
МІКРОБІОЛОГІЯ

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

УДК 616.31-022.7-085.281-085.484.1-092.4:615.015.8

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

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗЕЙ З ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ, ОФЛОКСАЦИНОМ ТА ДІОКСИДИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ КЛІНІЧНИХ ШТАМАХ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Лабораторія технології та аналізу лікарських засобів ДНУ

«НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків)

*Харківський національний медичний університет (м. Харків)

zhenjashtanjuk@rambler.ru

Дана робота пов'язана з науково-дослідною роботою «Експериментальне мікробіологічне обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань», № державної реєстрації 0114U003390.

Вступ. Сучасна ранова інфекція виявляє полірезистентність до антибіотиків у 35-45% пацієнтів хірургічного профілю [1, 3, 8, 10, 11, 14]. Селекції полірезистентних мікроорганізмів сприяє нераціональне призначення антибіотиків без достатнього контролю за видовим складом бактерій та їх чутливістю до антибактеріальних препаратів [2, 6, 9, 12]. За даними наукової літератури основними збудниками гнійно-запальних захворювань є золотистий стафілокок, кишкова та синьогнійна палички [8, 9]. Боротьба з рановою інфекцією стає все більш складною проблемою і потребує залучення препаратів, що ефективні або високоефективні до нозокоміальної інфекції, зокрема, антибактеріальних препаратів для місцевого лікування ран. Фармацевтична розробка таких препаратів має ґрунтуватися на результатах мікробіологічного скринінгу із залученням клінічних штамів бактерій.

Мета даного дослідження – обґрунтування раціонального складу лікарського препарату у формі мазі на водорозчинній основі для місцевого лікування гнійних ран, інфікованих клінічними штамми *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, за результатами мікробіологічного скринінгу в дослідках *in vitro*.

Об'єкт і методи дослідження. В експерименті використані 3 зразки мазей з 0,1% офлоксацином або 0,1% левофлоксацином, або 1,2% діоксидином на водорозчинній основі, що містили поллоксамер, поліетиленоксиди та пропіленгліколь, а також 2 зразки мазей з 0,1% офлоксацином або 0,1% левофлоксацином на цій основі з додаванням 0,5% динатрію едетату (ДНЕ), 0,5% декаметоксину та 10% диметилсульфоксиду (ДМСО). Антибактеріальну активність мазей досліджували відносно клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa*, виділених від хворих, які лікувалися у хірургічних відділеннях

клініки ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України». Зразки мазей виготовлені в лабораторії технології та аналізу лікарських препаратів ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України».

Виділення та ідентифікацію культур проводили за загальноприйнятими методами. Чутливість клінічних штамів до 14 антибіотиків (оксациліну, ампіциліну, амоксициліну, доксоцикліну, гентаміцину, амікацину, ванкомицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, цефазоліну, цефтріаксону, меропенему та цефепіму) визначали диско-дифузійним методом [4, 7].

Для визначення антибактеріальної дії мазей використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів») за методичними рекомендаціями [4, 7].

Кожний дослід повторювали шість разів. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Ст'юдента (при $p < 0,05$) [5].

Ефективність препаратів та чутливість до них бактерій оцінювали за такими критеріями [7]:

- відсутність зон затримку росту: неефективність та нечутливість;
- діаметри зон до 15 мм: низька ефективність та мала чутливість;
- діаметр зон від 15 мм до 25 мм: ефективність та чутливість;
- діаметр зон вище 25 мм: висока ефективність та висока чутливість.

Результати досліджень та їх обговорення. На першому етапі були відібрані полірезистентні клінічні грампозитивні та грамнегативні штами, які спричинили гнійно-септичну ранову інфекцію, та визначена їх чутливість до антибіотиків.

Штам *S. aureus* №13 був нечутливим до ампіциліну, амоксициліну, доксоцикліну, ванкомицину; №832 – до оксациліну, ампіциліну, амоксициліну, доксоцикліну, гентаміцину, амікацину, цефепіму; №844 – до ампіциліну та амоксицикліну, №910 – до

Таблиця 1
Зони затримки росту клінічних штамів *S. aureus* під впливом досліджуваних антибактеріальних мазей

