

УДК 616–001.4+616.022:615.28(447)

О.А. Назарчук¹, П.С. Русак², Р.М. Чернопищук¹, Т.В. Дениско¹, І.М. Вовк¹,
Д.І. Гребенюк¹, А.С. Скрипка¹, Н.П. Чернопищук¹

Особливості протимікробної дії препаратів полігексаніду до домінуючих збудників ранової інфекції в Україні: сучасні реалії

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.3(84):12-21; doi 10.15574/PS.2024.3(84).1221

For citation: Nazarchuk OA, Rusak PS, Chornopyshchuk RM, Denysko TV, Vovk IM, Grebeniuk DI et al. (2024). Properties of the antimicrobial activity of polyhexanide drugs against the dominant pathogens of wound infection in Ukraine: modern realities. Paediatric Surgery (Ukraine). 3(84): 12-21. doi: 10.15574/PS.2024.3(84).1221.

Лікування гострих і хронічних ран із критичною колонізацією рановими патогенами залишається серйозною проблемою, яка з кожним роком стає все більш загрозливою у зв'язку з глобальною проблемою антибіотикорезистентності.

Мета – вивчити антимікробну активність сучасного антисептика полігексаніду та антимікробних біоматеріалів на його основі щодо домінуючих збудників ранових інфекцій.

Матеріали та методи. Антимікробні властивості розчину полігексаніду вивчено на клінічних штаммах *S. aureus* із фенотипом MLS *E. coli*, XDR *K. pneumoniae*, XDR *P. aeruginosa*, XDR *A. baumannii* та контрольних штаммах *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 708603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC BAA-747 стандартними методами з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МЦК), розрахунком бактерицидного індексу активності антисептика (БЦ ІАА). Активність ранових покриттів, що містили полігексаметиленгуанідин-гідрохлорид (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуанід (ПГМГ), визначено методом дифузії в агар із реєстрацією та порівнянням зон затримки росту.

Результати. Найчутливішими до дії антисептика виявилися MLS-резистентні штами золотистого стафілококу: МІК і МЦК полігексаніду становили в середньому $22,69 \pm 4,6$ мкг/мл і $40,55 \pm 8,57$ мкг/мл, відповідно. Значення МІК для *S. aureus* було нижчим за таке для *E. coli* в 1,97 раза, для *K. pneumoniae* – в 1,78 раза, для *A. baumannii* – у 2,97 раза, для *P. aeruginosa* – у 3,9 раза. МЦК полігексаніду для клінічних штамів золотистого стафілококу мали найнижчі значення і достовірно відрізнялися від таких щодо *E. coli* у 2,21 раза, *K. pneumoniae* – в 1,99 раза, *A. baumannii* – у 3,4 раза, *P. aeruginosa* – у 4,52 раза. БЦ ІАА ПГМГ мали найвищі значення для клінічних штамів золотистого стафілококу (24,7), клебсієл (12,4) і кишкової палички (11,2). Ранові покриття з вмістом ПГМГ-ГХ і ПГМГ показали високі антимікробні властивості відносно референтного та клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*. Референтні і клінічні штами псевдомонад виявилися найменш чутливими до ранових покриттів із полігексанідом.

Висновки. Препарат ПГМГ для іригації ран і ПГМГ-вмісні пов'язки та ПГМГ-ГХ володіють високими протимікробними властивостями щодо найпоширеніших видів ранових патогенів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: антисептики, ранова інфекція, антибіотикорезистентні бактерії, полігексанід, біоактивні матеріали.

Properties of the antimicrobial activity of polyhexanide drugs against the dominant pathogens of wound infection in Ukraine: modern realities**O.A. Nazarchuk¹, P.S. Rusak², R.M. Chornopyschuk¹, T.V. Denysko¹, I.M. Vovk¹, D.I. Grebeniuk¹, A.S. Skrypka¹, N.P. Chornopyschuk¹**¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The treatment of acute and chronic wounds with critical colonization by wound pathogens remains a serious problem, which is becoming more and more threatening every year due to the global problem of antibiotic resistance.

Aim – to study the antimicrobial activity of modern antiseptic Polyhexanide and antimicrobial biomaterials based on it against most common pathogens of wound infections.

