

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.5.102>

Антибактериальные свойства водных растворов натрия тиосульфата

С.С. Мальчёнкова, Н.С. Голяк, Ж.Ф. Циркунова, Н.Н. Бердник

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №5. – С. 102-111.

Antibacterial properties of sodium thiosulfate aqueous solutions

S.S. Malchenkova, N.S. Golyak, Z.F. Tsyrukunova, N.N. Berdnik

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(5):102-111.

Резюме.

Цель – установить минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) *in vitro* водного раствора натрия тиосульфата в отношении типовых тест-культур *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Материал и методы. Испытания проводили микрометодом серийных разведений в бульоне с последующими посевами на плотную питательную среду. Наличие или отсутствие роста бактериальных тест-культур оценивали, измеряя оптическую плотность суспензии клеток в лунках микропланшет, а также по изменению цвета среды лунок после внесения индикатора трифенилтетразолия хлорида.

Результаты. МИК водного раствора натрия тиосульфата в отношении культур *Pseudomonas aeruginosa* составила 200 мг/мл; *Staphylococcus aureus* – 100 мг/мл; *Escherichia coli* – 200 мг/мл. МБК водного раствора натрия тиосульфата в отношении культур *Escherichia coli* составила 250 мг/мл; *Candida albicans* – 37,50 мг/мл.

Заключение. Водные растворы натрия тиосульфата способны не только подавлять рост микроорганизмов, но и действовать на них бактерицидно. Это свойство натрия тиосульфата оказывает влияние на микробиологическую чистоту его экстемпоральных растворов, а значит и на сроки их годности.

Ключевые слова: натрия тиосульфат, минимальная подавляющая концентрация, минимальная бактерицидная концентрация, аптечное изготовление, экстемпоральная рецептура.

Abstract.

Objectives. To identify the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) *in vitro* of the aqueous solution of sodium thiosulfate against standard test cultures of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Material and methods. The tests were carried out using the method of serial microdilutions with further inoculation on the solid culture media. The presence or absence of bacterial growth was assessed by measuring the optical density of the suspension in the wells of the microplate, as well as by changing the medium color after adding the indicator triphenyltetrazolium chloride.

Results. MIC of sodium thiosulfate aqueous solution against *Pseudomonas aeruginosa* was 200 mg/ml; *Staphylococcus aureus* – 100 mg/ml; *Escherichia coli* – 200 mg/ml. MBC of sodium thiosulfate aqueous solution against *Escherichia coli* was 250 mg/ml; *Candida albicans* – 37,50 mg/ml.

Conclusions. Sodium thiosulfate aqueous solutions can not only inhibit the growth of microorganisms, but also have a bactericidal effect on them. This property of sodium thiosulfate affects the microbiological purity of extemporaneous solutions, and therefore their shelf life.

Keywords: sodium thiosulfate, minimum inhibitory concentration, minimum bactericidal concentration, compounding, extemporaneous formulation.

Введение

Производственные аптеки Республики Беларусь изготавливают лекарственные препараты в виде жидких лекарственных форм, в том числе нестерильные водные растворы различных лекарственных веществ. Эти растворы имеют ограниченные сроки годности (хранения). Согласно Надлежащей аптечной практике, срок реализации экстемпоральных препаратов из аптек составляет 5 суток [1].

На базе Лаборатории внутрибольничных инфекций НИЧ НИИ ЭиКМ Белорусского государственного медицинского университета нами были проведены исследования микробиологической чистоты шести серий аптечных нестерильных растворов натрия тиосульфата 5% и 30%. Растворы хранились на протяжении 20 суток в условиях климатической камеры «Memmert» (Германия) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 0,5\%$. Микробиологическая чистота образцов растворов устанавливалась каждые пять суток в соответствии со ст. 2.6.12. «Микробиологические испытания нестерильной продукции: общее количество жизнеспособных аэробов» и ст. 2.6.13. «Микробиологические испытания нестерильной продукции: испытания на наличие специфических микроорганизмов» Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ). Из тридцати проанализированных образцов рост единичных бактериальных колоний обнаружен в трех. Максимальная обсемененность растворов составила 75 КОЕ/мл [2].