№ п/п	Тест-штам	Діаметри зон затримки росту, мм (M ± m) при n=6				
		О*	О**	Л*	Л**	Д*
1	<i>S. aureus</i> № 13	28.25±0.92	29.10±0.50	30.20±0.68	31.13±0.56	26.03±0.74
2	<i>S. aureus</i> № 832	27.57±0.49	29.37±0.80	28.50±0.43	30.07±0.88	27.10±0.26
3	<i>S. aureus</i> № 844	27.15±0.49	29.50±0.41	29.57±0.78	30.38±0.48	26.60±0.65
4	<i>S. aureus</i> № 910	29.65±0.65	30.78±0.71	30.63±0.45	32.30±0.31	21.82±0.28
5	<i>S. aureus</i> № 1175	30.53±0.31	31.05±0.70	31.47±0.32	32.55±0.62	24.40±0.51

Примітка до табл. 1, 2 та 3: О* – мазь офлоксацину 0.1%, Л* – мазь левофлоксацину 0.1%; Д* – мазь діоксидину 1.2%; О** або Л** – мазь офлоксацину 0.1% або мазь левофлоксацину 0.1% відповідно з додаванням 0.5% ДНЕ, 0.5% декаметоксину та 10% ДМСО.

оксациліну, ампіциліну, амоксициліну, доксицикліну, гентаміцину, амікацину, ципрофлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину; № 1175 – до оксациліну, ампіциліну, амоксициліну, доксицикліну, гентаміцину, ванкоміцину, цефазоліну, цефтріаксону та меропенему. Вони мали різну чутливість до офлоксацину та левофлоксацину: штам № 1175 був чутливим, а штам № 832 – малочутливим до офлоксацину та чутливим до левофлоксацину, штами № 13, 844 – малочутливими, а штам № 910 – нечутливим до цих фторхінолонів.

Грамнегативні збудники ранової інфекції *E. coli* були нечутливими майже до всіх зазначених антибіотиків, включаючи офлоксацин та левофлоксацин. Штам *E. coli* № 6 із 12 антибіотиків був чутливим до амікацину, меропенему та цефепіму; № 19 – до амікацину, ципрофлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину; № 65 був малочутливим до амікацину та меропенему; № 88 – малочутливим до меропенему; № 284 – малочутливим до доксицикліну, ципрофлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину та чутливим до меропенему; № 292 – чутливим до амоксициліну та амікацину.

Штами *P. aeruginosa* були нечутливими до всіх 9 антибіотиків, за винятком штаму № 17, який був малочутливим до амікацину.

В табл. 1 наведені результати досліджень чутливості 5 полірезистентних штамів *S. aureus* до мазей

з 0,1% офлоксацином, 0,1% левофлоксацином та 1,2% діоксидином.

Відносно всіх клінічних штамів *S. aureus*, включаючи штами MRSA, мазі з офлоксацином та левофлоксацином виявили високоефективну дію (зони затримки росту більше 25 мм), незалежно від результатів, одержаних диско-дифузійним методом. За цими результатами штам № 910 був нечутливий до цих обох фторхінолонів,

штами № 13 та № 844 – малочутливі, а штам № 832 – малочутливий до офлоксацину. Висока ефективність мазей з офлоксацином та левофлоксацином відносно цих штамів, напевно, обумовлена природою маzewої основи. У порівнянні з маззю офлоксацину мазь левофлоксацину виявила тенденцію до більш ефективної антибактеріальної дії відносно клінічних штамів стафілококу (табл. 1), у середньому діаметри зон затримки росту були більшими на 1,20 мм.

Введення до складу мазей з фторхінолонами ДНЕ, декаметоксину та ДМСО сприяє невеликому підвищенню діаметрів зон затримки росту клінічних штамів *S. aureus* у середньому на 1,33 мм для мазей з офлоксацином та на 1,21 мм для мазей з левофлоксацином. Так, у разі мазей з офлоксацином діаметри зон затримки росту зросли з 27,15-30,53 мм до 29,10-31,05 мм, а у разі мазей з левофлоксацином – з 28,50-31,47 мм до 30,07-32,55 мм. Тобто, заміна офлоксацину на левофлоксацин та введення до складу мазей з фторхінолонами комплексоутворювача, антисептика та підсилювача проникнення не є вирішальними факторами для підвищення ефективності мазей відносно клінічних штамів *S. aureus*.

