

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-04

УДК: 615.015.8/25

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: g\_paliy@ukr.net

Статтю отримано 8 червня 2018 р.; прийнято до друку 20 липня 2018 р.

**Анотація.** Резистентність мікроорганізмів до антимікробних лікарських препаратів є важливою проблемою медицини. Мета - дослідити формування резистентності до декаметоксину® (ДКМ®), декаміну (ДКН) і властивості у мікроорганізмів. У роботі було проведено кількісну оцінку антимікробних лікарських препаратів за індексом активності лікарського препарату (ІАП), що показує відношення робочої концентрації антисептика до його мінімальної діючої концентрації для конкретного збудника. Перший показник для визначення ІАП отримують з інструкції по застосуванню препарату, відповідних довідників. Показник мінімальної інактивуючої концентрації (МІК) визначають дослідним шляхом на штамів відповідних видів, які не мали контакту з лікарськими препаратами. У роботі було проведено мікробіологічні дослідження на штамів дифтерійної палички, білого, золотистого стафілококів, клінічних штамів *Candida albicans*, які володіли типовими тинкторіальними, морфологічними, культуральними властивостями. Визначено діючі концентрації лікарських антимікробних препаратів декаметоксину®, декаміну, леворину, ністатину методом послідовних серійних розведень. Визначали умови для формування резистентних форм мікроорганізмів (поживне середовище, мікробне навантаження, концентрація лікарських препаратів). Проаналізовано резистентність стафілококів, коринебактерій дифтерії, *Candida albicans* до лікарських препаратів; моніторинг стійкості мікроорганізмів до декаметоксину®, декаміну, леворину, ністатину. За результатами дослідження резистентності на поживних середовищах у стафілококів, коринебактерій дифтерії, *Candida albicans* до антисептиків було встановлено повільне формування резистентності до декаметоксину® (ДКМ®), декаміну. Дані досліджень засвідчили відсутність перехресної резистентності клінічних штамів *Candida albicans* до протигрибкових засобів ДКМ® і декаміну, з одного боку, та леворину і ністатину з другого. Декаметоксинрезистентні варіанти штамів *Candida albicans* зберегли чутливість до декаміну (3,9 мкг/мл), леворину (0,12 мкг/мл) та ністатину (1,9 мкг/мл). У процесі формування резистентності до лікарських антимікробних препаратів у мікроорганізмів було встановлено зміни в морфології з утворенням поліморфних клітин. Визначено втрату біологічної активності мікроорганізмів за рахунок зміни активності ферментів мікробних клітин в процесі формування резистентності. Доведено доцільність застосування ДКМ®, декаміну, леворину, ністатину для профілактики, лікування, подолання резистентності у резистентних варіантах мікроорганізмів до ДКМ®, декаміну.

**Ключові слова:** мікроорганізми, резистентність, антибіотики, антисептики, декаметоксин®, декамін, леворин, ністатин.

### Вступ

Резистентність мікроорганізмів до антимікробних лікарських препаратів (АЛП) залишається важливою проблемою медицини, яка характеризує здатність мікроорганізмів розмножуватись в їх присутності. Стійкість у бактерій до АЛП несе небезпеку для здоров'я людей. Дію АЛП на збудників захворювань визначають різні дози, що підтримують концентрацію ліків в організмі протягом всього курсу лікування. Мікробна популяція характеризується гетерогенністю за чутливістю до АЛП. В одному біотопі можуть знаходитись збудники, які мають відмінності по спектру, рівню чутливості. В процесі лікування хворих відбувається зміна властивостей збудників від чутливих до АЛП до стійких варіантів.

Мета роботи - дослідити формування резистентності до декаметоксину® (ДКМ®), декаміну (ДКН) і властивості у мікроорганізмів.

### Матеріали та методи

Для кількісної оцінки антимікробних лікарських препаратів використовують індекс активності лікарського препарату (ІАП), що показує відношення робочої концентрації антисептика до його мінімальної діючої концент-

рації для конкретного збудника. Перший показник для визначення ІАП отримують з інструкції по застосуванню препарату, відповідних довідників. Показник мінімальної інактивуючої концентрації (МІК) визначають дослідним шляхом на штамів відповідних видів, які не мали контакту з ЛП [3, 9].