Водные растворы для внутреннего применения изготавливаются в нестерильных условиях помещения изготовления аптеки с соблюдением норм санитарно-гигиенических требований [3]. При этом известно, что водная среда является оптимальной для роста микроорганизмов. Полученные показатели микробиологической чистоты нестерильных растворов натрия тиосульфата возможно указывают на губительное воздействие натрия тиосульфата на микроорганизмы.

Показателями чувствительности-устойчивости бактерий являются:

1. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), то есть такая концентрация вещества, которая ингибирует рост исследуемой культуры.

2. Минимальная биоцидная концентрация (МБК), то есть такая концентрация вещества, при которой отмечается полная гибель исследуемой культуры.

Согласно Инструкции [4] МИК и МБК соответствуют максимальному ингибирующему и максимальному биоцидному разведению раствора антисептика от его рабочей концентрации.

Цель – установить минимальную ингибирующую концентрацию и минимальную бактерицидную концентрацию *in vitro* водного раствора натрия тиосульфата в отношении типовых тест-культур *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Материал и методы

Определение чувствительности микроорганизмов к натрию тиосульфату проводили методом серийных микроразведений [5]. Использовали стерильные 96-луночные планшеты Sarstedt (ФРГ) с плоским дном и объемом лунок 300 мкл. Рабочие растворы натрия тиосульфата готовили массо-объемным методом из субстанции натрия тиосульфата (Российская Федерация) и воды стерильной (коэффициент увеличения объема натрия тиосульфата 0,51 мл/г). Состав растворов приведен в таблице 1. Контроль стерильности растворов натрия тиосульфата осуществляли, высевая 100 мкл раствора на питательные среды (ТПС): триптон-соевый агар (ТСА) и агар Сабуро.

ПС готовили согласно инструкциям производителя. Инокулюмы готовили из суточных культур типовых тест-штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Candida albicans* ATCC 10231, выращенных на скошенном мясо-пептонном агаре (МПА) при температуре $35 \pm 2^\circ\text{C}$. Колонии с поверхности ПС переносили в раствор натрия хлорида 0,9% до получения суспензии с мутностью 0,5 по МакФарланду.

В лунки первого вертикального ряда планшеты вносили по 300 мкл рабочих растворов натрия тиосульфата. В лунки следующих вертикальных рядов вносили по 150 мкл триптон-соевого бульона (ТСБ). Из первой лунки забирали 150 мкл содержимого и переносили во вторую. Таким образом в лунках второго ряда получали концентрации натрия тиосульфата 300 мг/мл, 250 мг/мл, 200 мг/мл, 150 мг/мл. Последовательное перенесение по 150 мкл в лунки следующих рядов позволило получить разведения натрия тиосульфата 1/4, 1/8, 1/16 и т.д. в ТСБ. Из лунок последнего разведения удаляли объем 150 мкл. Лунки инокулировали 30 мкл суспензии тест-культур. Положительный контроль: ТСБ 150 мкл + бактериаль-

Таблица 1 – Состав исходных (рабочих) растворов натрия тиосульфата

C, мг/мл	m натрия тиосульфата, г	V воды очищенной, мл
600	60,0	69
500	50,0	74
400	40,0	80
300	30,0	85

Таблица 2 – Результат посевов из лунок положительного контроля

Тест-культура	Количество КОЕ на ТПС	Контроль инокулюма, КОЕ/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69	6,9x10 ⁷
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	1,7x10 ⁷
<i>Escherichia coli</i>	240	2,4x10 ⁸
<i>Candida albicans</i>	18	1,8x10 ⁷

ная культура 30 мкл. Отрицательный контроль: ТСБ 150 мкл. Планшеты инкубировали 24 часа при температуре 35±2°C.

Контроль инокулюма: 100 мкл из лунки положительного контроля разводили раствором натрия хлорида 0,9% 1:100 и высевали на ПС: TSA для *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и агар Сабуро для *Candida albicans*. После инкубирования при температуре 35±2°C производили подсчет выросших колоний на поверхности ТПС (табл. 2).

После извлечения планшетов из термостата во всех лунках измеряли оптическую плотность среды при длине волны 492 нм на микропланшетном ридере RT-6100 (КНР). Далее в лунки вносили по 30 мкл раствора трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) 0,4% и планшеты снова помещали в термостат на 4 часа. Учет результатов проводили по изменению цвета среды. Из лунок с разведениями, в которых не произошло изменения окраски среды, 100 мкл содержимого высевали на плотную ПС. Чашки инкубировали 24 часа при 35±2°C. Учет производили по наличию или отсутствию роста на ПС.

