

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Малий В.П., Палій Г.К., Палій Д.В., Волянський А.Ю., 2010
УДК 616-071.001.5:616.981.49:616.9

В.П. Малий, Г.К. Палій, Д.В. Палій, А.Ю. Волянський

АНТИІНФЕКЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Харківський національний медичний університет, Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України»

*Наведено результати лікувальної, профілактичної антиінфекційної дії декасану, левоміцетину, ципробаю в організмі білих мишей після перорального введення препаратів. На моделі гастроінтестинальної форми сальмонельозу, спричиненого *Salmonella enteritidis* 4, доведено високу ефективність ($p < 0,05$) декасану в дозах 25 мкг/кг, левоміцетину (25 мкг/кг). У тварин з генералізованою формою сальмонельозу результати лікування декасаном, левоміцетином, ципробаєм виявились статистично достовірними до контролю ($p < 0,05$). Встановлено, що декасан (25 мкг/кг маси) порівняно з левоміцетином (25 мкг/кг) давав кращий захисний ефект ($p < 0,05$).*

Ключові слова: сальмонельоз, декасан, левоміцетин, ципробай, лікувальна, профілактична ефективність.

Антиінфекційна хіміотерапія сальмонельозів характеризується специфічністю дії на збудників в умовах організму тварин-моделей. Антиінфекційні лікарські препарати складають численну і динамічну групу лікарських засобів, оскільки через ріст резистентності мікроорганізмів їх арсенал необхідно розширювати та поновлювати постійно. Відомо, що остаточне дослідження антиінфекційних властивостей препаратів, визначення їх спектру дії завершуються на експериментальних тваринах, клінічному вивченні на хворих людях. Лікувальні механізми антиінфекційної хіміотерапії сальмонельозів націлені на збудників захворювання, оскільки достатні дози антимікробних препаратів швидко припиняють життєдіяльність сальмонел, в результаті чого швидко настає одужання пацієнтів [1-4].

Метою роботи було визначення ефективності антиінфекційної хіміотерапії сальмонельозу в експерименті.

Матеріали і методи

У роботі використовували вітчизняний антисептичний препарат декасан® у лікарській формі розчину

0,02 %, на який 13.11.2006 р. одержано реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01. Останнє діє на всій території України до 10.11.2011 р. Якісний та кількісний склад лікарського засобу декасан®: 1 мл розчину містить декаметоксину 0,2 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Виробник лікарського засобу декасан® ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Дослідження виконували із застосуванням декасану, левоміцетину, ципробаю, фуразолідону, які одержували з аптечної мережі. В процесі досліджень визначали ефективні дози внутрішнього застосування препаратів. Критеріями антиінфекційної ефективності антимікробних препаратів слугували виживання тварин, середня тривалість життя тварин після інфікування сальмонелами, бактеріологічно визначали наявність збудників сальмонельозу у внутрішніх органах та фекаліях. Клінічне одужання тварин обов'язково підтверджували бактеріологічними дослідженнями.

Досліди виконували на моделі гастроінтестинальної форми сальмонельозної інфекції у білих безпородних мишей. Тварин масою 14-15 г інфікували ентєротоксигенним штамом *S. enteritidis* 4 в дозі 10^7 мікробних тіл у вигляді завису в 0,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію з введенням через рот в шлунок за допомогою інтрагастрального зонду. Штам *S. enteritidis* 4 характеризувався типовими культуральними, морфологічними, ферментативними властивостями та вірулентністю для білих мишей. Штам виявився чутливим до левоміцетину (2,5 мкг/мл), декасану (3,9 мкг/мл). Антимікробні препарати вводили з лікувальною метою в шлунок один раз в день протягом 7 діб, починаючи з другої доби після інфікування. Спостереження за тваринами проводили протягом одного місяця.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати лікувальної дії декасану і левоміцетину при експериментальній гастроінтестинальній формі сальмонельозної інфекції наведено в таблиці 1.

