

SENSITIVITY OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS EXTRACTED FROM PATIENTS WITH SUPPURATIVE-INFLAMMATORY PROCESSES OF VARIOUS LOCALIZATION TO NEW FLUOREN COMPOUNDS

S. Pavliy¹, Candidate of Biological sciences, Associate Professor
R. Pavliy², Candidate of Medical sciences, Senior Research Associate
Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky,
Ukraine¹

Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene, Ministry
of Health of Ukraine, Ukraine²

Authors have investigated the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* extracted from patients with suppurative-inflammatory processes of various localizations to widely used drugs and to newly synthesized compounds of fluorene derivatives. The strains of staphylococci are most susceptible to fluoroquinolones (78,3-84,4%), cephalosporins (78,3-84%) and aminoglycosides 68,4-84,61%). Sensitivity of *S. aureus* to macropenes was negligible. The relatively high activity against the isolated strains of *S. aureus* has been shown by new derivatives of fluorene-F14, P6, P7 (63,0-70,79%). This is very important for their further study in order to develop new antimicrobial drugs.

Keywords: antimicrobial drugs, derivatives of Fluorenes, sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Conference participants

Внедрение в медицинскую практику новых химиотерапевтических средств и антибиотиков широкого спектра действия создало перспективы для успешного лечения многих заболеваний микробной этиологии. Однако со временем практическая ценность первично эффективных химиотерапевтических средств за последние десятилетия резко снизилась. Причиной этого, как считает большинство исследователей является возникновение и повсеместное распространение резистентных микроорганизмов к этим препаратам. [1-4]. В последние годы во многих отечественных и зарубежных исследованиях отмечено, что у 5 - 90,9 % госпитализированных больных развиваются гнойно-септические заболевания, вызванные в большинстве случаев микроорганизмами, стойкими к антибиотикам. [9,10].

С момента появления и до настоящего времени метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются одними из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. Частота MRSA в структуре

стафилококковых инфекций за последние годы резко возросла во всём мире. Резистентность стафилококков к оксацилину (метицилину) может быть обусловлена тремя основными механизмами: продукцией дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) - ПСБ-2а (фермента, участвующего в синтезе клеточной стенки), кодируемого хромосомальным геном «mecA» - классическая или истинная резистентность к метицилину (оксацилину); инактивацией вследствие гиперпродукции бета-лактамаз; модификацией нормальных пенициллинсвязывающих белков [5-9]. Формирование резистентности возбудителей к антимикробным средствам, селекция и интенсивное распространение полирезистентных штаммов, а также их побочное действие, значительной мерой снижают эффективность использования этих препаратов [10-13]. Перспективными в плане поиска высокоактивных антимикробных препаратов являются производные флуорена, которые еще недостаточно изучены относительно

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫХ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ К НОВЫМ СОЕДИНЕНИЯМ ФЛУОРЕНА

Павлий С.Й.¹, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник,
доцент

Павлий Р.Б.², канд. мед. наук

Львовський національний медичинський університет ім.
Д. Галицького, Україна¹

Львівський Научно-дослідницький інститут
епідеміології та гігієни МЗ України, Україна²

Исследовали чувствительность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами разной локализации к широко применяемым препаратам, а также к синтезированным новым соединениям производных флуорена. Штаммы стафилококков наиболее чувствительные к фторхинолонам (78,3 - 84,4 %), цефалоспорином (78,3 - 84 %) и аминогликозидам 68,4 - 84,61 %). Чувствительность к макропенам у *S. aureus* оказалась незначительной. Достаточно высокую активность по отношению к изолированным штаммам *S. aureus* показали новые производные соединения флуорена - F14, P6, P7 (63,0 - 70,79 %), что является весьма важным для дальнейшего их изучения с целью создания новых противомикробных препаратов.

Ключевые слова: противомикробные препараты, производные флуорена, чувствительность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*.

Участники конференции

выявления среди них средств с противомикробной активностью.

