

СЕЛЕКЦІЯ ДЕКАМЕТОКСИНОРЕЗИСТЕНТНИХ ВАРІАНТІВ МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА ВИКОРИСТАННЯ У КЛІНІЧНИХ УМОВАХ ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ СПОЛУК УПРОДОВЖ 50 РОКІВ (1972-2022 рр)

Л. І. Сидорчук, Р. І. Сидорчук, А. О. Міхєєв, В. С. Дзюряк, І. Й. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Антисептик декаметоксин (декасан), що належить до четвертинних амонієвих сполук, застосовують у вигляді водних, водно-спиртових, спиртових, водно-гліцеринових, гліцеринових розчинів у клінічній практиці з 1969 року. Експериментальні дослідження швидкості формування стійкості стафілококів (*S. aureus* 209-P, *S. epidermidis*) показали, що за 30 пасажів резистентність стафілококів зростає у 16-64 рази, що засвідчує про можливість формування стійких форм мікробіоти стосовно антисептика декаметоксину в клінічних умовах.

Мета роботи – здійснити аналіз формування стійкості опортуністичної мікробіоти – збудників інфекційно-запальних процесів за період 50 років локального використання клінічних умов антисептика декаметоксину – декасану у відділеннях хірургічного профілю (хірургічних, гінекологічних, оториноларингологічних тощо).

Матеріали та методи. Аналіз чутливості до антисептика декаметоксину [1, 10-декаметилен-біс (N1, N1-диметилментоксикарбонілметил) – амонію дихлорид], що належить до четвертинних амонієвих сполук, здійснювали стосовно виділених та ідентифікованих клінічних та еталонних світових штамів опортуністичних мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Рівень антимікробної активності визначали методом послідовних двократних серійних розведень в оптимальному для тест-мікроба рідкому середовищі. Встановлення бактеріостатичних (фунгістатичних) і бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій антисептика повторювали тричі.

Результати. Чутливість еталонних тест-штамів практично не зазнала змін мінімальної бактеріостатичної концентрації упродовж 50 років. Мінімальна бактеріостатична концентрація декаметоксину стосовно клінічних штамів *S. aureus*, за 50-річного використання, підвищена у 13,46 рази, а стосовно *S. epidermidis* – у 8,14 рази. Чутливість клінічних штамів *S. ruogenes* виявилась пониженою у 5,42-3,63 рази; у *S. anginosus* стійкість стосовно декаметоксину зросла у 3,07-1,62 рази. Клінічні штами *S. mitis*, який в основному є причиною формування карієсу зубів, також набули резистентності відповідно у 2,21-2,62 рази, резистентність *E. faecalis* підвищена у 3,10-1,90 рази. Резистентність *C. albicans* за досліджуваній період підвищилася більше ніж у 2 рази, а *C. tropicalis* – в 1,94 рази.

Висновки. Антибактеріальна активність декаметоксину (декасану) стосовно еталонних тест-штамів бактерій родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, дріжджоподібних грибів роду *Candida* стабільна при зберіганні цих тест-штамів у лабораторних умовах поза контактом з антисептиком протягом 50 років. Використання антисептика декаметоксину (декасану) у клінічних умовах протягом 50 років (1972-2022 рр.) призводить до формування різного рівня стійкості грампозитивних (у 2,21-13,46 рази підвищення мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК)) та грамнегативних (підвищення МБСК в 1,25-3,38 рази, мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) – в 1,49-2,21 рази) бактерій. Повільно формуються декаметоксиностійкі варіанти дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Фунгістатична резистентність підвищується в 1,94-2,23 рази, фунгіцидна – в 1,73-2,09 рази. Стійкість бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* стосовно декаметоксину (декасану) розвивається шляхом мутації після короткочасових, одно- та багаторазових контактів у клінічних умовах без помітних змін біологічних характеристик бактерій (*Staphylococcus*), що дає можливість стверджувати, що мутації не є напруженими і не пов'язані з антисептиком, а відіграють роль лише селективного агента.