Досліди виконували на штамів дифтерійної палички, білого, золотистого стафілококів, двох клінічних штамів *Candida albicans*. Мікроорганізми характеризувались типовими тинкторіальними, морфологічними, культуральними властивостями. Їх вирощували на відповідних стандартних поживних середовищах. Діючі концентрації лікарських антимікробних препаратів декаметоксину®, декаміну, леворину, ністатину визначали методом послідовних серійних розведень [5]. Препарати одержували в аптеці. Морфологічні особливості мікроорганізмів визначали в світловому мікроскопі. Культуральні, ферментативні властивості контрольних і резистентних варіантів мікроорганізмів вивчали в процесі формування стійкості на поживних середовищах з глюкозою, мальтозою, сахарозою, лактозою, галактозою. Визначали умови, для формування резистентних форм мікроорганізмів

(поживне середовище, мікробне навантаження, концентрація лікарських препаратів).

### Результати. Обговорення

Вивчення резистентності у стафілококів, коринебактерій дифтерії, *Candida albicans* до ДКМ®, ДКН ілюструє таблиця 1.

Як видно з даних таблиці 1, формування резистентності до декаметоксину®, декаміну на поживних середовищах проходило повільно. Так, після 20 пасажів стійкість мікроорганізмів підвищилась у 8-32 рази. На 20 пасажі чутливість названих вище мікроорганізмів до декаміну зменшилась лише у 8-16 разів.

Відомо, що до лікарських препаратів близьких за хімічною будовою, механізмом дії мікроорганізми можуть мати перехресну резистентність. Для з'ясування наявності перехресної стійкості було проведено вивчення чутливості контрольних і резистентних до ДКМ®, декаміну варіантів *Candida albicans* (табл. 2).

З наведених у таблиці 2 даних видно, що декаметоксинрезистентні варіанти штамів *Candida albicans* зберегли чутливість до декаміну (3,9 мкг/мл), леворину (0,12 мкг/мл) та ністатину (1,9 мкг/мл). Аналогічна закономірність встановлена у двох декамінрезистентних культур *C. albicans*, які зберегли чутливість до ДКМ®, леворину та ністатину. Одержані дані свідчать, що штами *Candida albicans* не мали перехресної резистентності до протигрибкових лікарських препаратів ДКМ® і декаміну, з одного боку, та леворину і ністатину з другого.

У процесі формування резистентності до лікарських антимікробних препаратів виникали зміни в їх морфології з утворенням поліморфних клітин. Сстійкі варіанти стафілокока втрачали здатність утворювати пігменти. Резистентні варіанти стафілококів знизили свою гемолітичну, лецитовітелазну активність, уповільнили утворення колоній, гідроліз вуглеводів. Втрата біологічної активності мікроорганізмів в процесі формування резистентності, очевидно, зумовлена змінами в активності ферментів мікробної клітини. Доведено, що ДКМ®, ДКН, леворин, ністатин доцільно застосовувати для профілактики, лікування, подолання резистентності у резистентних варіантів мікроорганізмів до ДКМ®, ДКН.

Чисельним і поширеним механізмом резистентності бактерій до β-лактамінів є їх біохімічна інактивація β-лактамазами. Відомо понад 500 β-лактамаз, які відрізняються активністю до окремих β-лактамінів. Характеризуючи стійкість макролідів, необхідно зазначити, що у них є поширеними три різновиди модифікацій мішені для макролідів, кетолідів, лінкозамідів (метилування 23S субодиниці рРНК є спільною мішенню для всіх препаратів цього ряду; мутація в 5 домені 23S субодиниці рРНК; мутації в генах рибосомальних білків L4, L22). Поширеним механізмом резистентності бактерій до аміноглікозидів є біохімічна ферментативна інактивація. Інактивовані антибіотики втрачають здатність до зв'язування з рибосомами бактерій у результаті стає неефективним. Відомо по-

**Таблиця 1.** Динаміка формування резистентності у коринебактерій дифтерії, стафілококів, *Candida albicans* до декаметоксину®, декаміну.