Статистический анализ полученных данных производили в ПО Statistica 10.0 (StatSoft Ink., США).

Результаты

В таблицах 3-6 приведены полученные значения оптической плотности суспензий тестируемых культур после 24-часового инкубирования в присутствии растворов натрия тиосульфата, включая положительные и отрицательные контроли. На основании этих данных были постро-

ены диаграммы рассеяния (рис. 1) в координатах концентрация раствора натрия тиосульфата – оптическая плотность микробной суспензии и рассчитаны коэффициенты их корреляции.

Результаты статистической обработки данных фотометрии приведены в таблице 7.

Для визуальной оценки наличия микробного роста культур в лунки вносили раствор индикатора ТТХ 0,4%. ТТХ является редокс-индикатором, который меняет свою окраску с бесцветной на красную под воздействием ферментов дыхательной цепи аэробных бактерий, что указывает на наличие живых клеток. Отсутствие ферментативного восстановления индикатора говорит об угнетении роста культуры. Окраска содержимого лунок варьировала, поэтому ее интенсивность обозначали от: - желтый (цвет ТСБ), то есть индикатор не меняет цвет; + розовый; ++ красный; +++ насыщенный красный. Результаты отражены в таблицах 8-10.

Содержимое лунок с неизменным цветом среды высевали на плотные ПС и инкубировали 24 часа при 35±2°C. То разведение, в котором не происходило изменения цвета среды, но обнаруживался рост культуры на плотной ПС, соответствовало МИР, а концентрация натрия тиосульфата – МИК. То разведение, в котором не происходило изменения цвета среды и не выявлено роста на плотной ПС, являлось МБР, а концентрация натрия тиосульфата соответствовала МБК.

Рост колоний *Pseudomonas aeruginosa* обнаружен из всех не изменивших окраску разведений (2А-2F). То есть растворы натрия тиосульфата в концентрациях от 200 мг/мл способны задерживать рост *Pseudomonas aeruginosa*. Коло-

Таблица 3 – Значения оптической плотности для культуры *Pseudomonas aeruginosa*

Концентрация исходного раствора натрия тиосульфата		Оптическая плотность, $\lambda=492$ нм											
		Значения разведений					Положительный (E, F) и отрицательный (G, H) контроли						
		1	1/2	1/4	1/8	1/16							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	A	0,0022	0,0164	0,0873	0,2434	0,1682							
	B	0,0006	0,0197	0,0958	0,2527	0,1635							
500 мг/мл	C	0,0000	0,0081	0,1742	0,1893	0,1592							
	D	0,0000	0,0132	0,1775	0,1979	0,1542							
400 мг/мл	E	0,0000	0,0098	0,2325	0,1655	0,1561				0,1804	0,1788	0,1768	0,1795
	F	0,0000	0,0155	0,2490	0,1510	0,1593				0,1778	0,1842	0,1802	0,1879
300 мг/мл	G	0,0000	0,0507	0,2764	0,1565	0,1635				0,0473	0,0480	0,0483	0,0000
	H	0,0000	0,0728	0,2629	0,1555	0,1639				0,0482	0,0476	0,0493	0,0000

Таблица 4 – Значения оптической плотности для культуры *Staphylococcus aureus*

Концентрация исходного раствора натрия тиосульфата		Оптическая плотность, $\lambda=492$ нм											
		Значения разведений						Положительный (E, F) и отрицательный (G, H) контроли					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	A	0,0011	0,0438	0,0972	0,1897	0,2356	0,2661						
	B	0,0008	0,0548	0,1123	0,1968	0,2152	0,2402						
500 мг/мл	C	0,0000	0,0391	0,1066	0,2055	0,2240	0,2217						
	D	0,0000	0,0467	0,1007	0,2031	0,2176	0,1918						
400 мг/мл	E	0,0000	0,0511	0,1552	0,2158	0,2012	0,1906		0,1313	0,2197	0,2169	0,2203	0,2492
	F	0,0000	0,0477	0,1417	0,2164	0,2155	0,1973		0,2072	0,2089	0,2111	0,2062	0,2441
300 мг/мл	G	0,0000	0,0918	0,1651	0,2262	0,2230	0,2082		0,0543	0,0517	0,0533	0,0531	0,0531
	H	0,0000	0,0838	0,2082	0,2478	0,2248	0,2020		0,0532	0,0515	0,0531	0,0510	0,0501

