

## **ПОРІВНЯННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІНКОМІЦИНУ ТА «ЙОДЦИЦЕРИНУ» В СКЛАДІ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ КІСТКОВОЇ ПЛАСТИКИ**

Потапчук А. М., Шарга Б.М., Потапчук Т.А.  
*Ужгородський державний університет, м. Ужгород*

**Вступ.** Питання заміщення та відновлення як правило інфікованих дефектів кісткових структур в результаті розвитку запальних та інших патологічних процесів, є актуальними. Враховуючи наявність факультативної та анаеробної мікрофлори в перебігу деструктивних кісткових процесів застосовують композиції, в склад яких входять антибіотики широкого спектру дії.

В той же час відомо, що у багатьох випадках антибіотики є неефективними у зв'язку з поширенням антибіотикостійкості у цих збудників інфекції. Це є однією з причин того, що кількість гнійних ускладнень невинно зростає [4]. Нещодавно було випущено в продаж препарат «Йоддицерин» – розчин йоду в суміші

гліцерину та диметилсульфоксиду.

Особливістю механізму дії цього препарату є те, що «мішенню» катіонів йоду «Йоддицерину» є пептидоглікан, який входить до складу клітинних стінок всіх бактерій [3]. Перспективним є пошук остеопластичних композицій із заданими антимікробними властивостями для застосування їх в дентальній імплантації.

**Мета роботи** – порівняти антимікробну дію «Йоддицерину» та лінкоміцину (як компонентів для кісткової пластики) на клінічні ізоляти порожнини рота з гнійною інфекцією щелепово-лицевої ділянки.

**Матеріали та методи.** Штами мікроорганізмів було одержано з різних колекцій. Їх походження зазначено в Таблиці 1. Культури підтримували на

0,5% поживному м'ясо-пептонному агарі, дріжджеподібні грибки *Candida* культивували і підтримували на декстрозному агарі. Всі культури зберігали при 4°C. При потребі, їх пересівали на таке ж свіже середовище. Для одержання суспензій мікробну масу, вирощену при оптимальних температурах (37°C для бактерій та 26°C для збудника кандидозу) обережно знімали петлею з газонів на агарових пластинах у чашках Петрі. Далі мікробну масу переносили на стінку пробірки з 6 мл фізрозчину, розтирали по поверхні стінки і змивали у фізрозчин. Концентрацію клітин визначали за оптичним стандартом на спектрофотометрі, а також шляхом підрахунку колоній що висівають з розведень суспензій на на пластинах поживного агару. Концентрації мікроорганізмів в суспензіях доводили таким чином до  $10^9$  кфо/мл.

В експериментах було використано «Йоддицерин» ОАО «ФАРМАК» та лінкоміцин заводу «Київмедпрепарат». Для дослідження чутливості мікроорганізмів до вказаних речовин було використано метод «криничок». У пластині поживного агару в чашці Петрі вирізали з допомогою коркоріза «кринички» діаметром 8 мм і глибиною 6 мм. На дно «криничок» капали краплю розплавленого агару так, щоб глибина отворів зменшилася до 5 мм. Далі в кожен криничку капали розведення лінкоміцину або «Йоддицерину» з 20% йоду. Розведення цього препарату готувати на підігрітому до 90°C гліцерині. За тим, на пластині поживного агару інокулювали по 0,1 мл суспензій досліджуваних мікроорганізмів при  $10^9$  кфо/мл, розтираючи нанесені краплини шпателем по поверхні агару, а далі культивували бактерії при 37°C, а дріжджеподібні грибки роду *Candida* - при 26°C, до появи зон відсутності росту мікроорганізмів навколо «криничок». Аналогічно було перевірено на антимікробну дію препарати хондроїтинсульфату та гідроксиапатит.

Для дослідження активності розведень «Йоддицерину» або лінкоміцину в лікувальній композиції для кісткової пластики в «кринички» вносили суміш, що складалася з 50 мг гідроксиапатиту, 0,02 мл «Йоддицерину» з різним вмістом йоду (або 0,02 мл різних розведень лінкоміцину) та 0,02 мл хонсуриду (хондроїтинсульфату). Далі на поверхню агарових пластин наносили суспензії мікроорганізмів і інкубували їх, як описано вище.

Для дослідження швидкості появи адаптації мікроорганізмів до йоддицерину та лінкоміцину було використано метод Брауна [1] для створення градієнту концентрації антимікробної речовини в агаровій пластині.