Ключові слова:

декаметоксин (декасан), антимікробна активність, формування стійкості.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №3 (81). С. 13-19.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.3.81.2022.02

E-mail: leonidsyd@gmail.com@bsmu.edu.ua

SELECTION OF DECAMETHOXINE RESISTANT VARIANTS OF MICROORGANISMS WHILE USING QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS UNDER CLINICAL CONDITIONS FOR 50 YEARS (1972-2022)

L. I. Sydoruchuk, R. I. Sydoruchuk, A. O. Mikheyev, V. S. Dzhuryak, I. Y. Sydoruchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Antiseptic decamethoxine (decasan), which belongs to quaternary ammonium compounds, has been used in the form of aqueous, aqueous-alcoholic, alcoholic, aqueous-glycerin, Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 3 (81)

Key words:

decamethoxine (decasan), antimicrobial activity, formation of resistance.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 3 (81). P. 13-19.

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

and glycerin solutions in clinical practice since 1969. Experimental studies of the formation rate of Staphylococci (*S. aureus* 209-P, *S. epidermidis*) resistance showed that over 30 passages, the resistance of Staphylococci increases 16-64 times, which indicates the possibility of formation of resistant forms of microbiota in relation to decamethoxine antiseptic in clinical conditions.

Purpose of the work – to analyze the formation of opportunistic resistance of microbiota, the causative pathogens of infectious and inflammatory processes, over a period of 50 years of local application in clinical conditions of the antiseptic decamethoxine – dekasan in the departments of a surgical profile (surgical, gynecological, otorhinolaryngological, etc.).

Materials and methods. Analysis of sensitivity to the antiseptic decamethoxine [1, 10-Decamethylene-bis (N1, N1-dimethylmentoxycarbonylmethyl) – ammonium dichloride], which belongs to quaternary ammonium compounds was carried out in relation to isolated and identified clinical and reference global strains of opportunistic microorganisms belonging to different taxonomic groups of bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida*. The level of antimicrobial activity was determined by the method of successive two-fold serial dilutions in a liquid environment optimal for the test microbe. The establishment of bacteriostatic (fungistatic) and bactericidal (fungicidal) concentrations of the antiseptic was repeated three times.

Results. The sensitivity of the reference test strains remained practically unchanged in the minimum bacteriostatic concentration for 50 years. The minimum bacteriostatic concentration of decamethoxine in relation to clinical strains of *S. aureus*, over 50 years of use – increased by 13.46 times, and in relation to *S. epidermidis* – by 8.14 times. The sensitivity of clinical strains of *S. pyogenes* was reduced by 5.42-3.63 times; as for *S. anginosus*, resistance to decamethoxine increased by 3.07-1.62 times. Clinical strains of *S. mitis*, which is mainly responsible for the formation of dental caries, also acquired resistance by 2.21-2.62 times, respectively, and the resistance of *E. faecalis* increased by 3.10-1.90 times. The resistance of *C. albicans* increased by more than 2 times during the studied period, and *C. tropicalis* – by 1.94 times.

Conclusions. The antibacterial activity of decamethoxine (dekasan) against standard test strains of bacteria of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, and yeast-like fungi of the genus *Candida* is stable when these test strains are stored in laboratory conditions without contact with an antiseptic for 50 years. The use of the antiseptic decamethoxine (dekasan) in clinical conditions for 50 years (1972-2022) leads to the formation of different levels of resistance of gram-positive (2.21-13.46 times increase in the minimum bacteriostatic (MBsC) concentration) and gram-negative (increase of MBsC 1,25-3.38 times, MBcC 1.49-2.21 times) of bacteria. Decamethoxine-resistant variants of yeast-like fungi of the genus *Candida* are slowly formed. Fungistatic resistance increases 1.94-2.23 times, fungicidal resistance 1.73-2.09 times. The resistance of bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida* to decamethoxine (dekasan) develops by mutation after short-term, single and multiple contacts in clinical conditions without noticeable changes in the biological characteristics of bacteria (*Staphylococcus*), which makes it possible to state that mutations are not directional and are not associated with an antiseptic, and play the role of only a selective agent.

