

© ФЕДЯНИН С.Д., ШИЛИН В.Е., 2015

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИОКСИДИНА ДЛЯ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

С.Д. ФЕДЯНИН, В.Е. ШИЛИН

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 73-77.

## THE DETERMINATION OF THE MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF DIOXYDIN FOR THE LEADING CAUSATIVE AGENTS OF SURGICAL INFECTIONS

S.D. FEDYANIN, V.E. SHILIN

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):73-77.

### Резюме.

Целью исследования было изучить МПК, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций. Исследования проведены на 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов, находившихся на стационарном лечении с гнойными ранами различных локализаций. В работе использованы стандартные бактериологические методы. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались стрипы: ID 32 STAPH, ID 32 E, ID 32 GN. Для определения МПК диоксида использовали метод серийного разведения в жидкой питательной среде. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> определяли по разработанному нами способу с помощью графической модели. Выделено 27 (35,06%) микроорганизмов рода *Staphylococcus*, 25 штаммов (32,47%) семейства *Enterobacteriaceae*, 25 штаммов (32,47%) неферментирующих грамотрицательных палочек. МПК штаммов стафилококков варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл, энтеробактерий от 31,25 до 125 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек от 62,5 до 125 мкг/мл. МПК<sub>50</sub> штаммов стафилококков составила 83,33 мкг/мл, энтеробактерий - 37,5 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек - 57,5 мкг/мл. МПК<sub>50</sub> всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 58,34 мкг/мл. МПК<sub>90</sub> штаммов стафилококков составила 120,75 мкг/мл, энтеробактерий - 78,125 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек - 112,5 мкг/мл. МПК<sub>90</sub> всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 106,25 мкг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности диоксида в настоящее время в отношении ведущих возбудителей хирургических инфекций в нашем регионе. Является весьма целесообразным использовать антимикробное лекарственное средство диоксидин для местного лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса.

*Ключевые слова:* диоксидин, МПК, МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub>, хирургические инфекции.

### Abstract.

The aim of the study was to examine the MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of dioxydin for the leading causative agents of surgical infections. The research was conducted on 77 strains, isolated from the in-patients' purulent wounds of different localizations. We used standard bacteriological methods in our work. The identification of microorganisms was carried out using test-systems on biochemical analyzer ATB Expression of the company «bioMerieux». For the identification the following strips were used: ID 32 STAPH, ID 32 E, ID 32 GN. To determine dioxydin MIC serial dilution method was applied. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were determined by the method that was developed by us with the help of the graphic model. We singled out 27 microorganisms (35,06%) of the genus *Staphylococcus*, 25 strains (32,47%) of the family *Enterobacteriaceae*, 25 strains (32,47%) of the non-fermenting gram-negative

bacilli. MIC of staphylococcal strains ranged from 31,25 to 125 µg/ml, *Enterobacteriaceae* from 31,25 to 125 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli from 62,5 to 125 µg/ml. MIC<sub>50</sub> of staphylococci strains was 83,33 µg/ml, enterobacteria – 37,5 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli – 57,5 µg/ml. MIC<sub>50</sub> of all strains of leading pathogens in surgery made up 58,34 µg/ml. MIC<sub>90</sub> of staphylococci strains was 120,75 µg/ml, enterobacteria – 78,125 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli – 112,5 µg/ml. MIC<sub>90</sub> of all strains of leading pathogens in surgery equalled 106,25 µg/ml. The obtained results testify to the high activity of dioxydin at the present time in relation to major causative agents of surgical infections in our region. It is highly advisable to use antimicrobial drug dioxydin for local treatment of purulent wounds in the first phase of wound healing process.

*Key words:* dioxydin, MIC, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, surgical infections.

Несмотря на значительные успехи медицинской науки, проблема лечения гнойных ран остается весьма актуальной, требующей существенных материальных затрат государства [1, 2, 3, 4]. Ведущими возбудителями хирургических инфекций на современном этапе являются стафилококки, энтеробактерии и псевдомонады, характеризующиеся множественной устойчивостью к антибиотикам и антисептикам [5, 6].

На сегодняшний день увеличилось количество антисептиков нового поколения, оказывающих комбинированное действие на раневую инфекцию. Однако применение некоторых «старых» лекарственных средств остается эффективным [7, 8].