З метою визначення мінімальних бактеріостатичних та бактерицидних доз йоддицерину та лінкоміцину було використано метод Намон та Регон [5], який полягав у приготуванні суспензій бактерій у розведеннях лінкоміцину або йоддицерину з подальшим нанесенням і розмащуванням шпателем їх краплин на поверхні агару та подальшою інкубацією при оптимальних температурах. Якщо після розмащування краплини та інкубації навколо місця нанесення на агаровій пластині виявляли ріст мікробів, то така доза вважалася бактеріостатичною, якщо такого росту не було, то нанесену дозу вважали бактерицидною.

Щоб визначити швидкості дифузії йоддицерину та лінкоміцину у комбінаціях з гідроксиапатитом та хонсуридом готували і застосовували «кринички» в декстрозо-картопляному агарі. Швидкість дифузії Йоддицерину (мм/хв) визначали за поширенням навколо «криничок» синього кільця, що утворювалося в результаті взаємодії йоду йоддицерину та крохмалю.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Препарати хондроїтинсульфату виявились неактивними по відношенню до досліджуваних мікроорганізмів. Хонсурид виробництва «Київмедпрепарат» не має антимікробної дії. Незначна дія 2% розчину хонсуриду зарубіжного виробництва («Laboratories Alcon», Бельгія) на *Staphylococcus aureus* 209 та *Candida* spp. пояснюється тим, що до його складу входить боратфеніл ргугі - біологічно токсична речовина. Цей препарат після внесення його в кількості 0,02 мл у «кринички» викликає незначні зони відсутності росту *Staphylococcus aureus* 209 та *Candida* spp. - 15 та 14 мм у діаметрі відповідно, при діаметрі «кринички» 8 мм. Не виявлено в наших експериментах також інгібуючої дії на досліджувані мікроорганізми у гідроксиапатиту.

Антимікробна дія «Йоддицерину» або лінкоміцину в композиції з хонсуридом та гідроксиапатитом не була слабшою у порівнянні з тим, як діяли ці антимікробні речовини без цих добавок. Зони відсутності росту навколо нанесених композицій у паралельних експериментах не були меншими. Це говорить про те, що йод або антибіотик лінкоміцин адсорбовані гідроксиапатитом та частково розчинені в хонсуриді поступово (і досить швидко) дифундують з цих речовин у навколишнє поживне агарове середовище, яке є багатим на воду (близько 98%). З допомогою кольорової реакції на йод нами встановлено, що останній переміщується з «кринички» у навколишній агар приблизно з швидкістю 1 мм/хв. Така швидкість може бути пояснена тим, що сила взаємодії молекул диметилсульфоксиду (в якому сольватовано йод «Йоддицерину») з водою в 1,3 рази більша ніж сила сольватації катіону йоду [3]. Оскільки зони відсутності росту одних і тих же чутливих культур, що їх спричинював «Йоддицерин», дещо ширші, ніж зони спричинені лінкоміцином, то можна вважати, що «Йоддицерин» має більшу швидкість дифузії, ніж лінкоміцин. Швидка дифузія антимікробної речовини є бажаною для композиції, що застосовується в кістковій пластині, зокрема, при лікуванні пародонту [2].

Результати антимікробної дії композиції з йоддицерином та композиції з лінкоміцином представлені в таблицях 1, 2. З наведених даних видно, що лінкоміцин не є ефективним проти синьогнійної палички та проти збудника кандидозу. В той же час йоддицерин у складі композиції пригнічує ріст усіх мікробів, взятих в експеримент, в тому числі і стійких до лінкоміцину. Це є цілком зрозумілим, бо йод не має специфічності дії на певні групи мікроорганізмів, а зв'язується з пептидогліканом – невід'ємною складовою частиною структури клітин усіх мікробів.

Ще один цікавий ефект було виявлено під час дослідження чутливості бактерій до «Йоддицерину». Для концентрацій йоду в препараті 1- 0,08% навколо зон відсутності росту *Escherichia coli* K-12 спостерігалися кільця інтенсивного росту цієї бактерії, що швидше є результатом стимуляції цього мікроба концентраціями йоду нижчими, ніж бактеріостатичні. Подібне явище не

виявлено для інших культур та для експерименту з лінкоміцином.

Швидкість розвитку адаптації мікробів до досліджуваних препаратів була однаковою у *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Bacillus subtilis* 934. Культури *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas aeruginosa* 2458, *Staphylococcus aureus* 209 швидше розвивали стійкість до лінкоміцину, а *Proteus morgani* 2814 b до препарату «Йоддицерину» (Таблиця 3).