Мікроорганізми	Контроль	Дослід			
		5 пасаж	10 пасаж	15 пасаж	20 пасаж
Декаметоксин® (мкг/мл)					
<i>C.diphtheriae</i> 21108	0,24	0,5	0,5	1,0	2,0
<i>C.albicans</i> 582	3,9	7,8	31,2	31,2	62,5
<i>C.albicans</i> 688	3,9	7,8	31,2	31,2	31,2
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	0,12	0,12	0,25	1,0	3,9
<i>S.albus</i> Wood 46	0,24	0,25	1,0	1,0	3,9
Декамін (мкг/мл)					
<i>C.diphtheriae</i> 21108	0,03	0,06	0,06	0,12	0,25
<i>C.albicans</i> 582	3,9	15,6	31,2	62,5	62,5
<i>C.albicans</i> 688	3,9	15,6	62,5	62,5	62,5
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	0,5	0,5	1,0	3,9	7,8
<i>S.albus</i> Wood 46	1,0	1,0	1,0	2,0	7,8

**Таблиця 2.** Чутливість контрольних і резистентних варіантів *C. albicans* до антимікробних лікарських препаратів.

Мікроорганізми	Варіанти	ДКМ®	Декамін	Леворин	Ністатин
<i>C. albicans</i> 582	Контроль	3,9	3,9	0,12	1,9
	ДКМР	62,5	3,9	0,12	1,9
	ДКНР	3,9	62,5	0,12	1,9
<i>C. albicans</i> 688	Контроль	3,9	3,9	0,12	1,9
	ДКМР	31,2	3,9	0,12	1,9
	ДКНР	3,9	62,5	0,12	1,9

над 50 ферментів, що здійснюють інактивацію аміноглікозидів. У механізмі резистентності бактерій до аміноглікозидів лежить зниження проникності клітинної стінки бактерій у результаті мутацій.

Механізм дії фторхінолонів на бактерії характеризується унікальністю, оскільки мішенями цих препаратів в бактеріальній клітині служать два ферменти топоізомераза IV, що відповідає за організацію просторового розташування хромосоми в цитоплазмі в процесі поділу клітини. ДНК-гіраза відповідає за процес суперспіралізації бактеріальної ДНК. Формування клінічно значущої резистентності відбувається в процесі виникнення мутацій у генах, що кодують обидва ферменти (топоізомераза IV, ДНК-гіраза), і пояснюють повільний розвиток резистентності до фторхінолонів. Так, за даними TRUST (2003) за 5 років використання левофлоксацину (2000-2005 рр.) рівень стійкості до препарату змінився на 0,5% [10].

Резистентність стафілококів після 30 пасажів характеризувалась зростанням стійкості до бензилпеніциліну у 256 разів, до ванкомицину у 256 разів, до цефазоліну у 128 разів, до хлоргексидину у 32 рази; декасану в 16 разів; мірамістину в 64 рази. Для подолання резистентності до АЛП, необхідно активізувати розробку, впровадження нових лікарських препаратів; використання відомих

лікарських субстанцій; моніторинг за розповсюдженням резистентності у мікроорганізмів.

Протимікробні препарати застосовують в якості поширеного і доступного методу профілактики місцевих інфекційних процесів, сепсису. Масштаби їх використання обумовлені значним поширенням антибіотикорезистентних бактерій [7, 8, 11]. Зміни умов і способу життя людей, розвиток медико-санітарної допомоги супроводжують протягом останніх десятиліть прискорення темпів еволюції мікроорганізмів хворі з місцевими інфекційними захворюваннями займають в основному стаціонарні ліжка та поліклінічні відділення. Витрати помітно виросли на фінансування медичного обслуговування пацієнтів з місцевими інфекційними процесами.