Антимікробні препарати внутрішньо призначали так: декасан у дозі 5 мкг/кг (перша група тварин), 25 мкг/кг (друга група), 50 мкг/кг (третья гру-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

па), левоміцетин у дозі 25 мкг/кг (четверта група). Встановлено, що декасан і левоміцетин порівняно з п'ятою групою тварин, без лікування

(контроль), виявились ефективними ($p < 0,05$). Декасан у дозі 5 мкг/кг маси тіла проявив вірогідну лікувальну дію порівняно з контролем ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Лікувальна ефективність декасану і левоміцетину при експериментальній сальмонельозній інфекції

№ групи	Лікарський препарат	Доза мкг/кг маси	Кількість тварин			Сумарна тривалість життя тварин у групі	
			всього	вижило	загинуло	число діб	%
1	Декасан	5	20	6	14	256	64,0
2	Декасан	25	20	11	9	315	78,7
3	Декасан	50	20	8	12	290	72,5
4	Левоміцетин	25	20	4	16	250	62,5
5	Контроль	0,9 % NaCl	20	-	20	98	19,6

Перевага декасану перед левоміцетином виявилась несуттєвою ($p > 0,1$). Проте достовірну лікувальну ефективність декасану порівняно з левоміцетином виявили в дозі 25 мкг/кг маси тіла тварин ($p < 0,01$) та в дозі 50 мкг/кг ($p < 0,05$).

Встановлено інтенсивне обсіменіння внутрішніх органів у загиблих тварин у дослідних і контрольній групі до початку лікування. У тварин, що загинули в процесі лікування, виявлено збільшення паренхіматозних органів (печінка, селезінка). Більшою мірою обсіменіння внутрішніх органів мало місце у тварин, яких лікували левоміцетином. Помірне обсіменіння цих органів відзначили у тварин, яких лікували декасаном. Висіви з внутрішніх органів тварин після завершення лікування на поживні середовища показали, що декасан у дозах 25 мкг/кг, 50 мкг/кг маси тіла припиняв виділення культури сальмонел. Одночасно в процесі лікування тварин декасаном (5 мкг/кг), левоміцетином (25 мкг/кг) спостерігали виділення сальмонел з внутрішніх органів. Після проведеного курсу лікування декасаном (5-25-50 мкг/кг) і левоміцетином (25 мкг/кг) у тварин не констатували виділення сальмонел з випорожнень.

Отже, вивчення дії декасану при пероральному застосуванні в дослідях на моделі гастроінтестинальної форми сальмонельозу виявило його достатню терапевтичну ефективність. У порівнянні декількох доз декасану доведено, що найкраща ефективна доза в однакових умовах дослідження дорівнювала 25 мкг/кг маси тварини, що дозволяє використовувати декасан при множинній лікарській резистентності збудника сальмонельозу.

Наступним важливим етапом дослідження було вивчення лікувальної дії декасану на моделі генералізованої сальмонельозної інфекції в експерименті на лабораторних тваринах. Білих мишей масою 14-15 г внутрішньоочеревинно заражали ентеротоксигенним штамом *S. enteritidis* 4 у дозі 10^7 мікробних тіл в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію. Антимікробні лікарські препарати з лікувальною метою вводили тваринам в шлунок через дві години після інфікування один раз щоденно протягом семи днів. Декасан застосовували в дозах 5-25-50 мкг/кг маси, левоміцетин – 25 мкг/кг маси тіла і ципробай – 25 мкг/кг відповідно. Спостереження за тваринами проводили протягом місяця. Одержані результати наведено в таблиці 2.