Materials and methods. Antimicrobial activity of polyhexanide solution were studied against MLS-resistant clinical isolates of *S. aureus*, MDR- strains of *E. coli*, clinical XDR-isolates of *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii* as well as referent strains *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 708603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC BAA-747. MIC and MBC of polyhexanide were detected by standard dilution method; bactericidal index of antiseptic activity (BC IAA) for 0.1% polyhexamethylen-biguanide solution for wound irrigation (PHMB) was calculated. The bioactivity of wound antimicrobial dressings with polyhexamethylenguanidyn-hydrochloridi (PHMB-HCl) and PHMB was determined by standard disk diffusion method; growth inhibition zones (GIZ) were measured and compared.

Results. MLS-resistant strains of *S. aureus* were the most susceptible to the action of the antiseptic: the MIC and MBC of PHMB were on average $22.69 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ and $40.55 \pm 8.57 \mu\text{g/ml}$, respectively. The MIC values against *S. aureus* was lower than those against *E. coli* by 1.97 times, against *K. pneumoniae* – by 1.78 times, against *A. baumannii* – by 2.97, against *P. aeruginosa* – 3.9 times. The MBC of PHMB against clinical strains of *S. aureus* had the lowest values and differed significantly from those against *E. coli* by 2.21 times, *K. pneumoniae* by 1.99 times, *A. baumannii* by 3.4 times, *P. aeruginosa* by 4.52 times. The bactericidal index of antiseptic activity (BC IAA) of PHMB had the highest values in relation to clinical strains of *S. aureus* (BC IAA=24.7), *K. pneumoniae* (BC IAA=12.4) and *E. coli* (BC IAA=11.2). Wound dressings PHMB-HCl and PHMB demonstrated high antimicrobial properties against reference and clinical strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*. Reference and clinical strains of *P. aeruginosa* were the least susceptible to PHMB-based wound dressings.

Conclusions. Polyhexanide antiseptic solution for wound irrigation and polyhexanide-containing dressings with PHMB and PHMB-HCl have the high antimicrobial properties in relation to the most common types of wound pathogens.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: antiseptics, wound infection, antibiotic-resistant bacteria, polyhexanide, bioactive materials.

Вступ

Інфекція є поширеним ускладненням перебігу ранового процесу. Лікування гострих і хронічних ран із критичною колонізацією рановими патогенами залишається серйозною проблемою, яка з кожним роком стає все більш загрозливою у зв'язку з глобальною проблемою антибіотикорезистентності [6,16,21,27]. Однією з причин дерегуляції процесу загоєння та утворення хронічних ран є інфекція, спричинена біоплівкоутворювальними збудниками, коли фармакологічні агенти та захисні сили організму не дістають цілі, і фаза запалення стає довготривалою [15,19]. Розроблення нових ефективних стратегій лікування ранових ускладнень залишається актуальною потребою сучасної медицини для скорочення термінів лікування, підвищення якості та тривалості життя пацієнтів і через величезні фінансові витрати на лікування інфекційних ускладнень [4,5,15,22]. Для прискореного загоєння ран велике значення має своєчасне застосування ефективних біоцидів, спроможних запобігати розмноженню мікроорганізмів у критично колонізованих ранах і по-

переджати розвиток інфекції [15]. На сьогодні дизайн і розробка біоматеріалів для лікування інфекційних ускладнень і прискорення загоєння ран є актуальною гострою потребою [10]. Сфера досліджень біомедичних матеріалів, остаточною метою яких є відновлення, збереження і/або поліпшення функцій тканин, пошкоджених патологічними станами і/або травмою, за останні кілька десятиліть значно прогресувало, а останніми роками особливо важливими є антимікробні властивості біоматеріалів [1,23]. Біоактивні ранові пов'язки з антимікробними властивостями виготовляють на основі біоматеріалів з інтегрованими біоцидами для досягнення антибактеріального контролю в рані [15,28]. Однією з найбільш перспективних біоцидів є група поверхнево активних антисептиків [9], антимікробна активність яких обумовлена необоротним пошкодженням мембрани, блокуванням негативних зарядів як на поверхні, так і всередині бактеріальної клітини [2,18].

Мета дослідження – вивчити антимікробну активність сучасного антисептика полігексаніду та

Original articles. General surgery

антимікробних біоматеріалів на його основі щодо домінуючих збудників ранових інфекцій.