Таблица 5 – Значения оптической плотности для культуры *Escherichia coli*

Концентрация исходного раствора натрия тиосульфата		Оптическая плотность, $\lambda=492$ нм											
		Значения разведений						Положительный (Е, F) и отрицательный (G, H) контроли					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	A	0,0009	0,0121	0,1092	0,2072	0,1887	0,1705						
	B	0,0000	0,0140	0,1180	0,2122	0,1833	0,1766						
500 мг/мл	C	0,0025	0,0292	0,1372	0,2073	0,1772	0,1742						
	D	0,0000	0,0264	0,1476	0,2066	0,1819	0,1699						
400 мг/мл	E	0,0008	0,0726	0,1967	0,2061	0,1797	0,1814		0,1634	0,1848	0,1875	0,1818	0,1714
	F	0,0007	0,0652	0,2060	0,2031	0,1786	0,1798		0,1857	0,1875	0,1873	0,1838	0,1760
300 мг/мл	G	0,0039	0,1088	0,2085	0,1953	0,1806	0,1805		0,0587	0,0568	0,0581	0,0586	0,0601
	H	0,0030	0,1071	0,2054	0,1934	0,1763	0,1850		0,0523	0,0506	0,0473	0,532	0,0540

Таблица 6 – Значения оптической плотности для культуры *Candida albicans*

Концентрация исходного раствора натрия тиосульфата		Значения разведений											
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
500 мг/мл	A	0,0039	0,0396	0,0420	0,0500	0,0637	0,0553	0,0677	0,1075	0,1075	0,1118		
	B	0,0000	0,0333	0,0423	0,0493	0,0616	0,0608	0,0663	0,0653	0,1039	0,1202		
400 мг/мл	C	0,0073	0,0287	0,0458	0,0512	0,0824	0,0423	0,6950	0,1106	0,1107	0,1123		
	D	0,0000	0,0315	0,0453	0,0491	0,0663	0,0619	0,0667	0,0677	0,1231	0,1121		
300 мг/мл	E	0,0000	0,0330	0,0467	0,0518	0,0642	0,0613	0,0706	0,1151	0,1123	0,1143		
	F	0,0000	0,0340	0,0390	0,0506	0,0635	0,0663	0,0891	0,1132	0,1126	0,1136		
Положительный (G) и отрицательный (H) контроли	G	0,1137	0,1136	0,1127	0,1140	0,1211	0,1294	0,1189	0,1100	0,1112	0,1082	0,1117	0,1140
	H	0,0671	0,0735	0,0723	0,0707	0,0744	0,0742	0,0688	0,0703	0,0663	0,0671	0,0719	0,0724