Целью исследовательской работы стало изучение метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, изолированных от больных с гнойно-воспалительными процессами разной локализации к широко применяемым препаратам, а также к синтезированным новым соединениям производных флуорена.

Биологический материал - гной, гнойный экссудат и т.п. изолированный от 80 пациентов. В исследования включались пациенты обоего пола в возрасте 18 и старше лет. Исследования проводили классическим бактериологическим методом согласно соответствующих рекомендаций. Идентификацию изолированных возбудителей проводили по морфологическим, культуральным, биохимическим свойствам. Дифференцировали изолированные стафилококки по гемолитической, лецитиназной и коагуляционной активностям. Чувствительность бактерий к антимикробным препара-

Таблица.

Распределение метициллинрезистентных *S.aureus*, изолированных от больных с гнойно-воспалительными процессами разной локализации, по уровню чувствительности к антимикробным препаратам.

Название препарата	Резистентные, %	Умеренно стойкие, %	Чувствительные, %
Ампициллин	88	12,4	9,6
Оксациллин	100	0	0
Цефалексин	8,1	13,6	78,3
Цефтриаксон	4,62	11,28	84,0
Эритромицин	52,4	43,3	4,3
Азитромицин	49,41	46,5	4,09
Линкомицин	64,2	31,65	4,15
Гентамицин	11,2	20,4	68,4
Амикацин	8,14	12,43	79,43
Нетромицин	6,24	9,15	84,61
Ципрофлоксацин	4,12	14,43	81,45
Норфлоксацин	28,6	22,4	49,0
Гатифлоксацин	6,5	9,1	84,4
Фурамаг	10,4	18,5	71,1
Соединение F14	10,4	26,6	63,0
Соединение P6	14,2	18,1	67,7
Соединение P7	15,8	13,42	70,0

там и синтезированным соединениям флуорена изучали на среде Мюллера-Хинтона диско-диффузионным методом и методом серийных разведений. Чувствительность изолированных штаммов *Staphylococcus aureus* определяли относительно ампициллина, оксациллина, цефалексина, цефтриаксона, эритромицина, азитромицина, линкомицина, гентамицина, амикацина, нетромицина, ципрофлоксацина, норфлоксацина, гатифлоксацина, фурамага и новых 3-х соединений флуорена: F1 4, P 6, P 7. Изолированы 27 метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, выделенных при гнойно-воспалительных процессах. Результаты исследований показали (табл.), что изолированные штаммы стафилококков наиболее чувствительны к фторхинолонам: гатифлоксацину - 84,4 %, ципрофлоксацину - 81,45 %, цефалоспорином: цефтриаксону - 84,0 % и цефалексину - 78,3 %; аминогликозидам: нетромицину - 84,61 %, амикацину - 79,43 % и гентамицину - 68,4 %; нитроксилину - фурамагу - 71,1 %. Чувствительность к эритромицину, азитромицину и линкомицину у *Staphylococcus aureus* оказалась относительно незначительной - всего 4,3 % - 4,09 % и ампицилину - 9,6 %. Достаточно высокую активность по отношению к изолированным штаммам *S.aureus* показали новые производные соединения флуорена - F1 4, P 6, P

7(63,0 - 70,79 %). Чувствительность к ним проявили соответственно 63,0 %, 67,7 %, 70,79 % всех исследуемых культур *S.aureus*.

Таким образом при изучении чувствительности различных противомикробных препаратов относительно метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* установлено, что наиболее активными являются нетромицин, гатифлоксацин и цефтриаксон. Заслуживают внимания исследователей и три новые синтезированные производные флуорена F1 4, P 6, P 7, которые занимают по своей активности второе место после фторхинолонов, цефалоспоринов и аминогликозидов. Поэтому дальнейшее, более глубокое исследование новых производных флуорена является актуальным и перспективным.