Матеріали та методи дослідження

Антимікробні властивості полігексаніду та антимікробних біоматеріалів, що включають цей антисептик, проведено на клінічних штаммах мікроорганізмів, виділених від хворих із рановою інфекцією, які перебували на лікуванні в Центрі термічної травми та пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» у 2022–2023 рр. Виділення та ідентифікація збудників ранової інфекції здійснено в бактеріологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (ВНМУ ім. М.І. Пирогова) за загальноприйнятими методами. Дослідження проведено на 63 штаммах мікроорганізмів, які належали до видів *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*). Для дослідження відібрано клінічні ізоляти *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, які за результатами визначення антибіотикочутливості віднесено до екстрарезистентних (XDR) штамів, чутливі тільки до одного-двох антибіотиків (поліміксину і/або меропенему, поліміксину і/або тобраміцину). Клінічні штамми *S. aureus* демонстрували фенотип MLS (macrolide-lincosamide-streptogramine) резистентності; штамми *E. coli* зберігали чутливість до аміноглікозидів, карбапенемів і фторхінолонів.

Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до полігексаніду визначено за допомогою стандартного методу подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі відповідно до міжнародного стандарту ISO 20776-1:2019 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2019; <https://www.iso.org/standard/70464.html>). Дослідження здійснено в трьох повторах для кожного зі штамів для отримання валідних середніх результатів мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МЦК) полігексаніду щодо основних видів, що спричиняли ранову інфекцію.

Ефективність біоактивного перев'язувального матеріалу, що містить полігексанід, визначено методом дифузії в агар відповідно до рекомендованої EUCAST (версія 13.0) методики диско-дифузійного методу для визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів. Для проведення дослідження з матеріалу в асептичних умовах виготовлено диски діаметром 5 мм, які розташовували на поверхні поживного середовища, попередньо інокульованої

суспензією дослідного мікроорганізму в концентрації $0,5 \times 10^8$ бактерій в 1 мл у кількості 0,2 мл. Результат визначено за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів у міліметрах навколо диска після інкубації в термостаті ($36 \pm 1^\circ\text{C}$) протягом 20 ± 2 год.

Для порівняння біологічної активності ранових покриттів на клінічні штамми мікроорганізмів різних видів за критерій ефективності використано результат чутливості референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 708603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC VAA-747, отриманих із музею культур бактеріологічної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Полігексанід – (Polyhexamethylene biguanide) – полікатіонна гомополімерна макромолекула, що складається з повторюваних N-гексилтриїмідодикарбонових діамідних частин і використовується як дезінфектант та антисептик. Полігексанід структурно подібний з антимікробними пептидами (AMP), які є факторами неспецифічного імунітету і також мають будову полікатіонів, що містять позитивно заряджені амінокислоти, які зв'язуються з негативно зарядженими оболонками бактерій, зрештою викликаючи лізис клітин [10].

У роботі використано комерційні препарати полігексаніду вітчизняного та закордонного виробництва на основі полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) – розчин для іригації ран, що містить полігексанід 0,1%, бетаїн 0,1% та воду очищену (виробництво Німеччина); ранові покриття, що містили полігексаметиленгуанідин-гідрохлорид (ПГМГ-ГХ) (гель-пов'язка антисептична) (виробництво Україна) та антимікробна пов'язка на рану з вмістом ПГМГ (виробництво США).

Біологічну дію полігексаніду (біостатична/біоцидна) на різні види збудників ранової інфекції визначено на підставі співвідношення МЦК/МІК. Для визначення біологічної ефективності засобу для дезінфекції шкіри вираховано індекс активності антисептика (ІАА) – відношення концентрації діючої речовини офіційної лікарської форми антисептика до МЦК препарату (бактерицидний ІАА – БЦ ІАА) щодо певного виду бактерій [5].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою стандартних пакетів програми «Microsoft Excel 2021». Усі вибірки проаналізовано на нормальність розподілу, вираховано основні показники: середнє значення (M), середню арифметичну похибку (m), середню похибку (t), достовірність різниці значень (p). Для порівняння груп даних визначено критерії FTEST, TTEST, відкориго-

Таблиця

Біологічна активність полігексаніду щодо антибіотикорезистентних збудників ранової інфекції

