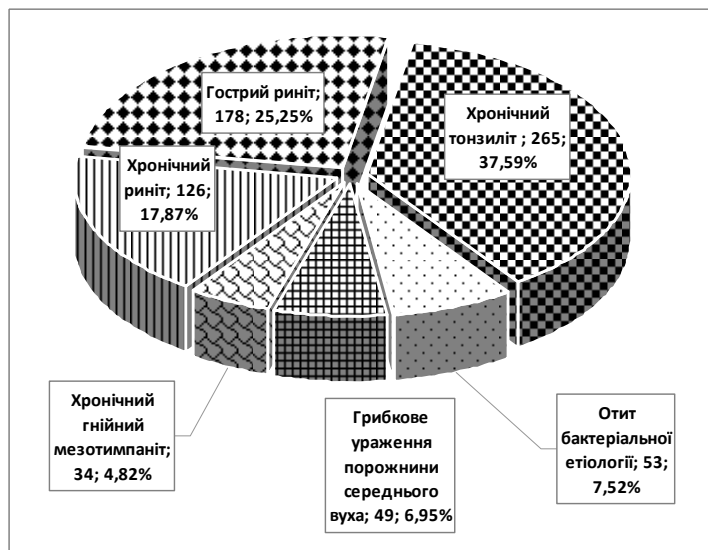


Рис. 4. Клінічна характеристика захворювань ЛОР органів пацієнтів, яких лікували декасаном®

лоутворення в клітин *S. albicans*. Застосування мікрокалориметрії дозволило визначити вплив антимікробних препаратів на процес тепловиділення в стафілококу, *S. albicans*.

Дія розчинів ДКМ® на екзотоксин збудника дифтерії. Екзотоксини грамполозитивних бактерій належать до протеїнів. Умовно їх поділяють: токсини типу біологічних ядів (ботуліновий, правцевий, дифтерійний); токсини типу ферментів-ензимів (лецитиназа, протеаза та ін.). У результаті взаємодії бактерій із хімічними речовинами (формалін, антибіотики, антисептики) екзотоксини збудників дифтерії, правця, ботулізму втрачають токсигенність і зберігають антигенні (імуногенні) властивості, тому їх використовують для імунізації тварин у виробництві анитоксичних сироваток. Дифтерійний токсин утворюється в бактеріальних клітинах, які мають інтенсивний метаболізм в аеробних умовах та з концентрацією 0,1 мг/л заліза в поживному середовищі. Підвищення вмісту заліза (0,5 мг/л) покращує ріст дифтерійної палички, але знижує токсиногенез у бактерій до нуля. На підставі викладеного вище, вивчали вплив 0,03 мкг/мл та

0,1 мкг/мл ДКМ® на токсиногенез токсигенних штамів збудника дифтерії.

Показники токсиногенезу у штамів дифтерійних паличок вивчали на мурчакх. У дослідх на тваринах встановлено, що за наявності суббактеріостатичних концентрацій ДКМ® 0,03 мкг/мл та 0,1 мкг/мл у поживному середовищі наступала втрата токсичної дії екзотоксину (рис. 2). Порівняно з контролем у мурчаків виявили втрату екзотоксинам токсигенної дії в штамів дифтерійної палички під впливом ДКМ® (0,03 мкг/мл). Суббактеріостатична доза ДКМ® (0,1 мкг/мл) забезпечувала аналогічну нейтралізацію у трьох із п'яти штамів дифтерійної палички.

У наступній серії дослідів вивчили вплив суббактеріостатичних доз ДКМ® на дифтерійний екзотоксин Шіка. Досліди тривали 1-24 години. Розчин ДКМ® використовували в трьох дозах (0,1 мкг/мл; 1,0 мкг/мл; 10 мкг/мл). Для контролю користувалися стандартним токсином Шіка з ізотонічним розчином хлориду натрію (рис. 3).