Експеримент з визначення бактерицидних та бактеріостатичних доз показав, що в одних випадках «Йоддицерин» зупиняє ріст досліджуваних мікробів, при більших розведеннях діючої речовини, а в інших – лінкоміцин.

У більшості випадків мінімальні бактерицидні дози

були вищими у «Йоддицерину» (Табл.4).

Висновок. Таким чином, обидва антимікробні препарати виявили активну дію до більшості досліджуваних в даній роботі культур мікроорганізмів. Виявлено, що бактерицидні дози «Йоддицерину» є вищими, ніж летальні для мікроорганізмів дози лінкоміцину. Антимікробний ефект «Йоддицерину» або лінкоміцину не зменшується при включенні їх у композицію з хонсуридом та гідроксилапатитом. Швидкість дифузії в агарове середовище є вищою у «Йоддицерину». Вона не зменшується при включенні цього препарату у суміш з гідроксилапатитом та хонсуридом.

Таблиця 1

Чутливість збудників інфекцій ротової порожнини до «Йоддицерину»

| Штами мікроорганізмів                   | Діаметр зон відсутності росту (мм) при різних концентраціях йоду в «Йоддицерині» |    |    |      |      |      |       |       |       |        |        |
|---|--|----|----|------|------|------|-------|-------|-------|--------|--------|
|   | 20%  | 2% | 1% | 0,5% | 0,2% | 0,1% | 0,05% | 0,02% | 0,01% | 0,005% | 0,002% |
| <i>Escherichia coli</i> K-12            | 46   | 40 | 41 | 39   | 42   | 41   | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883 | 30   | 28 | 27 | 26   | 25   | 25   | 24    | 23    | 22    | 22     | 22     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2458      | 43   | 41 | 41 | 38   | 35   | 34   | 32    | 31    | 30    | 29     | 26     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 209        | 28   | 27 | 24 | 24   | 20   | 16   | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Bacillus subtilis</i> 934            | 37   | 36 | 35 | 34   | 34   | 33   | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Proteus morgani</i> 2814 b           | 24   | 19 | 0  | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Candida sp.</i> 2710                 | 48   | 18 | 16 | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |

Примітка: В таблиці наведено середні дані за результатами трьох повторних експериментів.

Чутливість збудників інфекцій ротової порожнини до лінкоміцину

Таблиця 2

| Штами мікроорганізмів                   | Діаметр зон відсутності росту (мм) при різних концентраціях лінкоміцину |    |    |      |      |      |       |       |       |        |        |
|---|---|----|----|------|------|------|-------|-------|-------|--------|--------|
|   | 20%   | 2% | 1% | 0,5% | 0,2% | 0,1% | 0,05% | 0,02% | 0,01% | 0,005% | 0,002% |
| <i>Escherichia coli</i> K-12            | 40  | 30 | 29 | 23   | 18   | 15   | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883 | 35  | 28 | 27 | 23   | 17   | 2    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2458      | 0   | 0  | 0  | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 209        | 35  | 33 | 32 | 31   | 26   | 21   | 16    | 11    | 0     | 0      | 0      |
| <i>Bacillus subtilis</i> 934            | 45  | 41 | 37 | 33   | 32   | 30   | 28    | 26    | 0     | 0      | 0      |
| <i>Proteus morgani</i> 2814 b           | 49  | 41 | 38 | 33   | 31   | 30   | 27    | 26    | 0     | 0      | 0      |
| <i>Candida sp.</i> 2710                 | 0   | 0  | 0  | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |

## Швидкість адаптації мікробних ізолятів до йоддицерину та лінкоміцину

| Штами бактерій                                | Кількість пересівів за методом Брауна на м'ясолептонному агарі з градієнтом |             |
|---|---|-------------|
|   | Йоддицерину   | Лінкоміцину |
| <sup>a, f</sup> Escherichia coli K-12         | 5   | 3           |
| <sup>b</sup> Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 | 5   | 5           |
| <sup>c</sup> Pseudomonas aeruginosa 2458      | 5   | 3           |
| <sup>d</sup> Staphylococcus aureus 209        | 5   | 4           |
| <sup>e</sup> Bacillus subtilis 934            | 6   | 6           |
| <sup>f</sup> Proteus morganiі 2814 b          | 4   | 6           |
| <sup>g</sup> Candida sp. 2710                 | 2   | 0           |

Примітка. В таблиці представлені дані за результатами 3 експериментів

<sup>a, f</sup> штамп одержано з Інституту стандартизації та контролю медичних та біологічних препаратів ім. Л. А. Тарасевича, Москва, Росія.