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів (n)	Концентрація полігексаніду (M±m, мкг/мл)		Показник біологічної дії (МЦК/МІК)	БЦ ІАА
		МІК	МЦК		
<i>S. aureus</i>	10	22,69±4,6 ^{2,3,4,5}	40,55±8,57 ^{2,3,4,5}	1,81	24,7
<i>E. coli</i>	8	44,74±8,63 ^{1,4}	89,49±17,25 ^{1,4,5}	2,00	11,2
<i>K. pneumoniae</i>	18	40,39±5,91 ^{1,4,5}	80,79±11,83 ^{1,4,5}	2,00	12,4
<i>P. aeruginosa</i>	21	87,36±14,74 ^{1,2,3}	183,24±29,17 ^{1,2,3}	2,36	5,6
<i>A. baumannii</i>	16	67,47±7,51 ^{1,2,3}	137,78±16,28 ^{1,2,3}	2,05	7,3

Примітка: достовірність порівняно з відповідним значенням для *S. aureus* (1); *E. coli* (2); *K. pneumoniae* (3); *P. aeruginosa* (4); *A. baumannii* (5); значення показника р наведено в тексті.

вано рівень значущості (р) за поправкою Бонферроні відповідно до кількості груп порівняння. Критичний рівень статистичної достовірності (р) дорівнював ≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення антимікробної активності полігексаніду демонстрували бактерицидну дію антисептика в концентраціях від 0,004% до 0,018%, що були в 5,6–25 разів нижчими за концентрацію детергенту в засобі для іригації ран (табл.).

Найбільш чутливими до дії антисептика виявилися MLS-резистентні штами золотистого стафілококу: МІК і МЦК полігексаніду становили в середньому 22,69±4,6 мкг/мл і 40,55±8,57 мкг/мл, відповідно. Середнє значення МІК для клінічних штамів *S. aureus* було нижчим за таке для *E. coli* в 1,97 раза (р<0,05), для *K. pneumoniae* – в 1,78 раза (р<0,05), для *A. baumannii* – у 2,97 (р<0,001), для *P. aeruginosa* – у 3,9 раза (р<0,001). Аналогічно, МЦК полігексаніду для MLS-резистентних штамів золотистого стафілококу мали найнижчі значення і достовірно відрізнялися від таких щодо *E. coli* у 2,21 раза (р<0,05), *K. pneumoniae* – в 1,99 раза (р<0,01), *A. baumannii* – у 3,4 раза (р<0,001), *P. aeruginosa* – у 4,52 раза (р<0,001). Нами не виявлено достовірної різниці дії полігексаніду на XDR-штами *K. pneumoniae* та клінічні штами *E. coli*: МІК і МЦК полігексаніду для цих видів ранових патогенів становили 40,39±5,91 мкг/мл і 80,79±11,83 мкг/мл, 44,74±8,63 мкг/мл і 89,49±17,25 мкг/мл, відповідно (р>0,1). Встановлено, що чутливість ентеробактерій до полігексаніду перевищувала чутливість найбільш стійких до дії антимікробних сполук неферментуючих бактерій видів *P. aeruginosa* і *A. baumannii*. Так, МІК полігексаніду щодо *E. coli* була в 1,51 раза нижчою за відповідний результат щодо *A. baumannii* (р=0,05) та в 1,95 раза щодо *P. aeruginosa* (р<0,05). Клінічні ізоляти *K. pneumoniae* стримували свій розвиток за мінімальної концентрації полігексаніду, ниж-

чої в 1,67 раза за відповідні показники щодо *A. baumannii* (р<0,01) та у 2,16 раза щодо *P. aeruginosa* (р<0,01). Подібна тенденція також була виявлена під час аналізу результатів мінімальних згубних концентрацій: порівняно з *A. baumannii* і *P. aeruginosa* ранові патогени виду *E. coli* гинули за концентрації в 1,54 раза (р<0,05) і в 2,05 раза (р<0,01) нижче, відповідно. Мінімальні бактерицидні концентрації полігексаніду для ранових патогенів видів *A. baumannii* і *P. aeruginosa* перевищували відповідний показник для клебсієл в 1,71 раза (р<0,01) і в 2,27 раза (р<0,01), відповідно. За результатами визначення біологічної активності полігексаніду щодо XDR-резистентних *P. aeruginosa* і *A. baumannii* достовірної відмінності в чутливості ранових патогенів не виявлено, хоча клінічні штами ацінетобактерій мали дещо вищу чутливість до препарату. Так, МІК і МЦК полігексаніду для *A. baumannii* і *P. aeruginosa* були враховані на рівні 67,47±7,51 мкг/мл і 137,78±16,28 мкг/мл, а також 87,36±14,74 мкг/мл і 183,24±29,17 мкг/мл, відповідно. Таким чином, ранжування чутливості антибіотикорезистентних штамів ранових патогенів до полігексаніду буде виглядати таким чином (від найбільш до найменш чутливого виду/видів): *S. aureus* > *K. pneumoniae*, *E. coli* > *A. baumannii*, *P. aeruginosa*.