Всі лікарські препарати порівняно з контролем виявились достовірно ефективними ($p < 0,05$). Доведено статистично значущі переваги в терапевтичній ефективності декасану (50 мкг/кг) порівняно з левоміцетином (25 мкг/кг маси) ($p < 0,05$) і декасаном у дозах 5 мкг/кг, 25 мкг/кг маси ($p < 0,05$). Одночасно виявлені переваги декаметоксину в дозі 50 мкг/кг маси достовірно не відрізнялись від лікувальної дії ципробаю в дозі 25 мкг/кг маси ($p > 0,1$).

За час спостереження встановлено, що загибель тварин у контрольній групі наставала протягом перших трьох днів від початку інфікування, а в дослідних групах протягом тижня. Виявлено інтенсивне обсіменіння сальмонелами органів тварин контрольної групи. Мікробне обсіменіння внутрішніх органів тварин у всіх групах, де застосовували антимікробні препарати, виявилось в 2-10 разів нижче порівняно з контролем. Таким чи-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ном, при генералізованій сальмонельозній інфекції найкраща лікувальна дія доведена у декасану (50 мкг/кг) та ципробаю в дозі 25 мкг/кг маси на добу.

Таблиця 2

Порівняльна ефективність антибактерійних препаратів у тварин з генералізованою формою сальмонельозу

№ групи	Лікарський препарат	Доза, мкг/кг маси	Всього тварин	Сумарна тривалість життя тварин у групі	
				число діб	%
1	Декасан	5	20	58	41,4
2	Декасан	25	20	76	54,3
3	Декасан	50	20	122	87,1
4	Левоміцетин	25	20	76	54,3
5	Ципробай	25	20	112	88,0
6	Контроль	0,9 % NaCl	20	24	17,1

В окремій серії дослідів вивчали профілактичну дію декасану на моделі гастроінтестинальної форми сальмонельозу у тварин. Білим мишам масою 14-15 г препарати (декасан, левоміцетин) з профілактичною метою вводили в шлунок один раз в день протягом шести діб до зараження їх ентєротоксигенним штамом *S. enteritidis* 4 у дозі 10^7 мікробних тіл. Суспензію бактерій вводили в шлунок за допомогою інтрагастрального зонду. Спос-

тереження за піддослідними тваринами проводили протягом одного місяця. На підставі експерименту встановлено, що в контрольній групі, починаючи з першого дня протягом перших трьох діб від початку інфікування, наступила загибель 60 % тварин. У дослідних групах загибель тварин почалась пізніше – з початку другого тижня спостереження. Результати профілактичної ефективності декасану, левоміцетину представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Профілактична ефективність антибактерійних препаратів при експериментальній сальмонельозній інфекції

№ групи	Лікарський препарат	Доза, мкг/кг маси	Кількість тварин			Сумарна тривалість життя тварин	
			всього	вижило	загинуло	число діб	%
1	Декасан	1	20	4	16	140	35,0
2	Декасан	5	20	5	15	247	61,7
3	Декасан	25	13	7	6	187	71,9
4	Левоміцетин	1	10	2	8	68	34,0
5	Левоміцетин	5	9	2	7	106	56,1
6	Левоміцетин	25	8	3	5	110	62,2
7	Контроль	0,9 % NaCl	10	-	10	56	28,0

З наведених у таблиці 3 даних видно, що достовірної відмінності зниження ефективності профілактичного застосування декасану і левоміцетину в дозах відповідно 1 мкг/кг маси не виявлено ($p > 0,05$). Декасан у дозі 25 мкг/кг маси порівняно з левоміцетином (25 мкг/кг) володів вищим захисним ефектом. Одержані результати відрізнялись статистичною достовірністю ($p < 0,05$). Декасан у дозі 5 мкг/кг ваги виявився також ефективним, проте вірогідної різниці не встановлено

($p > 0,05$). Потрібно відзначити, що мікробне обсіменіння внутрішніх органів тварин у всіх групах з застосуванням протимікробних препаратів виявилось в 2-6 разів нижчим порівняно з контролем. Отже, декасан у дозі 25 мкг/кг маси володіє значною профілактичною дією.