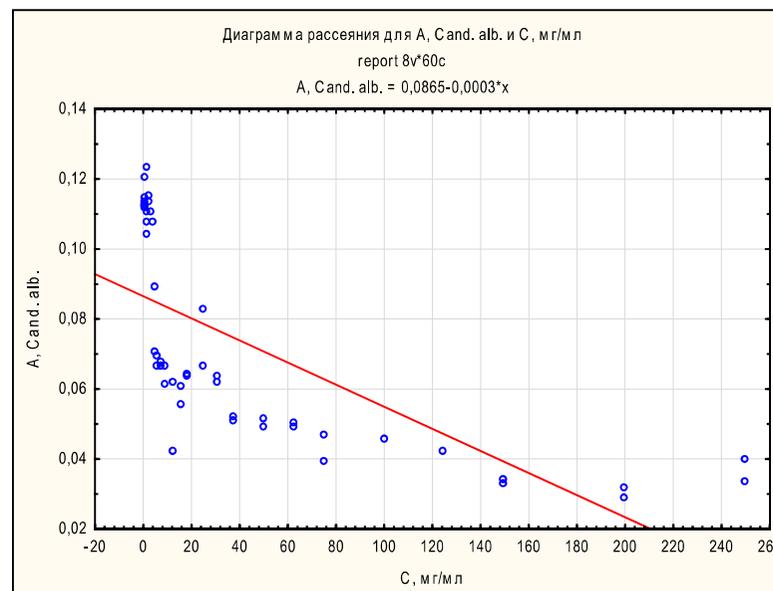
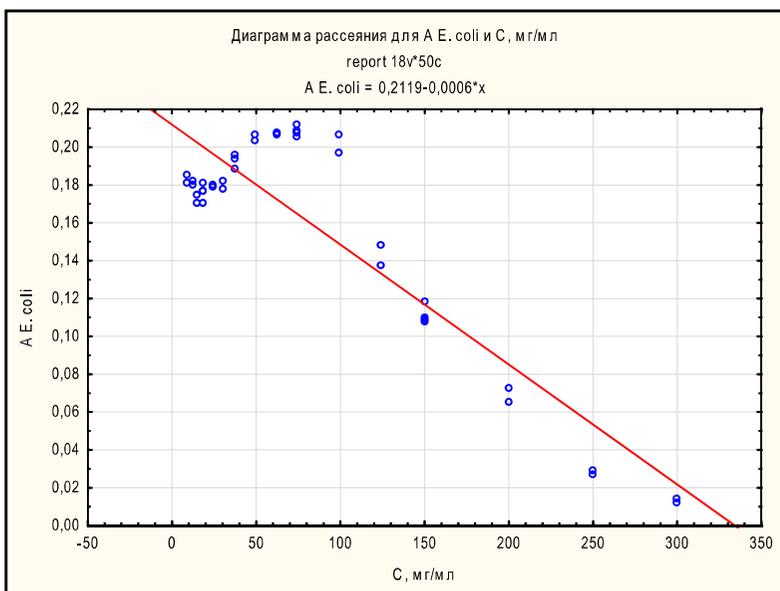
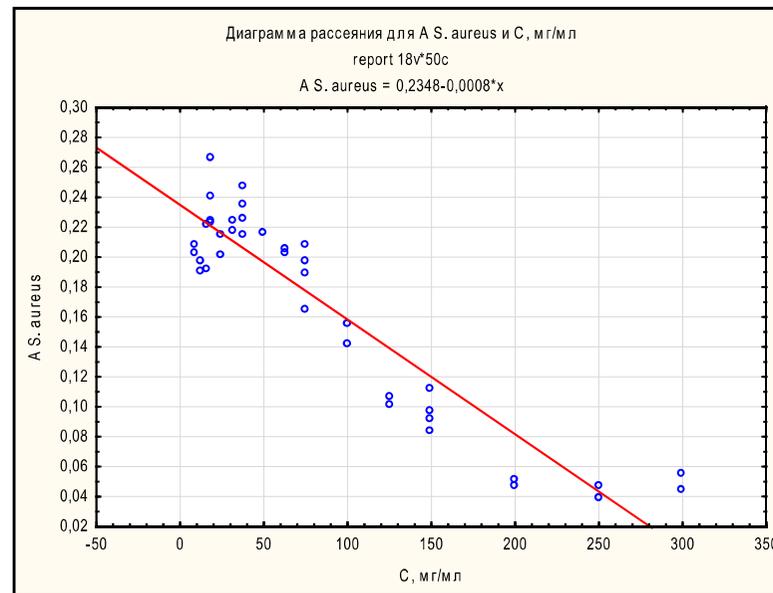
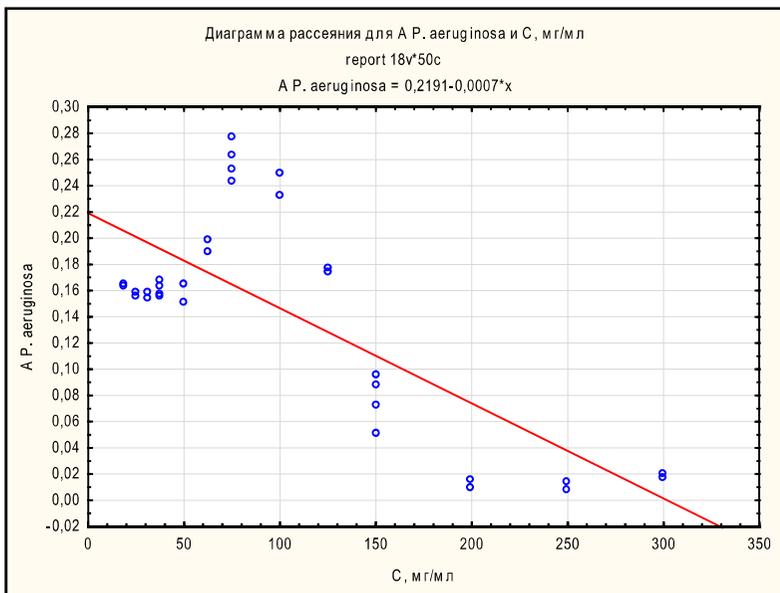