Як видно з даних рис. 3, у контролі внутрішньошкірні ін'єкції токсину Шіка (0,1 мл) після

інкубації 1-24 години викликали некроз шкіри мурчаків ($d=10 - 15$ мм). Розчин ДКМ[®] у концентрації 0,1 мг/мл; 1 мг/мл; 10 мг/мл після 1; 2; 24-годинної експозиції екзотоксину Шіка забезпечував нейтралізацію токсичної дії. Так, у дозі 10 мг/мл ДКМ[®] втрат токсином некротичної дії виявлено через 2 та 24 години. Таким чином, розчин ДКМ[®] у дозі 10 мг/мл забезпечує нейтралізацію патогенної дії токсину Шіка, що ілюструє відсутність некрозу шкіри в мурчаків.

Клінічна ефективність декасану[®]. Причиною захворювань вуха, горла, носа часто є умовно-патогенні мікроорганізми. Формування резистентності до антибіотиків, антисептиків у збудників хвороб ЛОР органів погіршує ефективність лікування хворих. Патогенні, умовно-патогенні мікроорганізми вегетують на слизовій горла, носа, вуха, виділяють токсичні речовини, ферменти, що потребує використання лікарських антимікробних препаратів. У нашій роботі узагальнено досвід застосування декасану[®] в пацієнтів із хронічним тонзилітом (рис. 4).

Хворим лакуни мигдаликів промивали теплим розчином декасану[®] [2]. Курс лікування складався з 6-12 промивань. Пацієнти констатували до лікування загострення хвороби від 2 до 5 раз протягом року. Ефективність декасану[®] залежала від частоти загострень хронічного тонзиліту, стану мигдаликів, складу мікрофлори. У хворих після завершення лікування зникли гіперемія піднебінних дужок, казеозні кірки в лакунах і регіонарний лімфаденіт. Самопочуття пацієнтів значно покращилось у процесі лікування; зменшилося відчуття незручності в глотці. Віддалені результати лікування відстежували від 1,5 до 3 років. Загострення тонзиліту ресстрували у 8 хворих, причому у чотирьох із них двічі.

Дослідження мікрофлори мигдаликів проведено у 176 хворих до та після завершення лікування декасаном[®]. У процесі лікування у 114 пацієнтів багаторазово виконували бактеріологічне дослідження вмісту лакун. Після лікування виявили у штамів бактерій, ізольованих від хворих, підвищення чутливості до пеніциліну, стрептоміцину та інших антибіотиків. Лікування грибкових уражень проводили в поєднанні промивання мигдаликів декасаном[®], прийомом ністину, флуконазолу, клотримазолу, ітраконазолу. На підставі клінічного, мікробіологічного обстеження у пацієнтів констатовано одужання.

Застосування аурисану[®] для лікування патології слухового проходу, у тому числі отомікозів, етіологічно зумовленими грибами *C. albicans*, роду *Penicillium* дало позитивні результати. Пацієнтам закапували, вводили турунди в слуховий прохід, змочені теплим 0,1 % розчином ДКМ[®] на 70⁰ етанолі. У процесі застосування аурисану[®] не виявлено алергічних ускладнень. Вивчення гістологічних препаратів мигдаликів показало нормалізацію клітинного складу тканини, в якій виявили поодинокі лімфоїдно-клітинні інфільтрати.

Лікування гострих, хронічних ринітів, ускладнених запаленням аденоїдної тканини, залишається актуальною проблемою, тому вивчили ефективність розчину декасану[®] порівняно з іншими засобами. Пацієнтам щоденно проводили рясне промивання порожнини носа розчином декасану[®] (10-15 мл). Курс лікування хронічного риніту щоденно складав 10-12 промивань порожнини носа. Одночасно пацієнти приймали десенсибілізуючі засоби протягом 7-10 днів. Аналіз результатів лікування показав, що позитивний ефект досягали після одного курсу промивання порожнини носа декасаном[®]. Клінічне одужання після одного курсу лікування досягли у 68 хворих гострим та у 43 пацієнтів хронічним ринітами. Лікування супроводжувалося лімітацією запалення, зменшенням розмірів аденоїдної тканини, покращенням носового дихання, що сприяло успішному перебігу отиту, запалення пазух. Після лікування декасаном[®] дітям проводили аденотомію. Ускладнень, запальної реакції не спостерігали у пацієнтів. Доведено, що аурисан[®], декасан[®] належить до ефективних протимікробних засобів у лікуванні риніту, отиту, тонзиліту тощо.