Вступ

Під резистентністю мікробіоти до антимікробних хіміопрепаратів розуміють збереження її здатності до росту і розмноження за наявності концентрацій цих речовин, які створюються при використанні терапевтичних доз препарату [1]. Сформовано декілька основних типів резистентності: природна резистентність, яка визначається біологічними властивостями певного таксона або біологічного роду мікроорганізмів; набута, первинна або вторинна резистентність, коли в чутливій популяції мікробіоти до хіміопрепарату з'являються стійкі до них варіанти мікроорганізму. Первинна і вторинна резистентність основана на зміні генома бактеріальної клітини в результаті мутації. Суттєвої різниці між первинною та вторинною резистентністю не відзначають [2].

Резистентні до хіміопрепаратів варіанти бактерій за рядом ознак, зокрема за швидкістю створення біомаси (росту), можуть відрізнятися (бактерії росту *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* та ін.) Стійкість кожного таксона мікробіоти має специфічний характер стосовно окремих хіміопрепаратів або близьких за хімічною структурою препаратів [3], при характеристиці чутливості мікроорганізмів до хіміопрепаратів (антисептиків) слід врахувати не тільки біологічні властивості мікроорганізму, але й конкретного хіміопрепарату (антисептика) [4]. Тому ізоляція та ідентифікація збудника інфекційно-запальних процесів з визначенням його чутливості стосовно хіміопрепаратів у динаміці є необхідною умовою тактики етіотропної хіміотерапії [5].

Антисептик декаметоксин (декасан), що належить до четвертинних амонієвих сполук, синтезований доктором хіміко-фармакологічних наук А. І. Лопушанським (1965) і вивчений в експерименті професором Г. К. Палієм (1967) та в клініці доц. О. Д. Юхимцем, професорами О. О. Гладковим, Ю. С. Каськом та ін. (1969-1972) у Чернівецькому державному медичному інституті (нині Буковинський державний медичний університет) [6]. Його застосовують у вигляді водних, водно-спиртових, спиртових, водно-гліцеринових, гліцеринових розчинів у хірургічних, дерматологічних та інших клінічних відділеннях із 1969 року до сьогодні. Експериментальні дослідження швидкості формування стійкості стафілококів (*S. aureus* 209-P, *S. epidermidis*) показали, що за 30 пасажів резистентність стафілококів зростає у 16-64 разів, що засвідчує про можливість формування стійких форм мікробіоти стосовно антисептика декаметоксину (декасану) у клінічних умовах [7].

Тому вважали за доцільне провести дослідження, спрямовані на з'ясування формування стійкості опортуністичної мікробіоти стосовно декаметоксину за умови його постійного використання у клінічних умовах, оскільки подібних досліджень у літературі нами не знайдено, що визначає їх необхідність та актуальність.

Мета роботи

Здійснити аналіз формування стійкості опортуністичної мікробіоти – збудників інфекційно-запальних процесів протягом 50 років локального використання у клінічних умовах антисептика декаметоксину (декасану) у відділеннях хірургічного профілю (хірургічних, гінекологічних, оториноларингологічних тощо).