Ефективність антибактеріальної дії мазі з діоксидином відносно клінічних штамів *S. aureus* виявилась дещо нижчою ніж у мазей з фторхінолонами. Відносно трьох штамів *S. aureus* № 13, № 832 та № 844 мазь діоксидину 1,2% виявляє високоефективну дію, що

є порівнюваною з ефективністю мазі офлоксацину. Відносно штамів № 910 та № 1175 діаметри зон затримки росту виявляються меншими відповідно на 7,83 мм та 6,13 мм. Але навіть діаметри зон 21,82 мм та 24,40 мм свідчать про ефективну дію мазі з діоксидином і дозволяють прогнозувати добрий терапевтичний ефект при місцевому лікуванні гнійних ран у 1-й фазі ранового процесу.

Слід зазначити, що мазь діоксидину виявила

Таблиця 2
Зони затримки росту клінічних штамів *E. coli* під впливом досліджуваних антибактеріальних мазей

№ п/п	Тест-штам	Діаметри зон затримки росту, мм (M ± m) при n=6				
		О*	О**	Л*	Л**	Д*
1	<i>E. coli</i> № 6	21.58±0.97	23.62±0.99	22.58±0.90	25.67±0.78	36.85±0.70
2	<i>E. coli</i> № 19	29.73±0.78	30.47±0.85	31.13±0.90	32.45±0.98	31.10±0.69
3	<i>E. coli</i> № 65	17.40±0.84	20.27±0.72	19.07±0.78	20.90±0.73	38.10±0.86
4	<i>E. coli</i> № 88	20.60±0.64	25.38±0.66	23.15±0.63	27.15±0.34	41.00±0.81
5	<i>E. coli</i> № 284	27.77±0.82	29.08±0.93	29.13±0.87	29.97±0.72	30.18±0.81
6	<i>E. coli</i> № 292	17.68±0.38	20.88±0.35	20.97±0.55	21.92±0.68	33.63±0.57

високоєфективну та ефективну дію відносно штамів MRSA (№ 832, № 910 і № 1175) (табл. 1). Тобто, мазь діоксидину може застосовуватись при лікуванні ран, інфікованих клінічними штамми *S. aureus*, поряд з мазями, що містять фторхінолони.

В табл. 2 наведені результати досліджень чутливості 6 полірезистентних штамів *E. coli* до мазей з 0,1% офлоксацином, 0,1% левофлоксацином та 1,2% діоксидином.

Відносно всіх штамів *E. coli* мазі з офлоксацином та левофлоксацином виявили ефективну дію (зони затримки росту більше 15 мм) або високоєфективну дію (зони затримки росту більше 25 мм). Найбільший діаметр зон затримки росту близько 29-32 мм спостерігався для штаму *E. coli* № 19, що виявився чутливим до фторхінолонів за результатами, одержаними диско-дифузійним методом. Штам *E. coli* № 284, малочутливий до фторхінолонів, виявився також високочутливим до мазей з офлоксацином та левофлоксацином. Для штамів *E. coli* № 6, № 65, № 88 та № 292, що були нечутливі до фторхінолонів, зони затримки росту виявилися значно меншими на рівні від 17,68 мм до 21,58 мм. Ефективність та висока ефективність мазей з офлоксацином та левофлоксацином відносно клінічних штамів *E. coli*, нечутливих до фторхінолонів, напевно, обумовлена гідрофільною природою мазевої основи, що дозволяє створити високу концентрацію антибіотику в зоні затримки росту та забезпечує його транспорт в мікробні клітини.

У порівнянні з маззю офлоксацину мазь левофлоксацину виявила більш ефективну антибактеріальну дію відносно клінічних штамів *E. coli* (табл. 2), діаметри зон затримки росту були більшими на 1,0-3,3 мм.

Введення до складу мазей з фторхінолонами ДНЕ, декаметоксину та ДМСО сприяє підвищенню діаметрів зон затримки росту клінічних штамів *E. coli* у середньому на 2,49 мм для мазей з офлоксацином та на 2,00 мм для мазей з левофлоксацином. Так, у

разі мазей з офлоксацином діаметри зон затримки росту штамів *E. coli* № 6, № 65, № 88 та № 292 зросли відповідно на 2,04 мм, 2,87 мм, 4,78 мм та 3,20 мм, а у разі мазей з левофлоксацином – на 3,09 мм, 1,83 мм, 4,00 мм та 0,95 мм. Тобто, заміна офлоксацину на левофлоксацин та введення до складу мазей з фторхінолонами комплексоутворювача, антисептика та підсилювача проникнення можуть бути важливими факторами для підвищення ефективності мазей відносно клінічних штамів *E. coli*, нечутливих до фторхінолонів.