Слід зазначити, що отримані значення МІК і МЦК були вищими за значення, отримані та опубліковані іншими дослідниками [8,10,12,13,17]. Це може бути пов'язано з тим, що для дослідження були відібрані клінічні ізоляти з певним фенотипом резистентності до антибіотиків, наявність якого дає змогу запідозрити останні як госпітальні штами, що підлягають постійній селекції в умовах застосування антимікробних препаратів, у тому числі антисептиків та дезінфектантів. Подібні відмінності з наявними даними в чутливості клінічних ізолятів співвідносяться з результатами аналізу Jean-Yves Maillard і співавт. щодо чутливості сучасних клінічних штамів ранових патогенів до біоцидів [18].

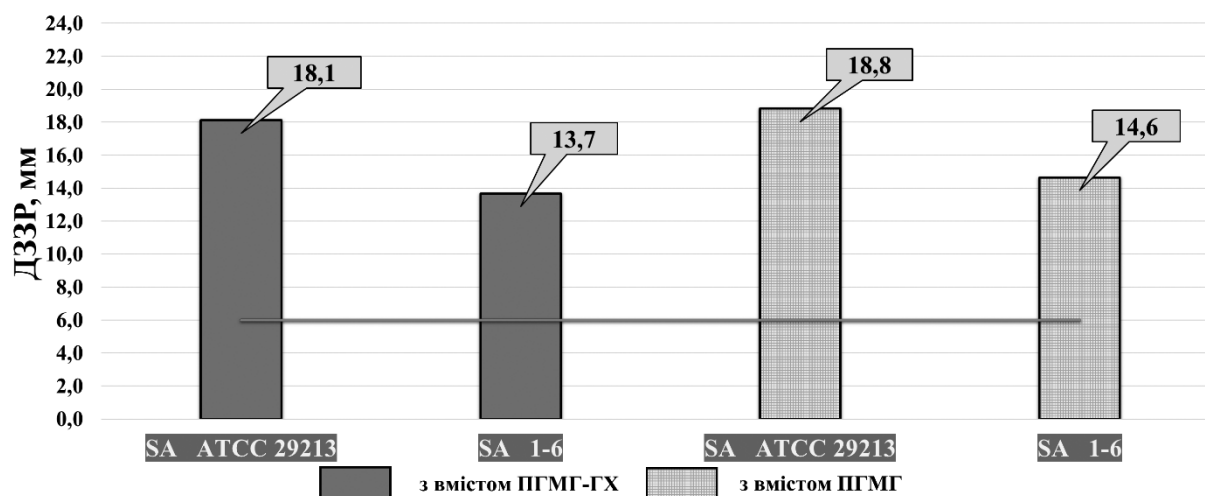


Рис. 1. Антимікробна дія ранових покриттів із вмістом полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) на референтні та клінічні штами *S. aureus* (SA); ДЗЗР – діаметр зони затримки росту

Показник ефективності біологічної дії (співвідношення МЦК/МІК) дає змогу оцінити будь-який антисептичний засіб як бактеріостатичний (санатор) або бактеріоцидний (біоцид). Щодо всіх видів ранових патогенів, які ми досліджували, цей показник виявився <4 (табл.), що вказує на те, що антимікробний препарат полігексаніду ПГМГ є бактерицидним [3,14]. З урахуванням встановленої бактерицидної дії антисептика полігексаніду ІАА розчину для іригації ран ПГМГ розраховано щодо МЦК біологічно-активного компонента для основних видів ранових патогенів (табл.). Бактерицидні індекси активності (БЦ ІАА) ПГМГ мали найвищі значення для клінічних штамів золотистого стафілококу (БЦ ІАА=24,7), клебсієл (БЦ ІАА=12,4) і кишкової палички (БЦ ІАА=11,2). Індеси бактерицидної активності лікарської форми полігексаніду для псевдомонад та акінетобактерій становили 7,3 і 5,5, відповідно. Високі індекси бактерицидної активності дають змогу ефективно знищувати госпітальні ізоляти при іригації рани, ефективно контролювати та зменшувати колонізацію небезпечними патогенами ранової поверхні в процесі систематичного застосування препарату.

