

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ  
ВОДОРОЗЧИННИХ МАЗЕЙ ЩОДО СТІЙКИХ  
ДО ФТОРХІНОЛОНІВ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ  
*E. COLI* ТА *P. AERUGINOSA***

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

**Резюме.** У дослідях *in vitro* методом дифузії в агар вивчена антибактеріальна активність мазей щодо полірезистентних клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*, зокрема, стійких до фторхінолонів. Мазі були виготовлені на водорозчинних основах та містили офлоксацин, левофлоксацин або діоксидин, а також цільові добавки допоміжних речовин для переборення резистентності. Антибактеріальна активність мазей з офлоксацином і левофлоксацином не суттєво підвищувалася при додаванні до їх складу динатрію едетату або його комбінації з димексидом. При включенні до складу нових мазевих препаратів діоксидину спостерігалися достовірно вищі діаметри зон затримки росту клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*.

**Ключові слова:** мазі, офлоксацин, левофлоксацин, діоксидин, клінічні штами, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Удосконалення методів лікування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, особливо в невідкладній хірургії, залишається актуальною проблемою медицини [1, 2]. Важливим методом терапії гнійних ран у фазі запалення є місцеве застосування мазей на водорозчинних основах, що містять лікарські речовини антибактеріальної дії [1, 2]. Але особливості сучасної інфекції, зокрема, інфікування ран мікробними асоціаціями і госпітальними полірезистентними до антибіотиків штамми, часто знижують ефективність місцевого лікування ран [1–3]. Особливо актуальною ця проблема стає при інфікуванні ран грамнегативними бактеріями, зокрема, синьогнійною паличкою, кишковою паличкою та ін. [4, 5].

У рекомендаціях з антибактеріальної терапії гнійно-септичних інфекцій (ГСІ) більшість авторів пропонує використовувати антибіотики фторхінолонового ряду [6, 7]. З даних вітчизняної та іноземної літератури відомо, що грамнегативні бактерії поступово набувають резистентності до фторхінолонів, яка може розвиватися за рахунок утворення хромосомних мутацій та/або зменшення проникності бактеріальних клітин для антибіотиків [8]. Доведено, що динатрію едетат (ДНЕ) знижує резистентність бактерій до антибіотиків, сприяє руйнуванню клітинної оболонки та втраті нуклеїнових кислот грамнегативними бактеріями, а гідрофільні розчинники (наприклад, димексид) підсилюють проникність антибіотиків у бактеріальні клітини [2]. З огляду на вищезазначе-

не, представляло інтерес вивчити вплив цих допоміжних речовин на ефективність антибактеріальної дії мазей з фторхінолоновими антибіотиками відносно резистентних до них штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*, а також порівняти її з антибактеріальною дією мазі з діоксидином, який мав антибактеріальну активність щодо грамнегативних бактерій [8–10].

**Мета дослідження** полягала у вивченні антибактеріальної активності мазей, що містили офлоксацин, левофлоксацин або діоксидин на водорозчинних основах з різним складом допоміжних речовин, відносно полірезистентних клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*.

### **Матеріали та методи**

В експериментах були використані мазі, що містили 0,1% офлоксацину або 0,1% левофлоксацину, або 1,2% діоксидину. З кожною лікарською речовиною було використано 10 зразків мазей, у тому числі на поліетиленоксидній (ПЕО) основі, що містили ПЕО-1500 та ПЕО-400, полоксамерній (ППП) основі, що містила полоксамер, ПЕО-400 та пропіленгліколь, а також на полоксамерній основі з додаванням димексиду (ДМСО), N-метилпіролідону (НМП), моноетилового ефіру діетиленгліколю (МЕД) та/або динатрію едетату (ДНЕ) у різних концентраціях.