<sup>b</sup> штамп одержано з ATCC - American Type Culture Collection, Роквілл, Меріленд, США

<sup>c, g</sup> Клінічний ізолят одержано від С. Ворошилової, Обласна СЕС, Ужгород

<sup>d</sup> Штамп одержано з Київського інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок від д-ра Г. Лемещенко

<sup>e</sup> штамп одержано з Інституту мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ, від д-ра С. Резніка.

Таблиця 4

## Мінімальні бактеріостатичні та бактерицидні дози «Йоддицерину» та лінкоміцину

| Штами мікроорганізмів            | Йод у «Йоддицерині», % |      | Концентрація Лінкоміцину, % |      |
|----------------------------------|------------------------|------|-----------------------------|------|
|                                  | Мбсд                   | мбцд | Мбсд                        | мбцд |
| Escherichia coli K-12            | 0,08                   | 1,2  | 0,03                        | 0,05 |
| Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 | 0,002                  | 1    | 0,07                        | 0,1  |
| Pseudomonas aeruginosa 2458      | 0,002                  | 2    | 0                           | 0    |
| Staphylococcus aureus 209        | 0,08                   | 0,1  | 0,02                        | 0,05 |
| Bacillus subtilis 934            | 0,07                   | 0,1  | 0,01                        | 0,04 |
| Proteus morganiі 2814 b          | 1                      | 1,5  | 0,06                        | 0,1  |
| Candida sp. 2710                 | 0,8                    | 1    | 0                           | 0    |

Примітка. В таблиці представлені дані за результатами трьох експериментів.

мбсд – мінімальна бактеріостатична доза, мбцд – мінімальна бактерицидна доза.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Браун Дж. Методы бактериологии. – Москва: «Мир», 1976. – 326 с.
2. Дмитриева Л.А. и др. Лечение заболеваний пародонта препаратом линко-ГАП // Стоматология. – 1995. – № 3. • С. 25-28.
3. Печерда О. Мисливець за мікробами. // Науковий світ. – 1998. – №2(9). – С. 2–4.
4. Солнцев А.М., Тимофеев А.А. Одонтогенные воспалительные заболевания. – Киев; «Здоровья», 1989. – 232 с.
5. Hamon Yves, Péron Yvonne Description de auelaues épreuves simples permettant de distinguer les bactériocines sensu stricto des autres agents antibactériens produits par les bactéries. // C. R. Acad. Sc. Paris, - 1977. -t. 285. - ser. D. - P. 1215-1217.

## РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ЛИНКОМИЦИНА И «ЙОДДИЦЕРИНА» В СОСТАВЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ

Потапчук А. М., Шарга Б.М., Потапчук Т.А.

Проведено сравнение антимикробного действия препарата «Йоддицерин» и линкомицина на клинические изоляты бактерий. Антимикробный эффект «Йоддицерина» или линкомицина не уменьшается при включении их в

композицию с хонсуридом (хондроитин сульфатом) и гидроксиапатитом. Выявлено, что бактерицидные дозы «Йоддицирина» оказались выше, чем летальные для микроорганизмов дозы линкомицина. «Йоддицерин» эффективен против линкомицинустойчивых культур. Скорость диффузии в агаровую среду выше у «Йоддицирина». Она не уменьшается при включении этого препарата в смесь с гидроксиапатитом и хонсуридом.

## SUMMARY

### COMPARISON OF ANTIBACTERIAL FEATURES OF LINCOMYCINE AND "IODDICERINE" IN COMPOSITIONS FOR BONE PLASTICS

Potapchuk A.M., Sharga B.M., Potapchuk T.A.

The antibacterial action of «Ioddicerine» and lincomycin has been studied. The antibacterial effect does not decrease, when «Ioddicerine» or lincomycin were combined with chonsuride (chondroitin sulphate) and hydroxyl apatite. It was estimated that bactericidal doses of «Ioddicerine» are higher than lethal doses of lincomycin. The «Ioddicerine» preparation is effective against lincomycin-resistant cultures. It has revealed its more quick diffusion into agar medium, than diffusion of lincomycin. The speed of diffusion was not decreased when «Йоддицерин» was combined with chonsurid and hydroxyl apatite.