Потрібно відзначити високу лікувальну ефективність декасану, яку ряд авторів довели спостереженнями в клінічній практиці. Так, використання декасану прискорювало очищення ран від

гнійно-некротичних мас та ліквідувало прояви запальної реакції. Тривалість гідратації ранового процесу скорочувалась з 8,4 до 5,7 доби порівняно з пацієнтами, рани яким промивали фурациліном, перекисом водню. Доведено наявність протизапальної дії декасану, механізм якої обумовлений пригніченням продукції серотоніну клітинами, антиексудативним і протинабряковим ефектом [6]. Очевидно, з цим пов'язано зменшення виділень у розкритій гнійній порожнині уже на першу-другу добу застосування препарату [7].

Успішно застосовували декасан для усунення явищ гострого холангіту шляхом інтрахоledoального введення препарату в процесі мініінвазивного ендоскопічного лікування холедохолітазу. Використання декасану зменшило у 2,7 разу ступінь бактерійного забруднення жовчі та прискорило терміни санації жовчних шляхів [8].

Висновки

1. На моделі гастроінтестинальної форми сальмонельозу у білих мишей доведено високу ефективність декасану ($p < 0,05$) у дозі 25 мкг/кг, левоміцетину (25 мкг/кг).

2. У тварин з генералізованою формою сальмонельозу лікування декасаном, левоміцетином, ципробаєм виявилось ліпшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

3. Декасан, що містить декаметоксин, у дозі 25 мкг/кг порівняно з левоміцетином (25 мкг/кг маси) дає кращий захисний ефект ($p < 0,05$).

Література

1. Навашин С.М., Фомина Н.П. Рациональная антибиотикотерапия (справочник). – 4 изд., переработ. и доп. – М.: Медицина 1982. – 496 с.

2. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій / Кол. авторів; за ред. Г.К. Палія. – Київ: Здоров'я, 1997. – 201 с.

3. Незгода І.І. Сучасні аспекти лікування сальмонельозної інфекції у дітей // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 45-47.

4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.А. Козлова. – Смоленск: Макмах, 2007. – 464 с.

5. Незгода І.І., Біктиміров В.В., Кириленко В.А. Хіміотерапевтична ефективність ципробаю при експериментальному сальмонельозі // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1997. – № 1-2. – С. 14-15.

6. Поляченко Ю.В. Экспериментально-клиническое обоснование целесообразности применения декаметоксина в комплексном лечении больных посттравматическим остеомиелитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1995. – 16 с.

7. Применение антисептика декасан при нагноительных процессах в мягких тканях / Фомин П.Д., Лиссов А.И., Козлов С.Н., Михальчишин С.А. // Ліки України. – Жовтень 2006. – С. 74-75.

8. Комплексне лікування гострого холангіту у хворих на холедохолітаз / Нечитайло М.Ю., Скумс А.В., Огородник П.В. та ін. // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11-12. – С. 31.

ANTIINFECTIOUS CHEMOTHERAPY OF SALMONELLOSIS

V.P. Maly, H.K. Paliy, D.V. Paliy, A.Yu. Volyansky

SUMMARY. At this work the results of medical, preventive action against infection of dekasan was shown laevomycetin, ciprobay in the body of white mice with oral input products. In the model of gastrointestinal form salmonellosis caused by Salmonella enteritidis 4, proved highly effective ($p < 0.05$) at doses of dekasan 25 mkg/kg, laevomycetin (25 mkg/kg). Animals with a generalized form of salmonellosis results of treatment using dekasan, laevomycetin, ciprobay were statistically significant to control ($p < 0.05$). It was established that the dekasan (25 mkg/kg weight compared with laevomycetin (25 mkg/kg weight) gave the best protective effect ($p < 0,05$).

Key words: salmonellosis, dekasan, laevomycetin, ciprobay, medical, prevention effectiveness.

Отримано 8.02.2010 р.