Наступним етапом дослідження було вивчення антимікробної активності ранових покриттів на основі ПГМГ-ГХ і ПГМГ щодо референтних і клінічних штамів мікроорганізмів методом дифузії в агар для порівняння ефективності їхньої протимікробної дії та прогнозування здатності контролювати розвиток процесу колонізації ранової поверхні.

Ранові покриття з вмістом ПГМГ-ГХ і ПГМГ показували високі антимікробні властивості щодо референтних і клінічних штамів золотистого стафілококу (рис. 1).

Нами не виявлено достовірної різниці дії ранових покриттів із полігексанідом різних виробників на референтний штам *S. aureus* ATCC 25923, про що свідчили діаметри зон затримки росту (ДЗЗР) навколо дисків, виготовлених з антимікробних матеріалів: $18,8 \pm 0,22$ мм і $18,1 \pm 0,28$ мм для пов'язок з ПГМГ і ПГМГ-ГХ, відповідно ($p > 0,05$). Звертає увагу, що MLS-резистентні клінічні штами *S. aureus* виявилися менш чутливими до біоциду в складі ранових покриттів порівняно з референтним штамом ($p < 0,001$). Визначені середні розміри зон затримки росту становили $13,7 \pm 0,15$ мм і $14,6 \pm 0,25$ мм навколо дисків із матеріалами з вмістом ПГМГ-ГХ і ПГМГ, відповідно. Отже, антистафілококова активність пов'язок з ПГМГ перевищувала дію засобів із ПГМГ-ГХ в 1,07 раза ($p = 0,001$).

За отриманими нами результатами визначено високу біологічну активність антимікробних покриттів із полігексанідом на референтний штам *E. coli* ATCC 25922 і клінічні ізоляти, виділені з ранової поверхні (рис. 2). Згідно зі встановленими розмірами зон затримки росту, більш активним щодо референтного штаму *E. coli* ATCC 25922 виявились матеріали з ПГМГ-ГХ: діаметр зони для цього біоматеріалу становив у середньому $18,7 \pm 0,11$ мм, що в 1,08 раза перевищувало середній ДЗЗР навколо зразка з вмістом ПГМГ, – $17,3 \pm 0,49$ мм ($p < 0,001$).

Однак достовірних відмінностей у пригніченні росту клінічних штамів кишкової палички активним компонентом обох біоматеріалів не виявлено – середні значення діаметрів зон затримки росту навколо зразків із вмістом ПГМГ-ГХ і ПГМГ становили $13,8 \pm 0,38$ мм і $14,0 \pm 0,45$ мм, відповідно ($p > 0,1$). Отримані результати дії біоматеріалів на клінічні штами