Висновок

Наведене в роботі обґрунтування медичного застосування декаметоксину[®] в лікарських формах (аурисан[®], декасан[®]) доцільно використовувати для лікування, профілактики захворювань бактеріальної, вірусної, грибкової патології вуха, носа, горла.

Перспективи подальших досліджень. Високі протимікробні властивості лікарських препаратів, що містять декаметоксин[®] свідчать про доцільність проведення подальших досліджень їх багатовекторних властивостей.

Література

1. Горшков В.С. Методы физико-химического анализа вяжущих веществ / Горшков В.С., Тимашев В.В., Савельев В.Г. – М.: Высшая школа, 1991. – 547 с.
2. Декасан. Фармакопейна стаття ФС 42U-249-975-00 / Державний департамент по контролю за якістю, безпекою і виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України, 2000. – 6 с.
3. Красильников А.П. Справочник по антисептике / Красильников А.П. – Мн.: Выш. шк., 1995. – 367 с.
4. Державна Фармакопея України. Перше видання. – Харків, 2001. – 530 с.
5. Палий Г.К. О влиянии декаметоксина на дифтерийные бактерии и чувствительность их к антибиотикам / Г.К. Палий, В.П. Непорада // Антибиотики. – 1972. – № 5. – С. 445-449.
6. Палий Г.К. Микробиологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам дифтерийных палочек / Г.К. Палий, В.П. Непорада, Ю.Л. Волянский // Антибиотики. – 1975. – № 12. – С. 1095-1098.
7. Babs M. Salts of decamethylene-bis-4-aminoquinaldinium (dequalin), a new antimicrobial agent / M. Babs, H.O. Collier, W.C. Austin // Pharmacy and Pharmacology. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 110-119.
8. Calvet E. Microcalorimetric / E. Calvet, H. Prat. – Paris: Masson, 1956. – 185 p.

**ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ,
СОДЕРЖАЩИХ ДЕКАМЕТОКСИН®***В.Г. Палий, А.А. Назарчук, Д.В. Палий, К.И. Яковец*

Резюме. В работе приведены результаты исследования применения декаметоксина®, декасана®, аурисана® для профилактики, лечения заболеваний микробной этиологии. Приведены новые данные противомикробной активности декаметоксина®, показано микростатическое, микробоцидное действие на возбудителей инфекционных заболеваний. Клиническими наблюдениями (705 пациентов) доказано эффективность декасана®, аурисана® у пациентов с хроническим тонзиллитом, хроническим ринитом, острым ринитом, отитами, хроническим гнойным мезотимпанитом, грибковым поражением полости среднего уха.

Ключевые слова: аурисан®, декаметоксин®, декасан®, тонзиллит, риннит.

**SUBSTANTIATION OF MEDICAL USE OF ANTIMICROBIAL REMEDIES,
CONTAINING DECAMETHOXIN®***V.G. Paliy, O.A. Nazarchuk, D.V. Paliy, K.I. Iakovets*

Abstract. The study presents the results of the research of medical use of decamethoxin®, decasan®, aurisan® for the prophylaxis and treatment of diseases, caused by microorganisms. The new data of decamethoxin® antimicrobial activity and its inhibitory, microbocidal activity against pathogens of infectious diseases has been presented. Clinical examinations of 705 patients proved decasan®, and aurisan® to be effective in patients with chronic tonsillitis, chronical rhinitis, acute rhinitis, otitis, chronical purulent mesothympanitis, fungal lesion of medium ear etc.

Key words: aurisan®, decamethoxin®, decasan®, tonsillitis, rhinitis.

Pirogov National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Vinnytsya)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 100-105

Надійшла до редакції 13.12.2016 року