Ще Лістер розробив методику інактивації збудників септичних процесів в ранах і на оточуючих об'єктах розчином фенолу (карболової кислоти), який обробляв фенолом шкіру, розпилював препарат у повітрі операційної. Ефективність антисептичної обробки було перевірено на хворих з відкритими переломами, які раніше закінчувалися ампутацією кінцівки або загибеллю хворих. Успіх виявився надзвичайно значним і протягом короткого проміжку часу поширився на більшість хірургічних клінік Європи. Антисептики використовують для значного зменшення чисельності мікроорганізмів в ділянці хірургічного втручання; на шкірі рук медичного персоналу; в місцях колонізації мікроорганізмів; локалізації аутохтонних збудників на поверхні свіжих ран, в інфікованих вогнищах запалення [3].

Сучасні антисептичні препарати виготовляє медична промисловість в різноманітних лікарських формах: розчини, аерозолі, гелі, гранули, драже, краплі, капсули, креми, мазі, лосьйони, мила, настоянки, плівки антисептичні, пов'язки антисептичні, присипки, сиропи, супозиторії, емульсії та ін. [9]. Потрібно відзначити, що фармацевтична форма лікарських антисептичних препаратів не завжди відповідає сучасним потребам лікування інфекційних уражень, тому існує необхідність в створенні ліків з тривалим рівномірним вивільненням антимікробного засобу в оточуюче середовище [8, 11].

АЛП для системного застосування за обсягом продажу займають 8,9-9,2% ринку, які тримають лідерські позиції по виявленню побічних ефектів - 33-36%. Спеціалісти проаналізували лідерів продаж серед лікарських антимікробних засобів в Україні, Естонії та Данії; склали рейтинги щодо їх споживання. Встановлено переважання безрецептурних препаратів для симптоматичного лікування легких форм захворювань в Україні порівняно з Данією та Естонією. В європейських країнах переважно застосовують лікарські засоби, які відповідають принципам раціональної фармакотерапії та доказової медицини. В результаті проведеного аналізу доведено, що у 3 випадках летальні наслідки побічних реакцій виникли в результаті самолікування та допущених при цьому помилок [4].

Застосування антимікробних препаратів в офтальмології досить поширене. Для лікування запальних процесів параорбітальної ділянки та очного яблука зазвичай ви-

користують антибіотики. Запальні захворювання очей залишаються серйозною соціальною проблемою, як причина тимчасової непрацездатності (80%) та сліпоти (10-30%). Хворі з запальними захворюваннями очей займають перше місце серед пацієнтів і звертаються на амбулаторний прийом (40,2%), що становить по Україні близько 2 млн. пацієнтів щорічно. Перелік антимікробних препаратів для місцевого застосування в офтальмології в Україні значно знизився за останні 4 роки. З доступних для споживача залишилися альбуцид - сульфацил натрію, хлорамфенікол, окодек, офтальмодек, тобраміцин, левофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, моксіфлоксацин, мірамистин. Альбуцид та левоміцетин призначають часто безконтрольно. Доведено, що антибіотикорезистентність до хлорамфеніколу та тобраміцину знаходиться в межах від 10-18% [6].

Фахівці використовують фторхінолони для лікування запальних захворювань для профілактики інфекційних ускладнень очей під час оперативних втручань. Доведено високу протимікробну активність левофлоксацину, офлоксацину та ципрофлоксацину. Вивчено проникність левофлоксацину в передню камеру ока, кератотоксичність фторхінолонів. Найменш цитотоксичним виявили левофлоксацин. Моксіфлоксацин, ципрофлоксацин показали більшу кератотоксичність. Доведено однакову ефективність монотерапії фторхінолонами в порівнянні комбінацією з тобраміцином та цефазоліном. Застосування фторхінолонів обумовлено широким спектром дії та повільним формуванням резистентності у бактерій. Фторхінолони показані до застосування у пацієнтів з інфекцією шлунково-кишкового тракту з діареїним синдромом, інфекційних захворюваннях в урології, в гінекології, в хірургії черевної порожнини, тяжких позалікарняних пневмоніях, ЛОР-інфекції, остеомієлітах, опіковій хворобі, в онкології, гематології. Фторхінолони застосовують у 59% випадків, в комбінації з іншими антибіотиками [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я закликала до обмеження застосування антибіотиків у клініці, в тваринництві до здійснення належного контролю з метою попередження швидкого розвитку резистентності [2]. Підвищення концентрації антимікробних засобів в кров'яному руслі забезпечує бактерицидну дію та може спричиняти побічні ефекти.