Рисунок 1 – Скатерограммы зависимости между концентрацией раствора натрия тиосульфата и оптической плотностью типовых тест-культур

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции и их доверительные интервалы между оптической плотностью тест-культур и концентрацией натрия тиосульфата

Тест-культуры	n	ρ^*	95% ДИ [6]	p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	-0,44	[-0,52;0,18]	0,0121
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	-0,75	[-0,80;-0,69]	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	40	-0,38	[-0,47;0,16]	0,0150
<i>Candida albicans</i>	50	-0,95	[-0,96;-0,94]	<0,001

Примечание: * – ранговый коэффициент корреляции Спирмена для непараметрически распределенных данных

нии *Staphylococcus aureus* были выявлены в посевах из всех «бесцветных» разведений (2А-3F), то есть растворы натрия тиосульфата в концентрации от 100 мг/мл способны ингибировать рост *Staphylococcus aureus*.

Посевы *Escherichia coli* на плотную ПС из лунок 2А-2D не дали роста. Рост колоний обнаружен в посевах из лунки 2Е. То есть раствор натрия тиосульфата от 250 мг/мл действует бактерицидно, а в концентрации до 200 мг/мл подавляет рост *Escherichia coli*.

Предварительные испытания для *Candida albicans* проводили с максимальным разведением рабочих растворов до 1/16. При этом инкуби-

рование культуры с индикатором ТТХ оказалось неинформативным, поэтому посева на плотную ТПС были сделаны для каждого разведения. Рост *Candida albicans* отсутствовал для всех разведений раствора 600 мг/мл. Для остальных концентраций рост не обнаружен из всех разведений 1/8. На втором этапе испытаний использовали рабочие растворы натрия тиосульфата 500 мг/мл, 400 мг/мл и 300 мг/мл. Из них получали разведения до 1/512. По 100 мкл разведения высевали на ТПС. И хотя рост колоний не обнаружен из всех разведений 1/32, за МБК принята 37,50 мг/мл, то есть 1/8 от исходного раствора натрия тиосульфата с наименьшей испытываемой концентрацией 300 мг/мл.

Таблица 8 – Результаты инкубирования культуры *Pseudomonas aeruginosa* в присутствии раствора ТТХ 0,4%

Концентрация исходного раствора		Значения разведений						Положительный и отрицательный контроли					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	8	9	10	11	12
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	А	-	-	+	+++	+++							
	В	-	-	+	+++	+++							
500 мг/мл	С	-	-	++	+++	+++							
	Д	-	-	++	+++	+++							
400 мг/мл	Е	-	-	++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Ф	-	-	++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++	+++
300 мг/мл	Г	-	+	+++	+++	+++		-	-	-	-	-	-
	Н	-	+	+++	+++	+++		-	-	-	-	-	-

Таблица 9 – Результаты инкубирования культуры *Staphylococcus aureus* в присутствии раствора ТТХ 0,4%

Концентрация исходного раствора		Значения разведений						Положительный и отрицательный контроли					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	8	9	10	11	12
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	А	-	-	-	+++	+++	+++						
	В	-	-	-	+++	+++	+++						
500 мг/мл	С	-	-	-	+++	+++	+++						
	Д	-	-	-	+++	+++	+++						
400 мг/мл	Е	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Ф	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
300 мг/мл	Г	-	-	+	+++	+++	+++		-	-	-	-	-
	Н	-	-	+++	+++	+++	+++		-	-	-	-	-

Таблица 10 – Результаты инкубирования культуры *Escherichia coli* в присутствии раствора ТТХ 0,4%

Концентрация исходного раствора		Значения разведений						Положительный и отрицательный контроли					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	8	9	10	11	12
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
600 мг/мл	A	-	-	+	+++	+++	+++						
	B	-	-	+	+++	+++	+++						
500 мг/мл	C	-	-	+	+++	+++	+++						
	D	-	-	+	+++		+++						
400 мг/мл	E	-	+	++	+++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++
	F	-	+	++	+++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++
300 мг/мл	G	-	+	++	+++	+++	+++		-	-	-	-	-
	H	-	+	++	+++	+++	+++		-	-	-	-	-

Результаты определения МИК и МБК для исследованных культур отражены в таблице 11.