Антибактеріальну активність визначали щодо клінічних штамів *E. coli* № 6 (був резистентним до ампіциліну, амоксициліну, доксицикліну, гентаміцину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, цефазоліну та цефтриаксону) та *P. aeruginosa* № 16 (мав резистентність до ампіциліну, гентаміцину, амікацину, ванкомицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, цефтриаксону, меропенему та цефепіму). Ідентифікацію бактерій та визначення їх чутливості до антибіотиків проводили за загальноприйнятими методами [12, 13].

При дослідженні антибактеріальної дії мазей використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів») згідно з методичними рекомендаціями [16]. Кожний дослід повторювали 6 разів. Отримані результати аналізували за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Ст'юдента (при  $p \leq 0,05$ ) [17].

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Мазі з офлоксацином та левофлоксацином на ПЕО основі та полоксамерній основі малоефективні відносно використаних клінічних штамів бактерій, оскільки діаметри зон затримки росту були меншими за 15 мм. Зони затримки росту трохи більші для мазей, які містили левофлоксацин, в порівнянні з мазями з офлоксацином, а також для мазей з офлоксацином та левофлоксацином на ПЕО основі в порівнянні з мазями на полоксамерній основі (табл. 1 і 2).

Відмічається достовірне збільшення зон затримки росту клінічного штаму *P. aeruginosa* № 16 ( $p \leq 0.001$ ) мазями офлоксацину та левофлоксацину на полоксамерній основі при додаванні до них 0,5% ДНЕ та комбінації 0,5% ДНЕ з 5% ДМСО (табл. 1). Зони затримки росту клінічного штаму *E. coli* № 6 також достовірно зростають, якщо мазі на полоксамерній основі містять зазначені допоміжні речовини (табл. 2).

Таблиця 1

**Зони затримки росту клінічного штаму *P. aeruginosa* № 16 до мазей, що містять офлоксацин, левофлоксацин або діоксидин**

Тип основи	Допоміжна речовина та її концентрація (% мас.)	Діаметри зон затримки росту, мм*		
		О**	Л**	Д**
ПЕО	–	8,97±1,23	11,73±0,66	36,38±1,01
ППП	–	8,78±0,74	9,65±0,86	35,30±1,06
ППП	ДМСО 5%	7,05±0,88	9,83±0,54	35,46±0,95
ППП	ДМСО 10%	7,68±0,99	10,78±1,36	35,38±1,22
ППП	NMP 5%	7,83±0,98	10,84±1,09	35,23±1,12
ППП	NMP 10%	9,92±1,59	10,63±1,25	37,55±1,42
ППП	МЕД 5%	9,03±1,81	10,87±0,96	36,33±1,72
ППП	МЕД 10%	9,55±0,53	10,68±1,16	36,40±1,00
ППП	ДНЕ 0,5%	11,22±0,83	13,90±1,48	36,53±0,86
ППП	ДНЕ 0,5% + ДМСО 5%	11,97±1,50	14,68±1,00	36,53±0,94

**Примітка:**

\* ( $M \pm m$ ) при  $n = 6$ .

\*\* О – 0,1% офлоксацин; Л – 0,1% левофлоксацин; Д – 1,2% діоксидин.

Зони затримки росту клінічного штаму *P. aeruginosa* № 16 мазями офлоксацину та левофлоксацину достовірно не збільшуються при додаванні до їх складу гідрофільних неводних розчинників в концентраціях 5% та 10%. Достовірне збільшення зон затримки росту клінічного штаму *E. coli* № 6 ( $p \leq 0,05$ ) спостерігається при включенні до складу мазей з офлоксацином 10% N-метилпіролідону (NMP) та 10% моноетилового ефіру діетиленгліколю (МЕД) (табл. 2). Зони затримки росту клінічного штаму *E. coli* № 6 під впливом мазей левофлоксацину достовірно не збільшуються у разі включення до їх складу гідрофільних неводних розчинників в концентраціях 5 та 10%. ДМСО здатен потенціювати антибактеріальну активність мазей офлоксацину та левофлоксацину, але лише в присутності 0,5% динатрію едетату (табл. 1 і 2).