Ефективність антибактеріальної дії мазі з діоксидином відносно клінічних штамів *E. coli* виявилась вищою ніж у мазей з фторхінолонами. Відносно усіх 6 штамів *E. coli* мазь діоксидину 1,2% виявляє високоєфективну дію (табл. 2). При цьому зони затримки росту штамів *E. coli* № 6, № 65, № 88 та № 292, нечутливих до фторхінолонів, під дією мазі із діоксидином виявляються більшими порівняно з маззю офлоксацину відповідно на 15,27 мм, 20,70 мм, 20,40 мм та 15,95 мм, а порівняно з маззю левофлоксацину відповідно на 14,27 мм, 19,03 мм, 17,85 мм та 12,66 мм.

Таким чином, використання мазі діоксидину 1,2% замість мазей з фторхінолонами виявляється вирішальним фактором підвищення ефективності місцевого лікування гнійних ран, інфікованих клінічними штамми кишкової палички з полірезистентністю до антибіотиків (табл. 2). При цьому використання мазі діоксидину набагато ефективніше, ніж введення до складу мазей з офлоксацином або левофлоксацином комплексоутворювача, антисептика та підсилювача проникнення. Так, зони затримки росту штамів *E. coli* № 6, № 65, № 88 та № 292, нечутливих до фторхінолонів, маззю діоксидину виявляються більшими порівняно з комбінованою маззю офлоксацину відповідно на 13,23 мм, 17,83 мм, 15,17 мм та 12,75 мм, а порівняно з комбінованою маззю левофлоксацину відповідно на 11,18 мм, 18,20 мм, 13,85 мм та 11,71 мм.

В табл. 3 наведені результати досліджень чутливості 6 полірезистентних штамів *P. aeruginosa* до мазей з 0,1% офлоксацину, 0,1% левофлоксацину та 1,2% діоксидину.

Дев'ять клінічних штамів *P. aeruginosa* з 10 були нечутливими до мазі офлоксацину, а один штам *P. aeruginosa* № 1144 виявив до неї високу чутливість. До мазі левофлоксацину чотири штами були нечутливими, п'ять клінічних штамів малочутливими (зони затримки

Таблиця 3

Зони затримки росту клінічних штамів *P.aeruginosa* під впливом досліджуваних антибактеріальних мазей

№ п/п	Тест-штам	Діаметри зон затримки росту, мм (M±m) при n=6				
		О*	О**	Л*	Л**	Д*
1	<i>P.aeruginosa</i> № 16	Зони відсутні	17.98±0.99	Зони відсутні	18.40±0.95	34.47±0.46
2	<i>P.aeruginosa</i> № 17	Зони відсутні	18.28±0.72	Зони відсутні	19.30±0.49	35.02±0.92
3	<i>P.aeruginosa</i> № 242	Зони відсутні	16.42±0.33	11.72±0.35	17.73±0.40	21.47±0.38
4	<i>P.aeruginosa</i> № 246	Зони відсутні	17.77±0.54	Зони відсутні	18.03±0.50	18.75±0.36
5	<i>P.aeruginosa</i> № 252	Зони відсутні	17.85±0.60	Зони відсутні	17.95±0.18	33.90±0.47
6	<i>P.aeruginosa</i> № 253	Зони відсутні	17.10±0.63	14.08±0.47	18.02±0.46	21.68±0.58
7	<i>P.aeruginosa</i> № 254	Зони відсутні	18.47±0.62	11.82±0.53	19.65±0.45	33.03±0.39
8	<i>P.aeruginosa</i> № 266	Зони відсутні	16.53±0.43	13.00±0.17	18.8±0.69	21.30±0.30
9	<i>P.aeruginosa</i> № 1144	27.52±0.81	29.45±0.63	30.08±0.20	31.58±0.52	33.88±0.26
10	<i>P.aeruginosa</i> № 1241	Зони відсутні	17.43±0.63	11.93±0.81	18.58±0.39	28.97±0.57

росту менше 15 мм), один штам *P. aeruginosa* № 1144 виявив до неї високу чутливість (табл. 3). Тобто, заміна офлоксацину на левофлоксацин у мазях на гідрофільній основі не є значущим фактором підсилення їх антибактеріальної дії відносно клінічних штамів *P. aeruginosa*, що обумовлено їх перехресною резистентністю до різних фторхінолонів.