Обсуждение

Рассчитанные коэффициенты корреляции указывают на сильную (для *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*) и средней силы (для *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*) обратную по направлению связь между концентрацией натрия тиосульфата и оптической плотностью бактериальной суспензии: чем меньше концентрация раствора, тем интенсивнее рост культуры. Значения оптической плотности соотносятся с результатами, полученными после инкубирования бактериальных культур с индикатором ТТХ. Резкий скачок значений оптической плотности соответствует появлению розового или красного окрашивания в лунках. При этом для каждой тестируемой культуры выявлено разведение натрия тиосульфата, начиная с которого оптическая плотность культуры и ее окраска не отличаются от оптической плотности и окраски лунок положительного контроля. В таблице 12 приведены результаты статистической обработки данных и указаны пороговые концентрации натрия тиосульфата, начиная с которых раствор натрия тиосульфата не оказывает влияния на рост тест-культур. Оснований для отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группой

данных положительного контроля и группой значений оптических плотностей лунок с красным окрашиванием для всех культур нет.

Культура *Candida albicans* оказалась крайне чувствительной к натрия тиосульфату. В научной литературе описано биоцидное действие натрия тиосульфата по отношению к *Saccharomyces cerevisiae*. Сообщается, что в нейтральной среде натрия тиосульфат, накапливаясь в клетках, ингибирует цитохромоксидазу и тормозит рост *S. cerevisiae*. В кислой среде натрия тиосульфат разлагается до элементарной серы и сернистой кислоты, которые являются высокотоксичными для *S. cerevisiae* [7]. На таком же механизме основано акарицидное действие натрия тиосульфата в виде лекарственной формы «Жидкость Демьяновича». Элементарная сера, выделяющаяся в результате восстановления тиосульфата хлористоводородной кислотой, губительно воздействует на чесоточного клеща [8].

Исследование антибактериальных свойств растворов натрия тиосульфата представляет интерес для практической фармации с точки зрения качества изготавливаемых экстенпоральных препаратов. В производственной рецептуре есть ряд лекарственных веществ, водные растворы которых сохраняют свою стерильность или микробиологическую чистоту длительное время. Например, водные растворы сульфацила натрия (альбуцид), борной кислоты не нуждаются в добавлении кон-

Таблица 11 – Минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация в отношении исследуемых культур

Культура	МИК	МБК
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	200 мг/мл	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 мг/мл	-
<i>Escherichia coli</i>	200 мг/мл	250 мг/мл
<i>Candida albicans</i>	-	37,50 мг/мл

Таблица 12 – Пороговые значения концентраций натрия тиосульфата, не оказывающие влияния на рост тест-культур

Тест-культура	Оптическая плотность А		U	Z	p*	С натрия тиосульфата, мг/мл
	Me	Me K+				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1668	0,1791	65	-1,05	0,29	125
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2153	0,2169	91	-0,96	0,34	75
<i>Escherichia coli</i>	0,1866	0,1848	99	0,94	0,35	100
<i>Candida albicans</i>	0,1122	0,1137	75,5	-1,36	0,16	3,90

Примечание: *p – уровень значимости U-критерия Мана-Уитни; Me – медианное значение оптической плотности содержимого лунок, в которых индикатор приобрёл красное окрашивание; Me K+ – медианное значение оптической плотности содержимого лунок положительного контроля.

сервантов, так как сами обладают антисептическими свойствами. В случае растворов натрия тиосульфата его подавляющее рост микрофлоры или бактерицидное действие теоретически объясняется высокой осмолярностью растворов, но не для грибковой культуры *Candida albicans*, что требует дополнительных исследований.

По результатам наших исследований срок годности экстемпоральных растворов натрия тиосульфата может быть больше установленно законодательством срока, так как сам натрия тиосульфат способен подавлять рост микроорганизмов. Необходимо отметить, что микробная нагрузка в эксперименте значительно превосходит ту, что может случиться в реальной практике изготовления, учитывая строгие санитарно-гигиенические нормы для производственных аптек.