Матеріал та методи дослідження

Аналіз чутливості здійснювали стосовно виділених та ідентифікованих клінічних та еталонних світових штамів опортуністичних мікроорганізмів, що належать до різних таксономічних груп бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

У роботі використаний вітчизняний антисептик декаметоксин [1, 10-декаметилен-біс (N1, N1-диметилментоксикарбонілметил) – амонію дихлорид], що належить до четвертинних амонієвих сполук, який був синтезований і вивчений у Чернівецькому державному медичному інституті (1965-1976 рр). Антисептик є катіонною поверхнево активною речовиною, що містить L-ментол, який одержують з *Mentha piperita*. Це білий, дрібнокристалічний порошок, який має слабкий характерний запах, 1% його розчини – безбарвні і прозорі, рН 1,0% розчину – від 5,5 до 7,5. Молекулярна маса – 693,92, температура плавлення – від 159° С до 168° С. Питоме обертання декаметоксину – від 48,0 до 51,0. ум. од. виміру. Препарат застосовують у вигляді водних, водно-спиртових, спиртових, водно-гліцеринових та гліцеринових розчинів. Декасан – розчин декаметоксину на ізотонічному розчині хлориду натрію [7].

Використані еталонні штами зі світової колекції, які були надані з музеїв мікробіологічних колекцій

(Центральний НДІ епідеміології та мікробіології ім. Н. Ф. Гамалеї та НДІ контролю біологічних препаратів ім. Л. О. Тарасевича, Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України та з Музею живих культур Буковинського державного медичного університету). Чисті культури бактерій та дріжджоподібних грибів характеризувалися відповідними типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, антигенною структурою, чутливістю до відповідних бактеріофагів (типовим фаготипом) та іншими ознаками, що характеризують таксон.

Клінічні штами мікроорганізмів, що піддавалися вивченню чутливості стосовно декаметоксину (декасану), ізолювані та ідентифіковані бактеріологічним (мікологічним) методом із клінічного матеріалу (гній, ексудати, біологічні рідини, рідини ран, поверхні слизових оболонок, шматочки тканини, взяті під час операцій, сеча та інші клінічні матеріали, взяті стерильними тампонами або безпосередньо стерильними піпетками, шпателем). Забір клінічного матеріалу, його транспортування здійснювали відповідно до умов забору (у стерильних умовах) бактеріологічного дослідження. Виділення та ідентифікацію чистих культур опортуністичної мікробіоти проводили з дослідженням морфології мікроорганізму, його тинкторіальних, культуральних біохімічних властивостей, антигенної структури, фаготипу та чутливості стосовно 28 найбільш вживаних антибіотиків (амікацин, азлоцилін, бензилпеніцилін, гентаміцин, доксицилін, кліндаміцин, лінкоміцин, неоміцин, оксацилін, олеандоміцин, метицилін, мономіцин, рифампіцин, стрептоміцин, цефазолін, цефалотин, цефуросим, цефтріаксон і ципрофлоксацин). Антибіотикочутливість вивчали загальнодоступним, стандартним методом дискової дифузії на твердому живильному середовищі [3, 4].

Рівень антимікробної активності декаметоксину (декасану) визначали методом послідовних двократних серійних розведень в оптимальному для тест-мікроба рідкому середовищі та виражали в мкг/мл. Найменшою бактеріостатичною концентрацією препарату (мінімальна інгібуюча концентрація) вважали ту, яка затримує візуально визначений ріст мікроорганізму після відповідного оптимального періоду (1-3 доби) інкубації. Бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію встановлювали за мінімальною кількістю препарату, яка призводить до загибелі мікроорганізму через певний час (мінімальна бактерицидна концентрація), що визначали шляхом висіву із пробірок, де визначена мінімальна або субмінімальна бактеріостатична концентрація, на сектори чашки Петрі з оптимальним поживним середовищем із подальшою інкубацією посівів протягом 72 годин. Усі досліди зі встановленням бактеріостатичних (фунгістатичних) і бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій антисептика повторювали тричі і встановлювали середню арифметичну активність.

Усі цифрові результати досліджень підлягали математичному опрацюванню загальноприйнятими методами із визначенням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної ($\pm m$), середньої

зваженої, рівня достовірності (P) з використанням Datab Online Statistics Calculator.

