

УДК 57961:616.34-008.6-078

**РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ  
ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ С  
ПОВЫШЕННОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТЬЮ**

**Казмирчук В.В., Белоконь И.Ф., Евсюкова В.Ю.,  
Шульга Н.Н., Поволокина И.В., Юхименко В.И.,  
Волянская Н.А., Радченко Е.А.**

**Институт микробиологии и иммунологии  
им. И.И. Мечникова, г. Харьков**

Во многих странах мира гнойно-воспалительные заболевания и кишечные инфекции имеют широкое распространение с постоянной тенденцией к росту. Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают значительное место в структуре детской заболеваемости и смертности и сегодня являются одной из наиболее важных проблем педиатрии. Ежегодно в мире эти заболевания лишают жизни более трех миллионов детей в возрасте до пяти лет [1].

По данным современных эпидемиологических исследований более 90 % населения планеты в той или иной степени страдают дисбиозами, в том числе дисбактериозом кишечника. Связано это, прежде всего, с нерациональным питанием, стрессами, снижением иммунологической реактивности организма, экологическими и физико-химическими факторами внешней среды, неоправданным и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, влияющих на микрофлору кишечника. Установлено, что после перенесенной ОКИ, при отсутствии адекватной терапии, дисбиотические изменения в кишечнике сохраняются в течение длительного времени.

Применение антибиотикотерапии для лечения ОКИ чаще всего нарушает нормоциноз кишечника и, таким образом, происходит усугубление дисбиотических сдвигов в организме. Дисбактериоз может стать не только пусковым механизмом для развития функциональных расстройств в виде диспепсии, но и способствовать развитию гнойно-воспалительных заболеваний различных локализаций. Наиболее частыми возбудителями эндогенной инфекции кишечного тракта являются штаммы микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter fraeundi*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, грибы рода *Candida* и другие [2].

Для лечения ОКИ применяются противомикробные средства (ПС), которые относятся к разным фармакологическим группам и среди них значительное место занимают антибиотики фторхинолоны, макролиды и другие [3,4]. Необходимо отметить, что пероральное применение высоких доз антибиотиков зачастую не дает желаемого результата, но может привести к таким побочным эффектам как тошнота, рвота, аллергические реакции, снижение иммунного статуса, дисбактериоз и другие [4,5,6,7].

Учитывая существенные недостатки антибиотикотерапии, по мнению специалистов, представляет интерес создание комбинированных композиций, обладающих не только выраженными антибактериальными, но и антидиарейными свойствами. Комбиниро-

ванное применение ПС, в частности, с антисептиками (декаметоксин) позволяет снизить терапевтическую дозу на прием за счет их синергизма, сократить продолжительность курса лечения больных и одновременно устранить нежелательное побочное действие. Кроме того, комбинированное применение антибиотиков с антисептиками дает возможность предупредить или замедлить формирование резистентности у микроорганизмов – возбудителей инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний [8].

С целью уменьшения риска возникновения побочных явлений при лечении ОКИ наряду с ПС широко используются препараты на основе природных веществ адсорбирующего и обволакивающего действия преимущественно растительного происхождения: пектин, крахмал, производные целлюлозы, белая глина и другие [3, 4, 9].

Оптимальный состав вспомогательных веществ с обволакивающим и адсорбирующим действием, солюбилизаторов и консервантов существенно влияет на повышение специфической активности ПС. Это, в свою очередь, приводит к повышению биодоступности лекарственных форм, снижению терапевтической дозы на прием активных веществ и устранению ряда нежелательных побочных явлений на организм больного при проведении антибиотикотерапии.

В лаборатории противомикробных средств института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова проводятся экспериментальные исследования по выбору и разработке оптимальных композиций антибиотиков, фторхинолонов, макролидов, а также новых синтезированных гетероциклических конденсированных соединений, в состав которых входят вспомогательные вещества, повышающие их специфическую активность.

Целью исследования является разработка наиболее эффективных комбинированных композиций ПС с нитазолом, декаметоксином и вспомогательными веществами растительного происхождения.

Объектами исследования выбраны субстанции:

- ампициллин [2S-[2-альфа,5альфа,6бетта(S\*)]]-6-[[Аминофенилацетил)амино] -3,3диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (Vaichali, США);
- норфлоксацин (1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил))-3-хинолинкарбоновая кислота (Vaichali, США), а также готовые лекарственные формы:
- ампициллин таблетки по 0,25 г, норфлоксацин таблетки по 0,4 г и гранулы «Полидеканит» («Здоровье») и композиции на их основе.

Для экспериментального изучения были разработаны различные комбинации на основе ампициллина, норфлдоксацина в различных концентрациях с компонентами гранул «Полидеканит».