Штам *P. aeruginosa* № 1144, нечутливий до офлоксацину та левофлоксацину за результатами диско-дифузійного методу, виявився високочутливим до мазей офлоксацину та левофлоксацину (табл. 3). Резистентність бактерій до офлоксацину та інших фторхінолонів розвивається за двома механізмами [13]. У разі модифікації клітинної мембрани порушується транспорт офлоксацину до бактеріальних клітин. При цьому допоміжні речовини (наприклад, пропіленгліколь, що підсилює проникнення) можуть потенціювати його антибактеріальну дію, як це відбулося у разі штаму *P. aeruginosa* № 1144. Якщо механізм резистентності пов'язаний зі спонтанною мутацією ДНК-гирази, то бактерії залишаються нечутливими до мазі з офлоксацином, що, напевно, й обумовило відсутність зон затримки росту інших клінічних штамів *P. aeruginosa*.

Введення до складу мазей з фторхінолонами ДНЕ, декаметоксину та ДМСО робить мазі офлоксацину та левофлоксацину ефективними (зони затримки росту більше 15 мм) відносно клінічних штамів *P. aeruginosa*, що були до них нечутливі або малочутливі (табл. 3). Це також сприяє підвищенню діаметрів зон затримки росту клінічного штаму *P. aeruginosa* № 1144 на 1,93 мм для мазей з офлоксацином та на 1,50 мм для мазей з левофлоксацином. У разі комбінованих мазей з заміною офлоксацину на левофлоксацин помітна тенденція до більш високих зон затримки росту усіх клінічних штамів *P. aeruginosa*. Тобто, заміна офлоксацину на левофлоксацин, і введення до складу мазі з левофлоксацином комплексоутворювача, антисептика та підсилювача проникнення можуть бути важливими факторами для підвищення її ефективності відносно клінічних штамів *P. aeruginosa*, нечутливих до фторхінолонів.

Ефективність антибактеріальної дії мазі з діоксидином відносно клінічних штамів *P. aeruginosa* виявилась вищою ніж у мазей з фторхінолонами. Відносно 6 штамів *P. aeruginosa* мазь діоксидину 1,2% виявляє високоефективну дію, а відносно 4 штамів – ефективну дію (табл. 3). При порівнянні ефективності мазі діоксидину та комбінованої мазі

левофлоксацину однаковими можна вважати зони затримки росту тільки одного штаму *P. aeruginosa* № 246 (відповідно 18,75±0,36 мм та 18,03±0,50 мм). Відносно інших 9 штамів *P. aeruginosa* № 16, № 17, № 242, № 252, № 253, № 254, № 266, № 1144 та № 1241 мазь діоксидину виявляється більш ефективною, а діаметри зон затримки росту більшими відповідно на 16,07 мм, 15,72 мм, 3,74 мм, 15,95 мм, 3,66 мм, 13,38 мм, 2,50 мм, 2,30 мм, 10,39 мм (у середньому на 9,30 мм).

Таким чином, використання мазі діоксидину 1,2% може виявитися вирішальним фактором підвищення ефективності місцевого лікування гнійних ран, інфікованих клінічними штамми синьогнійної палички з полірезистентністю до антибіотиків (табл. 3). Суттєвим фактором для підвищення ефективності мазей, що містять фторхінолони, відносно клінічних штамів *P. aeruginosa*, є введення до їх складу ДНЕ, декаметоксину та ДМСО. Але мазь діоксидину виявляється в 90% випадків ефективнішою за такі комбіновані мазі.

Висновки.

1. Мазі на водорозчинних основах з офлоксацином та левофлоксацином виявляють високоефективну дію щодо клінічних штамів *S. aureus* (в т. ч. штамів MRSA), ефективну або високоефективну дію щодо клінічних штамів *E. coli* та в основному не-ефективні або малоефективні щодо клінічних штамів *P. aeruginosa*, що може обмежувати їх застосування для місцевого лікування гнійних ран. В цілому за спектром та ефективністю антибактеріальної дії мазі з фторхінолонами поступаються мазі діоксидину.

2. Використання мазі діоксидину 1,2% може виявитися вирішальним фактором підвищення ефективності місцевого лікування гнійних ран, інфікованих клінічними штамми грамнегативних бактерій *E. coli* та *P. aeruginosa* з полірезистентністю до антибіотиків в монокультурах та мікробних асоціаціях, зокрема, з клінічними штамми грампозитивних бактерій *S. aureus*, включаючи штами MRSA.