В нашей стране получил распространение диоксидин - производное ди-N-окси хиноксидина, разработанный во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе (Москва). В 1974 году данное лекарственное средство было рекомендовано к клиническому использованию как бактерицидное средство, обладающее высокой активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, патогенных анаэробов, как правило, устойчивых к действию большинства антибиотиков. Для местного лечения ран широко и успешно применяют различные лекарственные формы диоксидина: растворы, мази, аэрозоли, полимерные композиции. Несмотря на более чем сорокалетний опыт использования, диоксидин сохраняет высокую антимикробную активность и сегодня. Его использование способствует сокращению сроков лечения и снижению летальности у пациентов при тяжелом течении гнойно-воспалительного процесса. Минимальные бактериостатические концентрации диоксидина могут колебаться в значительных пределах в зависимости от вида бактерий и свойств штаммов [2, 7, 9].

При проведении антимикробной терапии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений необходимо использовать такой критерий как минимальная подавляющая концентрация (МПК), которая соответствует наибольшему разведению лекарственного средства, тормозящему рост исследуемой культуры микроорганизма в стандартных условиях опыта. Ее устанавливают посевом исследуемой культуры на плотные или жидкие (полужидкие) питательные среды, содержащие различные концентрации лекарственного средства. МПК<sub>50</sub> – концентрация антибиотика, к которой чувствительно 50% штаммов исследуемых микроорганизмов. МПК<sub>90</sub> - концентрация антибиотика, к которой чувствительно 90% штаммов исследуемых микроорганизмов. Если концентрация антибактериального лекарственного средства в гнойно-воспалительном очаге выше величины МИК<sub>90</sub> для данных экочагов микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс, то это предполагает высокую эффективность проводимой пациенту эмпирической антибактериальной терапии [10].

Цель исследования – изучить МПК, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций.

### Материал и методы

Исследования проведены на 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов, находившихся на лечении с гнойными ранами различных локализаций в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и отделении проктологии Государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в 2014-2015 годах.

Для выделения стафилококков использовали высокоселективный желточно-солевой

агар с азидом натрия, для кишечной группы бактерий - среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались стрипы: ID 32 STAPH - для стафилококков, ID 32 E - для энтеробактерий, ID 32 GN - для грамотрицательных палочек.

Для определения МПК диоксида использовали метод серийного разведения в жидкой питательной среде (бульоне). Готовили основной раствор с определенной концентрацией диоксида. Из него готовили ряд убывающих двукратных разведений диоксида в лунках планшета с бульоном Mueller Hinton и добавляли испытуемую культуру (105-106 бактериальных клеток). Контролем служила лунка с бульоном и культурой без диоксида. Инкубация производилась в течение суток. Определяли МПК, которая соответствовала концентрации лекарственного средства в последней лунке с видимой задержкой роста (прозрачная питательная среда).

Определение МПК50 и МПК90 выполняли по разработанному нами методу [10]. После определения МПК диоксида у ряда изучаемых штаммов микроорганизмов выполняли построение графической модели путем отложения по оси абсцисс полученных значений МПК диоксида кратных двум, а по оси ординат - числа штаммов, чувствительных к данной концентрации лекарственного средства, после чего построенные точки соединяли линией. МПК50 находили путем проведения горизонтальной линии от точки на оси ординат соответствующей 50% штаммов, чувствительных к антимикробному лекарственному средству, до пересечения с кривой, от места которого опускали перпендикуляр к оси абсцисс до величины значения МПК. Аналогично определяли МПК90 для антимикробного лекарственного средства.

### Результаты и обсуждение

Выделено 27 (35,06%) микроорганизмов рода *Staphylococcus*, 25 штаммов (32,47%) семейства *Enterobacteriaceae*, 25 штаммов

(32,47%) неферментирующих грамотрицательных палочек (НГОП).

Стафилококки были представлены *S.aureus* - 23 штамм (29,87%) и *S.epidermidis* - 4 (5,19%). Энтеробактерии были идентифицированы как *E.coli* - 7 (9,09%), *K.pneumoniae* - 4 (5,19%), *K.oxytoca* - 4 (5,19%), *P.mirabilis* - 4 штаммов (5,19%), *P.vulgaris* - 3 (3,9%), *E.cloacae* - 3 (3,9%). Из представителей НГОП выделены: *P.aeruginosa* - 20 изолятов (25,97%), *Acinetobacter baumannii* - 3 штамма (3,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* - 2 штамма (2,6%).

МПК диоксида для штаммов стафилококков варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл. Так, для 1 изолята (3,7%) она равнялась 31,25 мкг/мл, для 5 (18,52%) 62,5 мкг/мл, для 21 (0,78%) 125 мкг/мл.

МПК диоксида для энтеробактерий варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл. Для 10 штаммов (40%) она составила 31,25 мкг/мл, для 12 (48%) 62,5 мкг/мл. В 3 случаях (12%) она равнялась 125 мкг/мл.