Гранулы «Полидеканит» содержат в своем составе минимальные концентрации действующих веществ - нитазола и декаметоксина, что в 6,7 и 2 раза ниже, чем их содержание в таблетках. В состав препарата входят также вспомогательные вещества адсорбирующего и обволакивающего действия (пектин, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза); кон-

сервант (кислота сорбиновая); средство, нормализующее электролитный состав крови (натрия хлорид); поверхностно - активное вещество (глицирам); корригент вкуса (сахар). В проведенных экспериментальных исследованиях изучали противомикробную активность комбинированных композиций ампициллина, норфлоксацина с препаратом «Полидеканит», а также отдельных компонентов в сравнительном аспекте с готовыми лекарственными формами. В качестве препаратов сравнения использовали соответствующие готовые препараты: таблетки норфлоксацина, ампициллина, нитазола, декамтоксина и гранулы «Полидеканит».

Следует отметить, что содержание норфлоксацина и ампициллина в комбинированных композициях с гранулами «Полидеканит» в 2 раза ниже, чем в препаратах сравнения – таблетках норфлоксацина и ампициллина. Противомикробную активность комбинированных композиций исследовали на 15 штаммах микроорганизмов – наиболее распространенных возбудителей ОКИ и гнойно-воспалительных заболеваний. Исследования противомикробной активности композиций проводили методом диффузии в агар (метод «колодцев»). Показателем противомикробной активности исследуемых образцов служил размер зоны задержки роста тест-микроорганизмов, которая образуется в агаровых средах на чашках Петри. Диаметр зон задержки роста с учетом диаметра «колодца» измеряли с точностью до 1 мм, при этом ориентировались на полное отсутствие видимого роста. Микробная нагрузка музейных штаммов микроорганизмов составляла  $10^6$  и  $10^7$  колониеобразующих единиц (КОЕ). Микробиологические исследования образцов проводили в 5-ти повторениях.

Статистически обработанные результаты приведены в таблице 1.

В результате проведенных исследований установлено, что противомикробная активность разработанных композиций ампициллина, норфлоксацина с гранулами «Полидеканит» (№№ 1, 2) значительно выше (на 20 – 30 %) в сравнительном аспекте с отдельными ПС (№№ 4,5) и готовыми лекарственными формами (№№ 6,7,8). Из данных таблицы 1 видно также, что сам нитазол в исследуемой концентрации не оказывает существенного влияния на противомикробную активность ампициллина (№ 3). Проведенными исследованиями показано, что при комбинации ампициллина, норфлоксацина с гранулами «Полидеканит» достигается синергизм противомикробного действия (в 1,2 – 1,5 раза) по сравнению с отдельно взятыми препаратами. Отмечено также, что композиция гранул «Полидеканит» с ампициллином позволяет расширить спектр антибактериальной активности последнего по отношению к штамму грибов рода *Candida*. На основании полученных результатов исследования противомикробной активности было рекомендовано клиницистам изучить возможность применения в медицинской практике композиций ПС с гранулами «Полидеканит» для лечения ОКИ. Метод комплексного лечения ОКИ с использованием комбинированных композиций ПС и гранул «Полидеканит» внедрен в 22-ой клинической инфекционной больнице города Харькова.

Выявлено, что при лечении инфекционных больных указанным методом, содержание кишечной

палочки и лактобактерий, играющих основную роль в поддержании кишечного нормоценоза, увеличивается на 2- 3 порядка, то есть в 100 или 1000 раз, что свидетельствует о нормализации кишечной микрофлоры. Установлено, что использование в лечении инфекционных диарей композиций ампициллина, норфлоксацина с гранулами «Полидеканит» приводит не только к значительному снижению терапевтической дозы на прием активных веществ (в 1,5 – 2 раза), но и к сокращению длительности курса лечения больных (на 20 – 40 %). Способ лечения бактериальных диарей защищен патентом Украины. Внедрение в медицинскую практику комбинированных композиций ПС позволяет проводить эффективное лечение больных короткими терапевтическими курсами, что сегодня является немаловажным медико-социальным и экономическим фактором.

**УДК 57961:616.34-008.6-078**

#### **РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ С ПІДВИЩЕНОЮ СПЕЦИФІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

**Казмірчук В.В., Білоконь І. Ф., Євсюкова В. Ю., Шульга Н. М., Поволокіна І. В., Юхименко В. І., Волянська Н. О., Радченко О. О.**

Розроблені оптимальні протимікробні комбіновані композиції для лікування інфекційних захворювань мікробної етіології, відібраний склад допоміжних речовин, впливаючих на зростання специфічної дії активних компонентів.

**Ключові слова:** норфлоксацин, ампіцилін, полідеканіт, специфічна активність композицій

**УДК 57961:616.34-008.6-078**

#### **РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ С ПОВЫШЕННОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**Казмирчук В.В., Белоконов И. Ф., Евсюкова В. Ю., Шульга Н. Н., Поволокина И. В., Юхименко В. И., Волянская Н. А., Радченко Е. А.**

Разработаны оптимальные противомикробные комбинированные композиции для лечения инфекционных заболеваний микробной этиологии, подобран состав вспомогательных веществ, влияющих на повышение специфического действия активных компонентов.

**Ключевые слова:** норфлоксацин, ампициллин, полидеканит, специфическая активность композиций

**УДК 57961:616.34-008.6-078**

#### **WORKING COMPOSITIONS ANTIMICROBIAL TOOL WITH SPECIFICOL SUPERACTIVITY**

**Kazmirchuk V.V., Bilocon I.F., Evsukova V.Y., Shulga N.N., Povolokina I. V., Yhimenko V.I., Volyanska N.A., Radchenko E.A.**

The optimum antimicrobial combined compositions for treatment of contagion's microbial of an aetiology are developed, the structure of auxiliary materials influencing rising of specific action of awake components picks up.