References:

1. Sidorenko S.V. Aminopenicilliny i inhibitory beta-laktamaz [Aminopenicillin and inhibitors of beta-lactamases], S.V. Sidorenko, *Antibiotiki i himioterapija* [Antibiotics and chemotherapy]. - 2006., Vol. 51, No 5., pp. 22-28.
2. Opyt rotacii bazovyh antibiotikov v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii kardiohirurgicheskogo stacionara [Experience of basic rotation of antibiotics in the intensive care department of the cardiac surgery hospital], N.V.

Beloborodova, G.V. Lobacheva, T.Ju. Vostrikova i dr., *Antibiotiki i himioterapija* [Antibiotics and chemotherapy]. — 2004., Vol. 49, No 10., pp. 20—25.

3. Timchik O.V. Chutlivost' do antibiotikov mikroorganizmiv, vidiljenih vid hvorih na oportunistichni infekcii [Sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated from patients with opportunistic infections], O.V. Timchik, A.V. Shapito, O.G. Vasilenko, *Mikrobiologichnij zhurnal* [Microbiology journal]. - 2005., Vol. 67, No 5., pp. 64-68.

4. Jefferktivnost' i bezopasnost' cefepima pri lechenii obostrenij bronholegochnogo processa u detej, bol'nyh mukoviscidozom [Efficacy and safety of cefepime during treatment of acute exacerbations of bronchopulmonary processes at children with cystic fibrosis], S.Ju. Semekin, S.S. Postnikov, S.V. Polekarpova i dr., *Antibiotiki i himioterapija* [Antibiotics and chemotherapy]. - 2005., Vol. 49, No 11., pp. 18-22.

5. Rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija sravnitel'noj aktivnosti cefepima i drugih antibiotikov v otnoshenii vzbuditelej tjazhelyh gospital'nyh infekcij (programma "micromax") [Results of the multicentered study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics referring to pathogens of severe nosocomial infections («micromax» program)], S.V. Sidorenko, A.S. Stragunskij, L.I. Ahmetova i dr., *Antibiotiki i himioterapija*

[Antibiotics and chemotherapy]. — 2005., Vol. 44., pp. 7—16.

6. Sravnitel'naja jeffektivnost' cefepima i drugih antibiotikov v otnoshenii nozokomial'nyh infekcij v Rossii [Comparative efficacy of cefepime and other antibiotics referring to nosocomial infections in Russia], L. S. Struchinskij, T. K. Reshed'ko, M. V. Jejdel'shtejn i dr., Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija [Clinic microbiology and antimicrobiology chemotherapy]. — 2003., Vol. 3, No 5., pp. 259—271.

7. Bojko V.M. Mikrobiologichna ocinka antimikrobnih preparativ, shho zastosovujut'sja dlja profilaktiki i likuvannja nozokomial'nyh infekcij [Microbiological assessment of antimicrobial drugs used for prevention and treatment of nosocomial infections], V.M. Bojko, V.G. Palij, Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medicnogo universitetu [Journal of Vinnitsa National Medical University]. — 2005., Vol. 9, No 1., pp. 8 - 11.

8. Dellit T. Interim guidelines for evaluation and management of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus and soft tissue infections in outpatient settings, Dellit T., Duchin J., Hofmann J., Gumai E, Clin Infect Dis 2007; 45(10): pp.121-127.

9. Hirsahmann J. V. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults, J. V. Hirsahmann, Arch. Luterm. Med. — 2002., Vol. 162, No 3., pp. 256—264.

10. Vyjavlenie rezistentnosti k meticillinu i drugim beta-laktamnym antibiotikam metodom skringinga [Detection of methicillin resistance and other beta-lactam antibiotics using the screening method]. Metodicheskoe posobie [Guideline], A.V. Dehnic., Institut antimikrobnaj himioterapii., Smolensk. — 2004., pp.1-5.