Заключение

МИК водного раствора натрия тиосульфата составила в отношении культур *Pseudomonas aeruginosa* – 200 мг/мл; *Staphylococcus aureus* – 100 мг/мл; *Escherichia coli* – 200 мг/мл. МБК водного раствора натрия тиосульфата в отношении культур *Escherichia coli* – 250 мг/мл; *Candida albicans* – 37,50 мг/мл.

Литература

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 27 дек. 2006 г., № 120 : в ред. постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 14.06. 2023 г. // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2024.

2. Мальченкова, С. С. Определение химической и микробиологической стабильности растворов натрия тиосульфата 5% и 30% экстемпорального изготовления / С. С. Мальченкова, Н. С. Голяк // Рецепт. 2023. Т. 26, № 3. С. 366–375. doi: 10.34883/PI.2023.26.3.007
3. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 ноября 2011 г. № 111 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 01 окт. 2012 г., № 154. // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2024.
4. Методы оценки чувствительности-устойчивости бактерий-оппортунистов к антисептическим лекарственным средствам, применяемым для лечения местных гнойно-воспалительных заболеваний : инструкция по применению № 055-0419 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17 мая 2019 г. Минск, 2019. 7 с.
5. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1 : Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. Введ. 2012-03-01. Москва : Стандартинформ, 2011. IV, 18 с.
6. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. 2017. № 1. С. 7–36.
7. The Mechanisms of Thiosulfate Toxicity against *Saccharomyces cerevisiae* / Z. Chen [et al.] // Antioxidants (Basel). 2021 Apr. Vol. 10, N 5. P. 646. doi: 10.3390/antiox10050646
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. 15-е изд., перераб., испр. и доп. Санкт-Петербург : Новая волна, 2005. 1206 с.

Поступила 22.05.2024 г.
Принята в печать 18.10.2024 г.

References

1. Approval of Good Pharmacy Practices: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 27 dek 2006 g, № 120: v red postanovleniya M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 14.06. 2023 g. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2024. (In Russ.)
2. Malchenkova SS, Golyak NS. Determination of chemical and microbiological stability of sodium thiosulfate solutions of 5% and 30% extemporaneous manufacture. Retsept. 2023;26(3):366-75. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2023.26.3.007
3. On approval of the Sanitary Norms and Rules "Sanitary and Epidemiological Requirements for Pharmacies" and invalidation of some resolutions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and a separate structural element of the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 111 of November 3, 2011: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 01 okt 2012 g, № 154. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2024. (In Russ.)
4. Methods for assessing sensitivity-resistance of opportunistic bacteria to antiseptic drugs used for the treatment of local purulent-inflammatory diseases: instruktsiya po primeneniyu № 055-0419: utv M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus' 17 maya 2019 g. Minsk, RB; 2019. 7 p. (In Russ.)
5. GOST R ISO 20776-1-2010. Clinical laboratory tests and in vitro diagnostic test systems. sensitivity testing of infectious agents and evaluation of the functional performance of antimicrobial susceptibility testing articles. Part 1: Reference method for laboratory testing of the activity of antimicrobial agents against fast-growing aerobic bacteria causing infectious diseases. Vved 2012-03-01. Moskva, RF: Standartinform; 2011. IV, 18 p. (In Russ.)
6. Grzhibovskiy AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. Nauka Zdravookhranenie. 2017;(1):7-36. (In Russ.)
7. Chen Z, Xia Y, Liu H, Liu H, Xun L. The Mechanisms of Thiosulfate Toxicity against *Saccharomyces cerevisiae*. Antioxidants (Basel). 2021 Apr;10(5):646. doi: 10.3390/antiox10050646
8. Mashkovskiy MD. Medicinal products: posobie dlya vrachei. 15-e izd, pererab, ispr i dop. St. Petersburg, RF: Novaya volna; 2005. 1206 p. (In Russ.)

Submitted 22.05.2024

Accepted 18.10.2024

Сведения об авторах:

С.С. Мальчёнкова – аспирант, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет.

e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by – Мальчёнкова Светлана Степановна;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>;

Ж.Ф. Циркунова – к.б.н., зав. Лабораторией внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Белорусский государственный медицинский университет;

Н.Н. Бердник – научный сотрудник Лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

S.S. Malchenkova – postgraduate, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University,

e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by – Svetlana S. Malchenkova;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>;

Z.F. Tsyrukunova – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of nosocomial infections of the Research Department of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University;

N.N. Berdник – researcher of the Laboratory of nosocomial infections of the Research Department of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University;