Результати та їх обговорення

Первинна активність антисептика встановлюється стосовно еталонних тест-штамів,

які використовуються в кожній країні. Результати дослідження бактеріостатичної і бактерицидної активності декаметоксину (декасану) стосовно еталонних тест-штамів опортуністичних таксонів в різні періоди (роки) використання, наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Чутливість еталонних тест-штамів опортуністичної мікробіоти стосовно декаметоксину (декасану) залежно від періоду дослідження

Тест штами	МБсК (мкг/мл)			МБцК (мкг/мл)		
	К-ть штамів	1972 р.	2022 р.	К-ть штамів	1972 р.	2022 р.
Staphylococcus aureus 209-P	1	0,14±0,02	0,18±0,03	1	0,24±0,03	0,26±0,03
S. aureus ATCC 25923	0	-	0,25±0,04	1	-	0,26±0,03
Streptococcus faecalis ATCC 29212	0	-	0,97±0,12	1	-	0,01±0,12
S. faecalis ATCC 6783	1	9,97±0,08	0,98±0,09	1	1,95±0,11	1,98±0,10
Escherichia coli ATCC 25922	1	15,60±0,12	15,61±0,07	1	31,42±0,21	31,84±0,22
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1	37,51±0,38	39,25±0,41	1	125,02±0,09	125,00±0,01
Candida albicans ATCC ВІКПГ 815	1	1,46±0,12	1,85±0,09	1	3,92±0,17	3,98±0,14

Примітки: МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація в мкг/мл;

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація в мкг/мл.

Показано, що чутливість еталонних тест-штамів опортуністичної мікробіоти, яка формує інфекційно-запальні процеси поверхневих і глибоких структур шкіри, слизових оболонок, м'яких тканин, опікових та інших ран і не мала контакту з декаметоксином (декасаном), практично не зазнала змін мінімальної бактеріостатичної концентрації упродовж 50 років.

Одержані і наведені у таблиці 1 результати дослідження чутливості еталонних тест-штамів умовно патогенних мікроорганізмів, які упродовж зазначеного терміну не мали контакту з антисептиком, засвідчують про стабільність чутливості до антисептика опортуністичних штамів у лабораторних умовах.

Перед встановленням чутливості клінічних штамів опортуністичних бактерій стосовно антисептика декаметоксину необхідно було вивчити основні біологічні властивості клінічних штамів стафілококів у 1972 році та у 2022 році. Розвиток резистентності бактерій стосовно ряду антибіотиків та антисептиків може супроводжуватися зміною біологічних властивостей мікроба, особливо стафілокока. Нерідко резистентні варіанти бактерій стосовно окремих антибіотиків мають пониженої вірулентність і ферментативну активність тощо. Тому виникає необхідність дослідження провідних біологічних властивостей клінічних тест-штамів бактерій, що ізолювані у 1972 та у 2022 роках (табл. 2).

Таблиця 2

Біологічна характеристика клінічних тест-штамів бактерій роду Staphylococcus (S. aureus, S.epidermidis)

Біологічні ознаки	Кількість досліджуваних клінічних штамів	
	35 (1972 р.)	35 (2022 р.)
Ріст у м'ясо-пептонному бульйоні протягом 24 год (lg КУО/мл)	9,47±0,31	9,31±0,27
Ріст в анаеробних умовах	+	+
Ферментація маніту в анаеробних умовах	+	+
Продукція плазмокоагулази	+	+
Гемолітична активність	+	+
Наявність пігменту	+	+
Продукція гіалуронідази	+	+
Продукція уреаз	+	+
Фібринолітична активність	+	+
ДНК-аза	+	+
Ферментизація до кислоти в аеробних умовах		
Маніту	+	+
Лактози	+	+
Сахарози	+	+
Фруктози	+	+
Галактози	+	+

Показано, що набуття резистентності стафілококами стосовно декаметоксину не призводить до змін провідних біологічних властивостей упродовж 50 років. Можна зробити висновок, що набуття резистентності у клінічних тест-штамів *S. aureus* не змінює ідентифікаційних ознак. У клінічних тест-штамів стійко

зберігаються морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості та ознаки патогенності.