3. Суттєвим фактором для підвищення ефективності мазей, що містять фторхінолони (офлоксацин або левофлоксацин), відносно клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa* є введення до їх складу дина-трию едетату, декаметоксину та диметилсульфоксиду, але мазь діоксидину виявляється в 90% випадків ефективнішою за такі комбіновані мазі.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити дію мазей на водорозчинних основах з офлоксацином та левофлоксацином і діоксидином на тваринах.

Літератури

1. Абаев Ю. К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, №3. – С. 107-111.
2. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий / И. В. Чеботарь [и др.] // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 51-58.
3. Бриан Л. Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам : пер. с англ. / Л. Е. Бриан. – М. : Медицина, 1984. – 272 с.
4. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков [та ін.]; МОЗ України. – К. А.: Державний Фармакологічний центр, 2004. – 38 с.

5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц. – Москва : 1999. – 360 с.
6. Ермакова Т. С. Видовая структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септической инфекции / Т. С. Ермакова, В. А. Горбунов, Л. П. Титов // Здоровоохранение. – 2011. – № 10. – С. 16-25.
7. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения ран / Даценко Б. М., Бирюкова С. В., Тамм Т. И. [и др.]. – М. : МЗ СССР, 1989. – 47 с.
8. Раневая инфекция. Состояние проблемы / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. К. Окулич // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 62-68.
9. 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.
10. An in vitro model of bacterial infections in wounds and other tissues / M. Werthen [et al.] // APMIS. – 2010. – Vol. 118, № 2. – P. 156-164.
11. Bacteria isolated from surgical infections and its susceptibilities to antimicrobial agents – special references to bacteria isolated between April 2002 and March 2003 / N. Shinagawa [et al.] // Jpn. J. Antibiot. – 2004. – Vol. 57, № 1. – P. 33-69.
12. Desrosiers M. Effectiveness of topical antibiotics on *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro / M. Desrosiers, Z. Bendauah, J. Barbeau // Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 149-153.
13. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Naval Medical Center / K. Kallen [et al.] // Infect. Contr. Hesp. Epidem. – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 223-226.
14. Webster J. S. Osborne. Meta-analysis of preoperative antiseptic bathing in the prevention of surgical site infection // British Journal of Surgery. – 2006. – Vol. 93, № 11. – P. 1335-1341.

УДК 616. 31-022. 7-085. 281-085. 484. 1-092. 4:615. 015. 8

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗЕЙ З ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ, ОФЛОКСАЦИНОМ ТА ДІОКСИДИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ КЛІНІЧНИХ ШТАМАХ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

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

Резюме. В дослідях *in vitro* методом дифузії в агар встановлено, що мазі на водорозчинних основах з офлоксацином та левофлоксацином виявляють високоефективну дію щодо клінічних штамів *S. aureus* (в т. ч. штамів *MRSA*), ефективну або високоефективну дію щодо клінічних штамів *E. coli* та в основному неефективні або малоефективні щодо клінічних штамів *P. aeruginosa*, що може обмежувати їх застосування для місцевого лікування гнійних ран. В цілому за спектром та ефективністю антибактеріальної дії мазі з фторхінолонами поступаються мазі із діоксидином. Суттєвим фактором для підвищення ефективності мазей, що містять фторхінолони (офлоксацин або левофлоксацин), відносно клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa* є введення до їх складу динатрію едетату, декаметоксину та диметилсульфоксиду, але мазь діоксидину виявляється в 90% випадків ефективнішою за такі комбіновані мазі, що робить такий препарат перспективним для місцевого лікування ран, інфікованих клінічними штамми бактерій в монокультурах та мікробних асоціаціях.

Ключові слова: мазі, левофлоксацин, офлоксацин, діоксидин, полірезистентні збудники ранової інфекції.

УДК 616. 31-022. 7-085. 281-085. 484. 1-092. 4:615. 015. 8

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗЕЙ С ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ, ОФЛОКСАЦИНОМ И ДИОКСИДИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММАХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Ляпунов Н. А., Штанюк Е. А., Минухин В. В., Безуглая Е. П.