11. Ivanov D.R. Primenenie ciprofloksacina v antibakterial'noj terapii infekcij dyhatel'nyh putej [The use of ciprofloxacin in antibiotic therapy of respiratory tract infections], D.R. Ivanov, S.V. Budanov, Antibiotiki i himioterapija [Antibiotics and chemotherapy]. — 2006., Vol. 51, No 5., pp. 29—35.

12. Budanov S.V. Klinicheskoe znachenie antibiotikorezistentnosti grampolozhitel'nyh mikroorganizmov [The clinical significance of antibiotic resistance in gram-positive microorganisms], S.V. Budanov, A.N.

Vasil'ev, Infekcii i antimikrobnaja terapija [Infections and antimicrobial therapy]. — 2003., No 2., pp. 14—16.

13. Beloborodov V.B. Sovremennaja antibakterial'naja terapija gnojnyh meningitov [Modern antibiotic therapy of purulent meningitis], V.B. Beloborodov, Antibiotiki i himioterapija [Antibiotics and chemotherapy]. — 2006., Vol. 51, No 8., pp. 27-34.

Литература:

1. Сидоренко С.В. Аминопенициллины и ингибиторы бета-лактамаз / С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. - 2006. - Т. 51, № 5. - С. 22-28.

2. Опыт ротации базовых антибиотиков в отделении реанимации и интенсивной терапии кардиохирургического стационара / Н.В. Белобородова, Г.В. Лобачева, Т.Ю. Вострикова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 10. — С. 20—25.

3. Тимчик О.В. Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих на опортуністичні інфекції / О.В. Тимчик, А.В. Шапіто, О.Г. Василенко // Мікробіологічний журнал. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 64—68.

4. Эффективность и безопасность цефепима при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом / С.Ю. Семкин, С.С. Постников, С.В. Полекарпова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 49, №11. — С. 18—22.

5. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа "micromax") / С.В. Сидоренко, А.С. Страгунский, Л.И. Ахметова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 44. — С. 7—16.

6. Сравнительная эффективность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных инфекций в России / Л.С. Стручинский, Т.К. Решедько, М.В. Эйдельштейн [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 3, № 5. — С. 259—271.

7. Бойко В. М. Мікробіологічна оцінка антимікробних препаратів, що застосовуються для профілактики і лікування нозокоміальних інфекцій

/ В.М. Бойко, В.Г. Палій // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 8—11.

8. Dellit T. Interim guidelines for evaluation and management of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus and soft tissue infections in outpatient settings / Dellit T., Duchin J., Hofmann J., Gumai E // Clin Infect Dis 2007; 45(10): P.121-127.

9. Hirsahmann J. V. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults / J.V. Hirsahmann // Arch. Luterm. Med. — 2002. — Vol. 162, № 3. — P.256—264.

10. Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга. Методическое пособие. - А.В. Дехнич. - Институт антимикробной химиотерапии. - Смоленск. — 2004. . — С.1. — 5.

11. Иванов Д.Р. Применение ципрофлоксацина в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей / Д.Р. Иванов, С.В. Буданов // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 29—35.

12. Буданов С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В. Буданов, А.Н. Васильев // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — № 2. — С. 14—16.

13. Белобородов В.В. Современная антибактериальная терапия гнойных менингитов / В.Б. Белобородов // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 8. — С. 27—34.

Information about authors:

1. Svitlana Pavliy - Candidate of Biological sciences, Associate Professor, Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky; address: Ukraine, Lviv city; e-mail: microvirus@yandex.ru.

2. Rostyslav Pavliy - Candidate of Medical sciences, Senior Research Associate, Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene, Ministry of Health of Ukraine; address: Ukraine, Lviv city; e-mail: avatar2004@yandex.ua

Сведения об авторах:

1. Павлій Светлана - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, доцент, Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого; адрес: Украина, Львов; электронный адрес: microvirus@yandex.ru.

2. Павлій Ростислав - кандидат медицинских наук, Львовский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МЗ Украины; адрес: Украина, Львов; электронный адрес: avatar2004@yandex.ua