### **Висновок та перспективи подальших розробок**

1. Резистентність до декамтоксину®, декамину забезпечують у стафілококів, коринебактерій, *C. albicans* здатність розмножатись в присутності різних лікарських препаратів.

2. Подолання резистентності у збудників захворювань доцільно вирішувати шляхом впровадження нових антимікробних препаратів для значного покращення результатів.

Важливо систематично проводити моніторинг за розповсюдженням резистентності у мікроорганізмів до АЛП в медичних установах, регіонах.

## Список посилань

1. Астахов, С. Ю. & Вохмяков, А. В. (2008). Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций РМЖ. *Клиническая офтальмология*, (1), 28. Взято з [https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Oftalmologicheskie\\_ftorhinolony\\_v\\_lechenii\\_i\\_profilaktike\\_glaznyh\\_infekciy/#ixzz56i18WwJt](https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Oftalmologicheskie_ftorhinolony_v_lechenii_i_profilaktike_glaznyh_infekciy/#ixzz56i18WwJt).
2. Волянський, Ю. Л., Колотова, Т. Ю. & Кучма, І. Ю. (2013). SOS в прямом и переносном смысле. Новая стратегия борьбы с развитием устойчивости к антибиотикам (обзор литературы). *Журнал Національної Академії Медичних Наук України*, 19 (2), 162-170.
3. Красильников, А. П. (1995). *Справочник по антисептике*. Минск: Высшая школа.
4. Матвеева, О. В., Вікторов, О. П., Бліхар, В. Є., Логвіна, І. О., Яйченя, В. П. & Полякова, Д. П. (2011). Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (за результатами здійснення фармаконагляду у 2010 р.), включаючи аналіз річної статистичної звітності за формою № 69. *Новості медицини і фармації*, (9), 8-13.
5. Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. (2007). *Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів*. Київ: МОЗ України.
6. Околов, І. Н. & Гурченко, П. А. (2008). Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями. *Офтальмологические ведомости*, 1 (4), 59-62.
7. Палій, Г. К., Назарчук, А. А., Палій, Д. В., Назарчук, С. А., Гончар, О. О., Береза, Б. Н. ... Трофименко, Ю. Ю. (2013). Аналіз чутливості клінічних штамів ешерихій, виділених із організму хворих дітей, к антибіотикам, антисептикам. *Педіатр*, 4 (4), 23-27.
8. Палій, В. Г., Сухляк, В. В., & Палій, Д. В. (2014). Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial anthropology*, 22, 44-47.
9. Палій, Г. К. (Ред.). (1997). *Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій*. Київ: Здоров'я.
10. Kazlovsky, G. A. (2003). Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Homophiles influenzae* and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States [text]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (6), 1790-1797.
11. Paliy, G., Nazarchuk, O., Paliy, D., Kovalenko, I. & Zaderey, N. (2014). Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinolone. *Journal of Health Sciences*, 4 (16), 53-62.