Резюме. В опытах *in vitro* методом диффузии в агар установлено, что мази на водорастворимых основах с офлоксацином и левофлоксацином имеют высокоэффективное действие на клинические штаммы *S. aureus* (в т. ч. штаммов *MRSA*), эффективное или высокоэффективное действие на клинические штаммы *E. coli* и в основном неэффективны или малоэффективны в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*, что может ограничивать их применение для местного лечения гнойных ран. В целом по спектру и эффективности антибактериального действия мази с фторхинолонами уступают мази с диоксидином. Существенным фактором для повышения эффективности мазей, содержащих фторхинолоны (офлоксацин или левофлоксацин), относительно клинических штаммов *E. coli* и *P. aeruginosa* является введение в их состав трилона Б, декаметоксина и диметилсульфоксида, но мазь с диоксидином оказывается в 90% случаев эффективнее таких комбинированных мазей, что делает такой препарат перспективным для местного лечения ран, инфицированных клиническими штаммами бактерий в монокультурах и микробных ассоциациях.

Ключевые слова: мази, левофлоксацин, офлоксацин, диоксидин, полирезистентные возбудители раневой инфекции.

UDC 616.31-022.7-085.281-085.484.1-092.4:615.015.8

Study of Antibacterial Activity of Ointments with Levofloxacin, Ofloxacin and Dioxidine against Polyresistant Clinical Strains of Pathogens of Wound Infection

Lyapunov M. O., Shtanyuk YE. A., Minukhin V. V., Bezugla O. P.

Abstract. *Introduction.* Modern wound infection manifests multiresistance to antibiotics in 35-45% surgical patients. According to scientific literature, the main causative agents of inflammatory diseases are *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The fight against wound infection is becoming more complex problem and requires the use of drugs that are effective or highly effective for nosocomial infections, particularly antibacterial drugs for the topical treatment of wounds.

The purpose of the study. Justification of rational structure-based water-soluble ointments for topical treatment of purulent wounds, infected clinical polyresistant strains *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Materials and methods. We used in the experiment 3 samples of the ointments with ofloxacin 0.1% or 0.1% levofloxacin, or 1.2% dioxidine containing poloxamer, polyethyleneglycol and propyleneglycol and 2 samples of ointments with ofloxacin 0.1% or 0.1% levofloxacin with an addition of 0.5% disodium edetate (trilon B), 0.5% decamethoxine and 10% dimethylsulfoxide (DMSO). The antibacterial activity of ointments was investigated regarding clinical multiresistant strains of *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*. The sensitivity of clinical strains to antibiotics was determined by disco-diffusion method.

Determining of antibiotic action of ointments performed by agar diffusion method ("wells"). Each experiment was repeated six times. Reliability of the results was determined by Student's t test ($p < 0.05$).

Results and discussion. For all clinical strains of *S. aureus*, including strains of MRSA, ointments with ofloxacin and levofloxacin found highly effective action (the zone of growth inhibition is greater than 25 mm).

Adding to the ointments with fluoroquinolones disodium edetate, decamethoxin and DMSO promotes a slight increase in the diameters of the zones of growth inhibition of clinical strains of *S. aureus*. The effectiveness of antibacterial action of ointment with dioxidine against clinical strains of *S. aureus* was slightly lower than in ointments with fluoroquinolones.

For all *E. coli* strains ointments with levofloxacin and ofloxacin found effective activity (growth inhibition zone is more 15 mm) or highly effect (growth inhibition zone is more 25 mm).

The effectiveness of antibacterial action of ointment with dioxidine against clinical strains of *E. coli* was higher than in ointments with fluoroquinolones.

The effectiveness of antibacterial action of ointment with dioxidine against clinical *P. aeruginosa* strains was higher than in ointments with fluoroquinolones.

Conclusions. In experiments *in vitro* ointments on water-soluble bases with ofloxacin and levofloxacin are highly effective against the clinical strains of *S. aureus* (including strains of MRSA), effective or highly effective against the clinical strains of *E. coli* and largely inefficient or ineffective against clinical strains of *P. aeruginosa*. In general, adding to the ointments with fluoroquinolones (ofloxacin or levofloxacin) trilon B, dimethylsulfoxide and decamethoxine increases their activity against clinical isolates of *E. coli* and *P. aeruginosa*. Ointment with dioxidine is effective in 90% of cases, in comparison with such combined ointments, which makes such drug promising for the local treatment of wounds infected with clinical isolates of bacteria in monocultures and microbial associations.

Keywords: ointments, levofloxacin, ofloxacin, dioxidine, polyresistant pathogens of wound infection.

Рецензент – проф. Лобань Г. А.

Стаття надійшла 04. 03. 2015 р.