МПК диоксида для НГОП колебалась от 62,5 до 125 мкг/мл. Для 14 изолятов (56%) она составила 62,5 мкг/мл, для 11 (44%) - 125 мкг/мл.

МПК50 штаммов стафилококков составила 83,33 мкг/мл, энтеробактерий - 37,5 мкг/мл, НГОП - 57,5 мкг/мл. МПК50 всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 58,34 мкг/мл.

МПК90 штаммов стафилококков составила 120,75 мкг/мл, энтеробактерий - 78,125 мкг/мл, НГОП - 112,5 мкг/мл. МПК90 всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 106,25 мкг/мл.

МПК диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций представлена в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшей активности диоксида в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, менее выраженная активность отмечена по отношению к НГОП и стафилококкам. Наши данные согласуются с данными исследования [9], в результате которого также установлено снижение активности диоксида в ряду «энтеробактерии – НГОП – стафилококки». Однако в нашем исследовании максимальный уровень МПК для стафилококков составил 125 мкг/мл, в то время как в

Таблица 1 – МПК диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций (мкг/мл)

Микроорганизмы	МПК (min-max)	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Стафилококки (n=27)	31,25-125	83,33	120,75
Энтеробактерии (n=25)	31,25-125	37,5	78,125
НГОП (n=25)	62,5-125	57,5	112,5
Все изоляты (n=77)	31,25-125	58,34	106,25

работе [9] у 10% изолятов рода *Staphylococcus* этот показатель превышал 1024 мкг/мл, что свидетельствует о более высокой восприимчивости стафилококков нашего региона к диоксидину. По данным В.П. Яковлева и соавт. [11] МПК диоксида для штаммов *S. aureus* колеблется в пределах 62,5-1000 мкг/мл, для *E. coli* в пределах 3,9-250 мкг/мл, для *P. vulgaris* 3,9-125 мкг/мл, для *P. aeruginosa* 125-1000 мкг/мл, в то время как в нашем исследовании эти колебания менее выражены и максимальное значение МПК для стафилококков, энтеробактерий и псевдомонад составляет не более 125 мкг/мл.

### Заключение

1. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой активности диоксида в настоящее время в отношении ведущих возбудителей хирургических инфекций в нашем регионе.

2. Является весьма целесообразным использовать антимикробное лекарственное средство диоксидин для местного лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса.

### Литература

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии : учеб. для слушателей системы доп. образования взрослых по мед. специальностям / А. Н. Косинец, В. А. Косинец, Ю. В. Стручков. - 2-е изд., перераб. и доп. - Минск : Беларуская Энцыклапедыя імя Пётруся Броўкі, 2012. - 495 с.
2. Галимзянов, Ф. В. Местное лечение инфицированных ран, гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве антимикробным препаратом - диоксидин / Ф. В. Галимзянов, М. И.

Прудков // Междунар. журн. эксперимент. образования. - 2013. - № 5. - С. 27-28.

3. Иванова, Ю. В. Местное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений / Ю. В. Иванова, В. К. Логачев // Харківська хірургічна школа. - 2012. - № 3. - С. 92-94.
4. Глухов, А. А. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления / А. А. Глухов, Е. А. Бражник // Фундамент. исслед. - 2014. - № 10. - С. 411-415.
5. Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска / С. Д. Федянин [и др.] // Вестн. ВГМУ. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 73-79.
6. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции [Электронный ресурс] / Е. А. Штанюк [и др.] // Universum: медицина и фармакология. - 2014. - № 5. - Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>. - Дата доступа: 17.08.2015.
7. Диоксидин: морфологические аспекты эффективности / И. А. Чекмарева [и др.] // Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых : материалы междунар. науч.-практ. конф., Сочи, 21-22 мая 2015 г. - Сочи, 2015. - С. 247-249.
8. Бледнов, А. В. Результаты применения перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» в клинике (клинические испытания перевязочных средств) / А. В. Бледнов // Рецепт. - 2009. - Т. 63, №1. - С. 118-124.
9. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе / Д. А. Попов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - № 3/4. - С. 37-42.
10. Определение МИК50 и МИК90 антибактериальных препаратов с помощью графической модели : удостоверение на рационализатор. предложение / С. Д. Федянин [и др.] ; УО «ВГМУ». - № 60.
11. Рациональная антимикробная фармакотерапия : рук. для практикующих врачей / под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. - Москва : Литтерра, 2003. - 1004 с.

Поступила 11.09.2015.