Результати дослідження чутливості клінічних штамів опортуністичних бактерій стосовно декаметоксину (декасану) залежно від терміну застосування у клінічних умовах наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Чутливість клінічних штамів опортуністичної мікробіоти стосовно декаметоксину (декасану) залежно від періоду циркуляції у лікувальних закладах м. Чернівці

Клінічні тест-штами	МБсК (мгк/мл)				МБцК (мгк/мл)			
	Кількість штамів	1972 р.	2022 р.	P	Кількість штамів	1972 р.	2022 р.	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	0,28±0,04	3,77±0,31	***	35	1,69±0,17	5,17±0,41	**
<i>S. epidermidis</i>	15	0,21±0,030	1,71±0,15	**	15	1,61±0,14	4,05±0,19	***
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	0,99±0,14	5,37±0,31	***	20	2,86±0,29	10,37±0,33	***
<i>S. anginosus</i>	15	0,73±0,08	2,24±0,23	**	15	3,71±0,17	5,97±0,21	**
<i>S. mitis</i>	10	1,07±0,08	2,37±0,21	**	10	2,87±0,09	7,51±0,27	***
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	31,19±0,43	96,67±3,41	***	15	104,2±9,7	197,5±17,9	*
<i>Escherichia coli</i>	20	29,59±0,41	99,97±2,11	**	20	46,05±4,11	101,9±1,3	***
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	41,67±0,42	53,09±0,59	***	5	72,92±6,97	117,6±1,4	***
<i>Proteus mirabilis</i>	10	41,71±0,47	52,69±0,34	***	10	151,1±10,1	225,2±2,5	**
<i>P. vulgaris</i>	5	75,40±0,63	101,27±0,77	***	5	83,33±4,37	166,7±3,9	***
<i>Candida albicans</i>	20	1,98±0,21	3,92±0,34	*	20	5,27±0,42	10,99±0,58	**
<i>C. tropicalis</i>	5	1,58±0,12	3,07±0,21	***	5	5,39±0,51	9,31±0,22	**

Примітки: МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація;

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація;

* – рівень достовірності різниці концентрацій (<0,05)

** – рівень достовірності різниці концентрацій (<0,01)

*** – рівень достовірності різниці концентрацій (<0,001)

Показано, що у процесі тривалого (50-річного) терміну використання декаметоксину (декасану) у клінічних умовах мікроорганізми (бактерії та дріжджоподібні гриби) набувають певного рівня резистентності стосовно антисептика. Зокрема, мінімальна бактеріостатична концентрація декаметоксину стосовно клінічних штамів *S. aureus*, за 50-річного використання підвищена в 13,46 раза, а стосовно *S. epidermidis* – у 8,14 раза.

Чутливість клінічних штамів бактерій ряду *Streptococcus* також суттєво знизилась стосовно декаметоксину (декасану). Чутливість клінічних штамів *S. pyogenes* виявилась зниженою у 5,42 раза за показником МБсК та у 3,63 раза – за МБцК; у *S. anginosus* стійкість стосовно декаметоксину зросла у 3,07 раза та у 1,62 раза, відповідно. Клінічні штами *S. mitis*, який в основному є причиною формування карієсу зубів, також набули резистентності відповідно у 2,21 та у 2,62 раза, МБсК декаметоксину стосовно *E. faecalis* зросла у 3,10 раза, а МБцК – в 1,90 раза.

Отже, грампозитивні опортуністичні бактерії (роду *Streptococcus* і *Staphylococcus*) у клінічних умовах, де використовувався і продовжує використовуватися декаметоксин (декасан), набувають стійкості до нього, підвищуючи рівень

мінімальної бактеріостатичної (у 2,21-13,46 раза) та бактерицидної (у 1,61-3,63 раза) концентрації.