Результати досліджень свідчать, що включення до складу мазей з офлоксацином та левофлоксацином гідрофільних неводних розчинників, що мають підсилювати проникність антибіотиків у бактеріальні клітини, не приводить до суттєвого підвищення зон затримки росту клінічних штамів

Таблиця 2

**Зони затримки росту клінічного штаму *E. coli* № 6 до мазей,  
що містять офлоксацин, левофлоксацин або діоксидин**

Тип основи	Допоміжна речовина та її концентрація (% мас.)	Діаметри зон затримки росту, мм*		
		О**	Л**	Д**
ПЕО	–	11,37±0,50	13,27±1,00	36,60±0,51
ППП	–	10,77±1,00	12,30±0,78	36,27±0,24
ППП	ДМСО 5%	10,66±0,98	12,40±1,03	36,30±0,63
ППП	ДМСО 10%	10,25±0,80	13,30±1,03	36,15±0,46
ППП	НМП 5%	10,87±1,05	12,88±0,70	35,87±0,15
ППП	НМП 10%	12,28±0,72	13,40±1,15	36,28±0,37
ППП	МЕД 5%	11,55±1,58	12,58±0,90	36,27±0,50
ППП	МЕД 10%	12,32±0,96	13,25±0,55	35,78±0,68
ППП	ДНЕ 0,5%	12,65±0,56	15,13±0,67	37,00±0,59
ППП	ДНЕ 0,5% + ДМСО 5%	12,80±0,58	15,80±0,54	36,80±0,39

**Примітка:**

\* (M ± m) при n = 6.

\*\*О – 0,1% офлоксацин; Л – 0,1% левофлоксацин; Д – 1,2% діоксидин.

грамнегативних бактерій. Вони залишаються малочутливими до цих фторхінолонових антибіотиків. Напевно, це пов'язано з розвитком резистентності у клінічних штамів не тільки за рахунок зменшення проникності бактеріальних клітин, а й завдяки можливим хромосомним мутаціям.

Отримані результати дозволяють передбачити, що для підвищення антибактеріальної дії мазей з фторхінолонами до їх складу слід додавати принципово інші речовини. В зв'язку з цим у наступних експериментах була досліджена антибактеріальна дія мазей, які містили 1,2% діоксидину. Цей препарат за даними дослідників [2], мав широкий спектр антибактеріальної дії, зокрема, відносно грамнегативних бактерій.

При експериментальному дослідженні цього питання було встановлено, що зони затримки росту *P. aeruginosa* № 16 та *E. coli* № 6 коливаються в діапазоні від 35,0 до 37,5 мм, що свідчить про їх високу чутливість до діоксидину. Склад водорозчинної мажевої основи істотно не впливав на зони затримки росту. Тобто, вирішальним фактором для підвищення антибактеріальної ефективності мазей є наявність діоксидину, а не кількісний або якісний склад допоміжних речовин водорозчинної основи. Фактори резистентності грамнегативних бактерій до антибіотиків не заважають високоефективній антибактеріальній дії діоксидину.

Результати досліджень свідчать, що діоксидин є перспективною лікарською речовиною для створення мазей на гідрофільних основах, призначених для місцевого лікування ран у 1-й фазі ранового процесу [2].

## Висновки

1. В дослідях *in vitro* доведено, що мазі з офлоксацином або левофлоксацином, виготовлені на гідрофільній основі, малоефективні по відношенню до полірезистентних клінічних штамів *E. coli* № 6 та *P. aeruginosa* № 16.

2. При додаванні до складу мазей з офлоксацином та левофлоксацином на водорозчинній основі препаратів, що посилюють проникнення антибіотиків до мікробних клітин (0,5% динатрію едетату та комбінації 0,5% динатрію едетату й 5% димексид), спостерігалася тільки тенденція до зростання зон затримки росту клінічних штамів *E. coli* № 6 та *P. aeruginosa* № 16.

3. Встановлена висока антимікробна активність мазі з діоксидином, яка не залежала від складу водорозчинної основи та можливої резистентності досліджених грамнегативних бактерій до антибіотиків. Діоксидин є перспективною лікарською речовиною для створення мазей на гідрофільних основах, призначених для місцевого лікування гнійних ран.

## Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. – Ростов н/Д : Феникс, 2006. – 427 с. – (Медицина для вас).

2. Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран / О.П. Безугла, С.Г. Белов, В.Г. Гунько [та ін.]; за ред. Б.М. Даценка. – К. : Здоров'я, 1995. – 384 с.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Яковлев В.П. Левофлоксацин–новый препарат группы фторхинолонов / В.П. Яковлев, К.В. Литовченко // Инфекция и антимикробная терапия.– 2001. – № 3 (5). – С. 132–140.

7. In vitro activity of levofloxacin against recent gram-negative nosocomial pathogens / A. Lanzafame, G. Bonfiglio, L. Santini [et al.] // Chemotherapy. – 2005. – № 51(1). – С. 44–50.

8. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам: пер. с англ. / Л.Е. Бриан. – М. : Медицина, 1984. – 272 с.

9. 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.

10. Ефективність антисептичного препарату декасану [Текст] / Г.К. Палій, В.П. Ковальчук, Н.М. Деркач [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 8–11.

11. 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.

12. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции [Электронный ресурс] / Е.А. Штанюк, В.В. Минухин, Н.А. Ляпунов [и др.] // Universum: Медицина и фармакология. – 2014. – № 5 (6). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>.

13. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Приказ МЗ СССР от 17.04.1984 № 04 – 723/3-84. – 23 с.

14. 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.

15. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки, затверджені МОЗ України від 05.04.07. – К., 2007. – 9 с.

16. Методичні рекомендації по вивченню специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Укладачі: Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков [та ін.]. – К., 2004. – С. 21–22.

17. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц. – М., 1999. – 360 с.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ МАЗЕЙ ОТНОСИТЕЛЬНО УСТОЙЧИВЫХ К ФТОРХИНОЛОНАМ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *E. COLI* И *P. AERUGINOSA***

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

**Резюме.** В опытах *in vitro* методом диффузии в агар изучена антибактериальная активность мазей на полирезистентных клинических штаммах *E. coli* и *P. aeruginosa*, устойчивых к фторхинолонам. Мази были изготовлены на водорастворимых основах и содержали офлоксацин, левофлоксацин или диоксидин, а также вспомогательные вещества, предназначенные для преодоления полирезистентности клинических штаммов грамотрицательных бактерий к антибиотикам. Антибактериальная активность мазей с офлоксацином и левофлоксацином под влиянием натрия эдетата и его комбинации с димексидом повышалась умеренно. Высокоэффективное антибактериальное действие в опытах *in vitro* в отношении указанных клинических штаммов бактерий показали мази с диоксидином.

**Ключевые слова:** мази, офлоксацин, левофлоксацин, диоксидин, клинические штаммы, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

### **RESEARCH OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF WATER-SOLUBLE OINTMENTS RELATIVELY CLINICAL STRAINS OF *E. COLI* AND *P. AERUGINOSA* RESISTANT TO FLUOROQUINOLONES**

**Y.A. Shtanyuk, V.V. Minukhin, M.O. Lyapunov,  
O.P. Bezugla, O.O. Golovina, O.V. Golovkina**

**Summary.** In experiences *in vitro* we have studied antibacterial activity of ointments on polyresistant clinical strains of *E. coli* and *P. aeruginosa*, in particular, resistant to fluoroquinolones by a method of diffusion in an agar. Ointments were made on water-soluble bases and contained ofloxacin, levofloxacin or dioxidine and target additives of excipients for resistance overcoming. Antibacterial activity of ointments with ofloxacin and levofloxacin is increased under the influence of trilon B and its combinations with dimexide, but ointments were remained ineffective. Ointments with dioxidine showed highly effective antibacterial action against specified clinical strains of bacteria.

**Keywords:** ointments, ofloxacin, levofloxacin, dioxidine, clinical strains, *E. coli*, *P. aeruginosa*.