Принята в печать 08.10.2015

### References

1. Kosinets AN, Kosinets VA, Struchkov YuV. Infektsiia v khirurgii [An infection in surgery]: ucheb. dlia slushatelei sistemy dop. obrazovaniia vzroslykh po med.

spetsial'nostiam. 2-e izd., pererab. i dop. Minsk, RB: Belaruskaja Entsyklopedyia imia Petrusia Broўki; 2012. 495 p.

2. Galimzianov FV, Prudkov MI. Mestnoe lechenie infitsirovannykh ran, gnoino-nekroticheskikh

- protsesov v briushnoi polosti i zabriushinnom prostranstve antimikrobnym preparatom — dioksidin [Local treatment of contaminated wounds, is purulent - necrotic processes in an abdominal cavity and retroperitoneal space a germicide - Dioxydinum]. Mezhdunar. zhurn. eksperiment. obrazovaniia. 2013;(5):27-8.
3. Ivanova YuV, Logachev VK. Mestnoe lechenie posleoperatsionnykh gnoino-vospalitel'nykh oslozhnenii [Local treatment of postoperative pyoinflammatory complications]. Kharkivs'ka khirurgichna shkola. 2012;(3):92-4.
  4. Glukhov AA, Brazhnik EA. Sovremennyi podkhod k kompleksnomu lecheniiu rozhistogo vospaleniia [Modern approach to complex treatment of an erysipilatus inflammation]. Fundament. issled. 2014.:(10):411-5.
  5. Fedyanin SD, Okulich VK, Konopelko EA, Kovalenko AA, Krishtopov LE, Sachek MG, Sokolovsky VO. Sravnitel'nyi analiz etiologicheskoi struktury i chuvstvitel'nosti k antibiotikam osnovnykh vzbuditelei khirurgicheskikh infektsii v statsionarakh goroda Vitebska [The comparative analysis of etiological structure and sensitivity to antibiotics of the main originators of surgical infections in hospitals of the city of Vitebsk]. Vestn. VGMU. 2012;11(3):73-9.
  6. Shtaniuk EA, Minukhin VV, Liapunov NA, Lysokobylka AA. Izuchenie antimikrobnogo aktivnosti mazi, sodержashchikh dioksidin, na standartnykh shtammakh osnovnykh vzbuditelei ranevoi infektsii [Studying of antimicrobial activity of the ointments containing Dioxydinum on standard strains of the main originators of a wound fever] [Elektronnyi resurs]. Universum: meditsina i farmakologija. 2014;(5). Rezhim dostupa: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>. Data dostupa: 17.08.2015.
  7. Chekmareva IA, Blatun LA, Krutikov MG, Paklina OV, Gordienko EN. Dioksidin: morfologicheskie aspekty effektivnosti. Mestnoe i medikamentoznoe lechenie ran i gnoino-nekroticheskikh ochagov u detei i vzroslykh [Dioxydinum: morphological aspects of efficiency. Local and drug treatment of wounds is also purulent - the necrotic centers at children and adults]: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf., Sochi, 21-22 maia 2015 g. Sochi, RF; 2015. P. 247-9.
  8. Blednov AV. Rezul'taty primeneniia pereviazochnykh sredstv «Kombiksin» i «Diosept» v klinike (klinicheskie ispytaniia pereviazochnykh sredstv) [Results of application of dressing-room agents of "Kombiksin" and "Diosept" in clinic (clinical tests of dressing-room agents)]. Retsept. 2009;63(1):118-24.
  9. Popov DA, Anuchina NM, Terentiev AA, Kostyuk GV, Blatun LA, Rusanova EV. Dioksidin: antimikrobnaya aktivnost' i perspektivy klinicheskogo primeneniia na sovremennom etape [Dioxydinum: antimicrobial activity and prospects of clinical application at the present stage]. Antibiotiki i khimioterapiia. 2013;(3-4):37-42.
  10. Fedyanin SD, Okulich VK, Lazir T, Shilin VE, Moiseeva AM, Cherednyak SD; UO VGMU. Opredelenie MIK50 i MIK90 antibakterial'nykh preparatov s pomoshch'iu graficheskoi modeli [Definition of MIK50 and MIK90 of antibacterial preparations by means of graphic model]: udostoverenie na ratsionalizator. predlozhenie. № 60.
  11. Yakovlev VP, Yakovlev SV, red. Ratsional'naya antimikrobnaya farmakoterapiia [Rational antimicrobial pharmacotherapy]: ruk. dlia praktikiushchikh vrachei. Moscow, RF: Litterra; 2003. 1004 p.

Received 11.09.2015

Accept 08.10.2015

#### Сведения об авторах:

Федянин С.Д. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Шилин В.Е. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: fedyanin-1977@mail.ru – Федянин Сергей Дмитриевич.