2. Volyanskij, Yu. L., Kolotova, T. Yu. & Kuchma, I. Yu. (2013). SOS v pryamom i perenosnom smysle. Novaya strategiya borby s razvitiem ustojchivosti k antibiotikam (obzor literatury) [SOS in literal and metaphorical sense. A new strategy to fight development of antibiotic resistance (review of literature)]. *Zhurnal Nacionalnoyi Akademiyi Medichnih Nauk Ukrainy - Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 19 (2), 162-170.
3. Krasilnikov, A. P. (1995). *Spravochnik po antiseptike [Antiseptic Guide]*. Minsk: Vysshaya shkola - Minsk.
4. Matvieieva, O. V., Viktorov, O. P., Blikhar, V. Ye., Lohvina, I. O., Yaichenia, V. P. & Poliakova, D. P. (2011). Analiz bezpeky medychnoho zastosuvannya likarskykh zasobiv v Ukraini (za rezultatamy zdiisnennia farmakonahliadu u 2010 r.), vkluchaiuchy analiz richnoi statystychnoi zvitnosti za formoiu № 69 [Safety analysis of medical use of medicinal products in Ukraine (based on the results of pharmacovigilance in 2010), including the analysis of annual statistical reporting in the form № 69]. *Novosti medytsyny i farmatsyy - News of medicine and pharmacy*, (9), 8-13.
5. Metodichni vkazivky MV 9.9.5-143-2007. (2007). *Vyznachennia chutlivosti mikroorhanizmiv do antybakteryalnykh preparativ [Guidelines 9.9.5-143-2007. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]*. Kyiv: MOZ Ukrainy - Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.
6. Okolov, I. N. & Gurchenok, P. A. (2008). Reziistentnost k antibiotikam normalnoj mikroflory konyunktivy u pacientov perez oftalmohirurgicheskimi operaciyami [Antibiotic resistance of normal conjunctival flora in the patients undergoing ophthalmic surgery]. *Oftalmologicheskie vedomosti - Ophthalmic records*, 1 (4), 59-62.
7. Palij, G. K., Nazarchuk, A. A., Palij, D. V., Nazarchuk, S. A., Gonchar, O. O., Bereza, B. N. ... Trofimenko, Yu. Yu. (2013). Analiz chuvstvitelnosti klinicheskikh shtammov esherihij, vydelennyh iz organizma bolnyh detej, k antibiotikam, antiseptikam [The analysis of sensitivity of Escherichia clinical strains, isolated from ill children to antibiotics, antiseptics]. *Pediatr - Pediatrician*, 4 (4), 23-27.
8. Paliy, V. H., Sukhlyak, V. V. & Paliy, D. V. (2014). Protymikrobnia diia antyseptychnykh preparativ, antybiotykyv na zbudnyky zapalnykh zakhvoriuvan [The antimicrobial action of the antiseptics and antibiotics on the agents of the purulent disease]. *Biomedical and Biosocial anthropology*, 22, 44-47.
9. Paliy, H. K. (Red.). (1997). *Antyseptyky u profilaktytsi y likuvanni infektsii [Antiseptics in the prevention and treatment of infections]*. Kyiv: Zdorovia.
10. Kazlovsky, G. A. (2003). Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Homophiles influenzae* and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (6), 1790-1797.
11. Paliy, G., Nazarchuk, O., Paliy, D., Kovalenko, I. & Zaderey, N. (2014). Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinolone. *Journal of Health Sciences*, 4 (16), 53-62.