Формування стійкості стосовно декасану у грамнегативних бактерій залежить від таксону. Бактеріостатична концентрація декаметоксину стосовно клінічних штамів *E. coli* за період використання антисептика зросла у 3,38 раза, бактерицидна – у 2,21 раза; щодо ентеробактерій (*P. mirabilis* та *P. vulgaris*) бактеріостатична активність знизилась в 1,25 та 1,34 раза, бактерицидна – у 2,0 та 2,09 раза відповідно. Зросла резистентність також бактерій роду *Pseudomonas*. При цьому бактеріостатична концентрація за період використання підвищилась в 1,27 раза, бактерицидна – в 1,61 раза.

Формування стійкості клінічних штамів грамнегативних бактерій стосовно антисептика відбувається дещо повільніше і не досягає високих цифр, хоч ці бактерії мають природну резистентність більшу, ніж грампозитивні бактерії.

Важливе значення мають одержані результати досліджень селекції декаметоксиностійкості у дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Резистентність *C. albicans* за досліджуваній період підвищилась більше ніж у 2 рази, а *C. tropicalis* – в 1,94 раза. Це засвідчує про те, що стійкість дріжджоподібних грибів роду *Candida* у клінічних умовах формується повільно.

Висновки

1. Антибактеріальна активність декаметоксину (декасану) стосовно еталонних тест-штамів бактерій родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, дріжджоподібних грибів роду *Candida* стабільна при зберіганні цих тест-штамів у лабораторних умовах поза контактом з антисептиком упродовж 50-ти років.

2. Використання антисептика декаметоксину (декасану) у клінічних умовах протягом 50 років (1972-2022 рр.) призводить до формування різного рівня стійкості грампозитивних (у 2,21-13,46 разів підвищення мінімальної бактеріостатичної концентрації) та грамнегативних (підвищення мінімальної бактеріостатичної концентрації в 1,25-3,38 разів, мінімальної бактерицидної концентрації – в 1,49-2,21 разів) бактерій. Повільно формуються декаметоксиностійкі варіанти дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Фунгістатична резистентність підвищується в 1,94-2,23 разів, фунгіцидна – в 1,73-2,09 разів.

3. Стійкість бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* стосовно декаметоксину (декасану) розвивається шляхом мутації після короточасних, одно- та багаторазових контактів у клінічних умовах без помітних змін біологічних характеристик бактерій (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*), та дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що дає можливість стверджувати, що мутації не є направленими і не пов'язані з антисептиком, а відіграють роль лише селективного агента.

Список літератури

1. Stracy M, Snitser O, Yelin I, Amer Y, Parizade M, Katz R, et al. Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*. 2022;375(6583):889-94. doi: 10.1126/science.abg9868
2. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016[cited 2022 Aug 30];4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf> doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
3. Польовий ВП, Хоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, та ін. Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика. Харківська хірургічна школа. 2019;2:93-7.
4. Польовий ВП, Хоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, та ін. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1):153-6. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-153-156

Відомості про авторів:

Сидорчук Л.І. – к.мед.н., доцент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: leonidsyd@gmail.com@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>

Сидорчук Р.І. – д.мед.н., професор кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: rsydorchuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3603-3432>

5. Polyovyy VP, Sydorhuk RI, Fedonyuk LY, Rotar OV, Polyovyy PV, Chepega IG, et al. Application of antibiotics and probiotics for prevention of antibiotic-associated disbiosis in patients with generalized peritonitis and enteral dysfunction supports staff awareness. *Wiad Lek*. 2021;74(3 Cz 1):508-11. doi: 10.36740/WLek202103123
6. Дейнека СЕ, Сидорчук ІЙ. Кафедра мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету. В: Ширококов ВП, Понятовський ВА, редактори. Сузір'я мікробіологічних наукових закладів України. Вінниця: Нова книга; 2019, с. 143-7.
7. Палій ВГ, Назарчук ОА, Палій ДВ, Яковець КІ. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин. *Буковинський медичний вісник*. 2017;21(1):100-5. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.21