**Key-words:** norfloxacin, ampicillin, polidekanit, specific activity composition

Таблица 1 - Противомикробный спектр исследуемых композиций противомикробных средств

№ № п/п	Штаммы микроорганизмов	Зона задержки роста (мм)							
		Ампициллин +Полидеканит	Норфлоксацин +Полидеканит	Ампициллин +Нитазол	Нитазол	Декаметоксин	Норфлоксацин, таблетки	Ампициллин, Таблетки	Полидека- нит, гранулы
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	31,0±0,1	40,0±0,2	18,0±0,1	27,0±0,2	23,-±0,1	35,0±0,4	18,10	23,20
2	<i>E. coli</i> ATCC 25922	28,0±0,1	38,0±0,1	23,0±0,5	21,0±0,2	0	30,0±0,1	17,0±0,2	15,0±0,1
3	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	25,0±0,2	37,0±0,1	20,0±0,2	0	17,0±0,1	30,0±0,4	27,0±0,1	17,0±0,1
4	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	37,0±0,2	40,0±0,1	0	0	20,0±0,2	35,0±0,2	0	10,0±0,1
5	<i>S. faecalis</i> NCTC 6783	33,0±0,2	40,0±0,2	27,0±0,2	0	17,0±0,1	37,0±0,2	27,0±0,3	25,0±0,2
6	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	25,0±0,1	31,0±0,2	20,0*	0	10,0±0,1	32,0±0,1	0	12,0±0,4
7	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	26,0±0,4	37,0±0,4	22,0±0,2	12,0±0,1	15,0±0,2	30,0±0,1	17,0±0,2	15,0±0,1
8	<i>K. pneum.</i> NCTC 5055 тип 2К	32,0±0,2	40,0±0,4	20,0±0,2	0	15,0±0,1	25,40±0,1	24,0±0,1	16,0±0,1
9	<i>Citrobacter fraeundi</i>	31,4±0,2	38,0±0,1	31,0±0,1	0	10,0±0,1	35,0±0,4	23,0±0,2	20,0±0,2
10	<i>Enterobacter aerogenes</i> 418	35,0±0,1	40,0±0,1	25,0±0,5	15,0±0,4	10,0±0,2	30,0±0,2	25,0±0,2	25,0±0,1
11	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 4636	35,0±0,1	37,0±0,2	30,0±0,4	25,0±0,2	10,0±0,4	35,0±0,1	35,0±0,4	15,0±0,2
12	<i>Serratia marcescens</i>	25,0±0,5	28,0±0,1	20,0±0,1	0	10,0±0,2	27,0±0,1	13,0±0,2	21,0±0,2
13	<i>Yersinia enterocolitca</i>	27,0±0,5	39,0±0,4	20,0±0,1	0	21,0±0,2	32,0±0,4	22,0*	26,0±0,4
14	<i>Hafnia alvei</i>	24,0±0,2	34,0±0,1	20,0±0,2	0	12,0*0,2	27,0±0,2	20,0±0,2	13,0±0,1
15	<i>S. enteritidis</i> ГИСК 2640	32,0±0,1	40,0±0,2	20,0±0,2	15,0±0,1	13,0±0,1	35,0±0,2	20,0±0,2	17,0±0,1

\*) оказывает бактериостатическое действие

**Литература:**

- 1 Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Синдром диареи. – М.: Гозтар, Медицина, 2000. – 135 с.
- 2 Краснов М. І. Клініко-мікробіологічні особливості сальмонельозної інфекції, асоційованої з умовно-патогенними ентеробактеріями //Український реферативний журнал. –2003. - № 4. – С. 9-12.
- 3 Машковский М. Д. Лекарственные средства // - М.: Торсинг 2002.-Т. 2. – 576 с.
- 4 Vidal. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2001. –1536 с.
- 5 Баран В.М., Талапин В. И. Фармакотерапия инфекционных болезней. – Мн.: «Беларусь». - 1996.- С. 5-30.
- 6 Марієвський В. Ф. Кишкові інфекції та їх вплив на здоров'я населення // Інфекційні хвороби.- 1996. - № 1. – С. 5-10.
- 7 Wingate D. Phillips S. E. Lewis S. J. Guidelins for adults on self – medica tion for treatment of acute diarrhea // Aliment / Pharmacol Ther. – 2001. - № 15. - P. - 773-782
- 8 Палий И. Г. Антисептики и антибиотики- от научных разработок до практического применения // Х. Провизор. 2002. № 20. –С. 16-17.
- 9 Пат. № 35137. (Україна. МКВ А61К31/00). Анти-мікробний засіб “Полідеканіт” для лікування гострих кишкових інфекцій / Білоконь І.Ф., Спірідонов В. М., Любецька Ж. А. та ін. // Заявл. 11.02.2005. Опубл. 15.08.2005. Бюл. № 8.