## References

1. Astahov, S. Yu. & Vohmyakov, A. V. (2008). Oftalmologicheskie ftorhinolony v lechenii i profilaktike glaznyh infekcij [Ophthalmologic fluoroquinolones in treatment and prevention of ophthalmic infections]. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya - RMJ. Clinical Ophthalmology*, (1), 28. Vzyato z: [https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Oftalmologicheskie\\_ftorhinolony\\_v\\_lechenii\\_i\\_profilaktike\\_glaznyh\\_infekciy/#ixzz56i18WwJt](https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Oftalmologicheskie_ftorhinolony_v_lechenii_i_profilaktike_glaznyh_infekciy/#ixzz56i18WwJt)

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. А., Палій Д. В., Кулик А. В.

**Анотация.** Резистентность микроорганизмов к антимикробным лекарственным препаратам является важной проблемой медицины. Цель - исследовать формирование резистентности к декаметоксину® (ДКМ®), декамин (ДКН) и свойства у микроорганизмов. В работе было проведено количественную оценку антимикробных лекарственных препаратов по индексу активности лекарственного препарата (ИАЛ), показывающий отношение рабочей концентрации антисептика в его минимальной действующей концентрации для конкретного возбудителя. Первый показатель для определения ИАЛ получа-

ют из инструкции по применению препарата, соответствующих справочников. Показатель минимальной ингибирующей концентрации (МИК) определяют опытным путем на штаммах соответствующих видов, не имевших контакта с лекарственным препаратом. В работе были проведены микробиологические исследования на штаммах дифтерийной палочки, белого, золотистого стафилококков, клинических штаммах *Candida albicans*, которые обладали типичными тинкториальными, морфологическими, культуральными свойствами. Определены действующие концентрации лекарственных антимикробных препаратов декаметоксина®, декамина, леворина, нистатина методом последовательных серийных разведений. Определяли условия для формирования резистентных форм микроорганизмов (питательную среду, микробная нагрузка, концентрация лекарственных препаратов). Проанализированы резистентность стафилококков, коринебактерий дифтерии, *C.albicans* к лекарственным препаратам; мониторинг устойчивости микроорганизмов к декаметоксину®, декамину, леворину, нистатину. По результатам исследования резистентности на питательных средах в стафилококков, коринебактерий дифтерии, *C.albicans* к антисептикам было установлено медленное формирование резистентности к декаметоксину® (ДКМ®), декамину. Данные исследований показали отсутствие перекрестной резистентности клинических штаммов *C.albicans* к противогрибковым средствам ДКМ® и декамину, с одной стороны, и леворину и нистатину с другой. Декаметоксинрезистентные варианты штаммов *C.albicans* сохранили чувствительность к декамину (3,9 мкг/мл), леворину (0,12 мкг/мл) и нистатину (1,9 мкг/мл). В процессе формирования резистентности к лекарственным антимикробным препаратам у микроорганизмов было установлено изменения в морфологии с образованием полиморфных клеток. Определены потери биологической активности микроорганизмов за счет изменения активности ферментов микробных клеток в процессе формирования резистентности. Доказана целесообразность применения ДКМ®, декамина, леворина, нистатина для профилактики, лечения, преодоления резистентности у резистентных вариантов микроорганизмов к ДКМ®, декамину.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, резистентность, антибиотики, антисептики, декаметоксин®, декамин, леворин, нистатин.

#### **CHARACTERISTICS OF THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS TO ANTIMICROBIAL DRUGS**

**Paliy G. K., Pavliuk S. V., Dudar A.O., Paliy D.V., Kulyk A. V.**

**Annotation.** The resistance of microorganisms to antimicrobial drugs is an important problem of medicine. The aim - to study forming of the resistance to decamethoxine® (DCM®), decaminum (DC) and properties of microorganisms. In the study, a quantitative assessment of antimicrobial drugs was performed based on the activity index of the drug (AID), which shows the ratio of the working concentration of antiseptic to its minimum active concentration for a specific agent. The first indicator for determining the AID is derived from the instructions for the use of the drug, the relevant directories. Minimum inactivation concentration (MIC) values was determined experimentally in strains of the corresponding species that did not have contact with medicinal products. Microbiological studies on diphtheria rods, *Staphylococcus albus* and *S. aureus*, clinical strains of *Candida albicans*, which possessed typical tinctorial, morphologic, and cultural properties were carried out in this work. The effective concentrations of medicinal antimicrobial drugs decamethoxine®, decaminum, levorinum, nystatin were determined by means of the method of double serial dilutions. Conditions were defined for the formation of resistant forms of microorganisms (nutrient medium, microbial load, concentration of drugs). There was analyzed the resistance of *Staphylococci*, *Corynebacterium diphtheria*, *Candida albicans* drugs and the monitoring of the resistance of microorganisms to decamethoxine®, decaminum, levorinum, nystatin was carried out. According to the results of experimental study on the nutrient medium the slow forming of resistance in *Staphylococci*, *C.diphtheria*, *C.albicans* to DCM and DC were found. These studies showed a lack of cross-resistance of clinical strains of *C.albicans* to antimycotics DCM® and DC, on the one hand, and levorinum and nystatin on the other. Resistant to DCM of *C.albicans* were found to be susceptible to decaminum (3,9 ?g/ml), levorinum (0,12 ?g/ml) and nystatin (1,9 ?g/ml). While forming the resistance to antimicrobial drugs changes of morphology with the formation of polymorphic cells have been established in microorganisms. The loss of biological activity of microorganisms due to changes in the activity of microbial cell enzymes during the formation of resistance was determined. The expediency of using DCM®, decaminum, levorinum, nystatin for prevention, treatment, overcoming of resistance in resistant variants of microorganisms to DCM®, decaminum.

**Keywords:** microorganisms, resistance, antibiotics, antiseptics, decamethoxine®, decaminum, levorinum, nystatin.

---