References

1. Stracy M, Snitser O, Yelin I, Amer Y, Parizade M, Katz R, et al. Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*. 2022;375(6583):889-94. doi: 10.1126/science.abg9868
2. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016[cited 2022 Aug 30];4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/pdf/nihms715987.pdf> doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
3. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorhuk II, Knut RP, Plehutsa IM, Sydorhuk RI, et al. Antybiotykorезystentnist' ta antyfhahotsytarna aktyvnist' zbudnykiv hniino-nekrotychnykh protsesiv m'iakykh tkanyh pry syndromi stopy diabetyka [Antibiotic resistance and antiphagocytic activity of soft tissues purulent-necrotic processes pathogens in diabetic foot syndrome]. *Kharkivs'ka khirurgichna shkola*. 2019;2:93-7. (in Ukrainian)
4. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorhuk II, Knut RP, Plehutsa IM, Sydorhuk RI, et al. Patohenytychne znachennia okremykh zbudnykiv ta yikh asotsiatsii u hniino-nekrotychnykh protsesakh pry syndromi stopy diabetyka [Pathogenetic value of certain pathogens and their associations in purulent-necrotic processes under diabetic foot syndrome]. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2019;1(1):153-6. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-153-156 (in Ukrainian)
5. Polyovyy VP, Sydorhuk RI, Fedonyuk LY, Rotar OV, Polyovyy PV, Chepega IG, et al. Application of antibiotics and probiotics for prevention of antibiotic-associated disbiosis in patients with generalized peritonitis and enteral dysfunction supports staff awareness. *Wiad Lek*. 2021;74(3 Cz 1):508-11. doi: 10.36740/WLek202103123
6. Deineka SІe, Sydorhuk II. Kafedra mikrobiolohii ta virusolohii Bukovyns'koho derzhavnoho medychnoho universytetu [Department of Microbiology and Virology of Bukovyna State Medical University]. V: Shyrobokov VP, Poniatovs'kyi VA, redaktory. Suzir'ia mikrobiolohichnykh naukovykh zakladiv Ukrainy. Vinnytsia: Nova knyha; 2019, p. 143-7. (in Ukrainian)
7. Paliy VG, Nazarchuk OA, Paliy DV, Iakovets KI. Obgruntuvannia medychnoho zastosuvannia antimikrobynykh zasobiv, scho mistiat' dekametoksyn [Substantiation of medical use of antimicrobial remedies, containing decamethoxin®]. *Bukovinian Medical Herald*. 2017;21(1):100-5. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.21 (in Ukrainian)

Міхєєв А. О. – к.мед.н., доцент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: maos@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>

Джуряк В. С. – к.біол.н., асистентка кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: dzuryak@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8810-3164>.

Сидорчук І. Й. – д.мед.н., професор кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: sydorchuk.ihor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>.

Information about authors:

Sydorchuk L. I. – PhD, Associate Professor of the Microbiology and Virology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: leonidsyd@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>

Sydorchuk R. I. – Doctor of medical sciences, Professor of the General Surgery Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: rsydorchuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3603-3432>

Mikheyev A. O. – PhD, Associate Professor of the Microbiology and Virology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: maos@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2163-8866>

Dzhuryak V. S. – PhD, Assistant of the Microbiology and Virology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: dzuryak@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8810-3164>

Sydorchuk I. Y. – Doctor of medical sciences, Professor of the Microbiology and Virology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: sydorchuk.ihor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>

Стаття надійшла до редакції 21.07.2022 р.

© Л. І. Сидорчук, Р. І. Сидорчук, А. О. Міхєєв, В. С. Джуряк, І. Й. Сидорчук