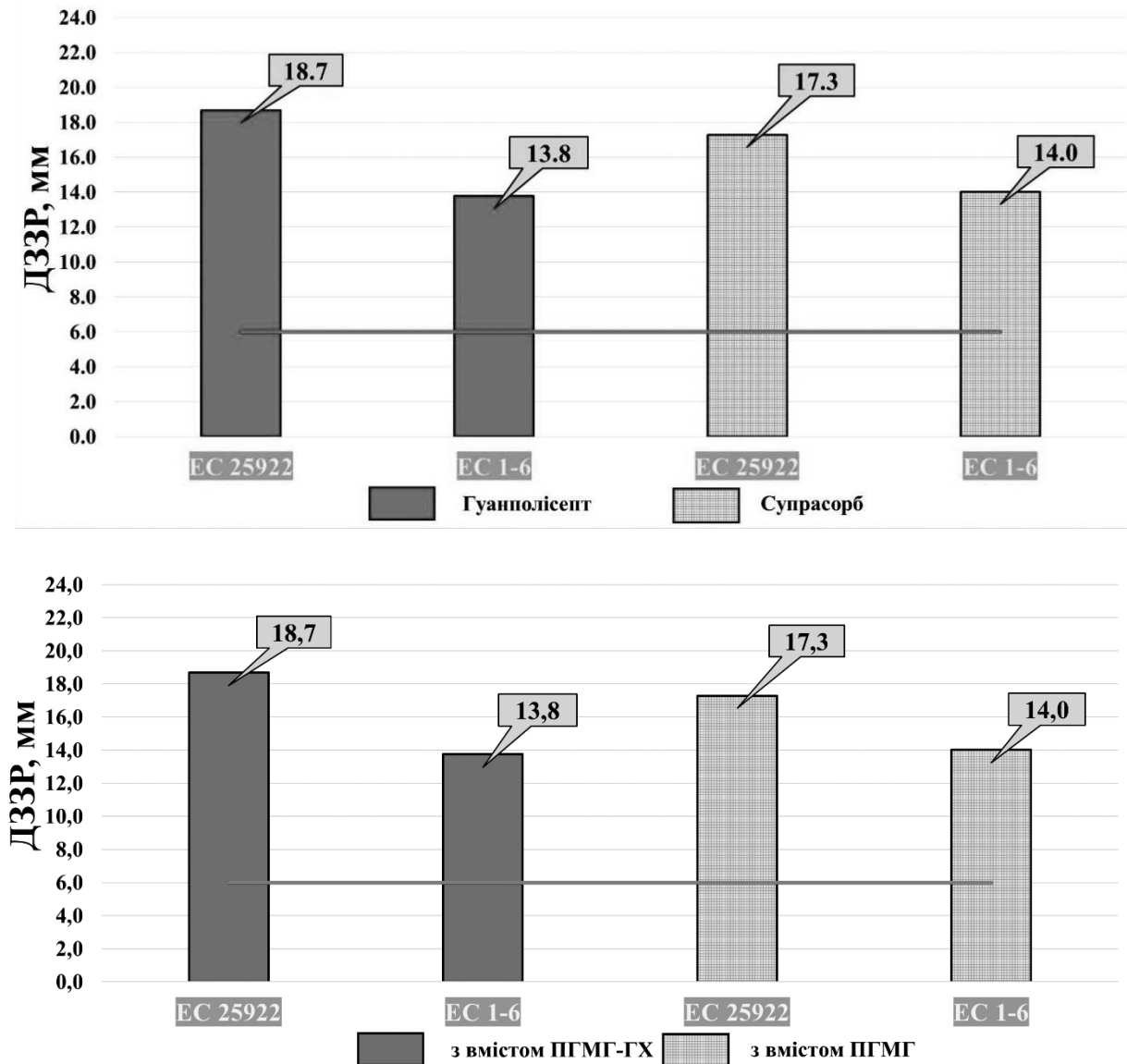


Рис. 2. Антимікробна дія ранових покриттів із вмістом полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) на референтні та клінічні штами *E. coli* (EC); ДЗЗР – діаметр зони затримки росту

E. coli були нижчими за значення для референтного штаму в 1,4 раза і в 1,24 раза для зразків пов'язок з ПГМГ-ГХ і ПГМГ, відповідно ($p < 0,001$).

Ефективність протимікробного ранового покриття. Що містили ПГМГ перевищувала активність біоматеріалу з вмістом ПГМГ-ГХ у вивченні біологічної дії матеріалів на референтні і клінічні XDR-штами клебсіел (рис. 3). Середні значення ДЗЗР *K. pneumoniae* ATCC 708603 і шести ранових патогенів цього виду навколо диска матеріалу із вмістом ПГМГ становили $17,7 \pm 0,55$ мм і $12,8 \pm 0,37$ мм, відповідно. Для пов'язок з ПГМГ-ГХ відповідні дані були визначені на рівні $15,7 \pm 0,03$ мм і $11,8 \pm 0,42$ мм та статистично значуще відрізнялися на користь засобів з ПГМГ в 1,13 раза і в 1,08 раза для референтних і клінічних штамів, відповідно ($p < 0,001$). Порівняно з даними

для клінічних штамів золотистого стафілококу та кишкової палички ранові патогени виду *K. pneumoniae* мали більш виражену стійкість до статичного ефекту полігексаніду в складі ранових покриттів: кратність різниці розміру зон затримки росту навколо дисків антимікробних матеріалів із вмістом ПГМГ і ПГМГ-ГХ між референтним і клінічними штамми *K. pneumoniae* становила 1,38 і 1,33 раза, відповідно ($p < 0,001$).

Референтні і клінічні штами псевдомонад виявилися найменш чутливими до ранових покриттів із полігексанідом ПГМГ і ПГМГ-ГХ серед інших видів досліджених мікроорганізмів (рис. 4). ДЗЗР референтного штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 навколо дисків, виготовлених з антимікробних матеріалів, становили 10,4 мм. За отриманими результатами, ви-

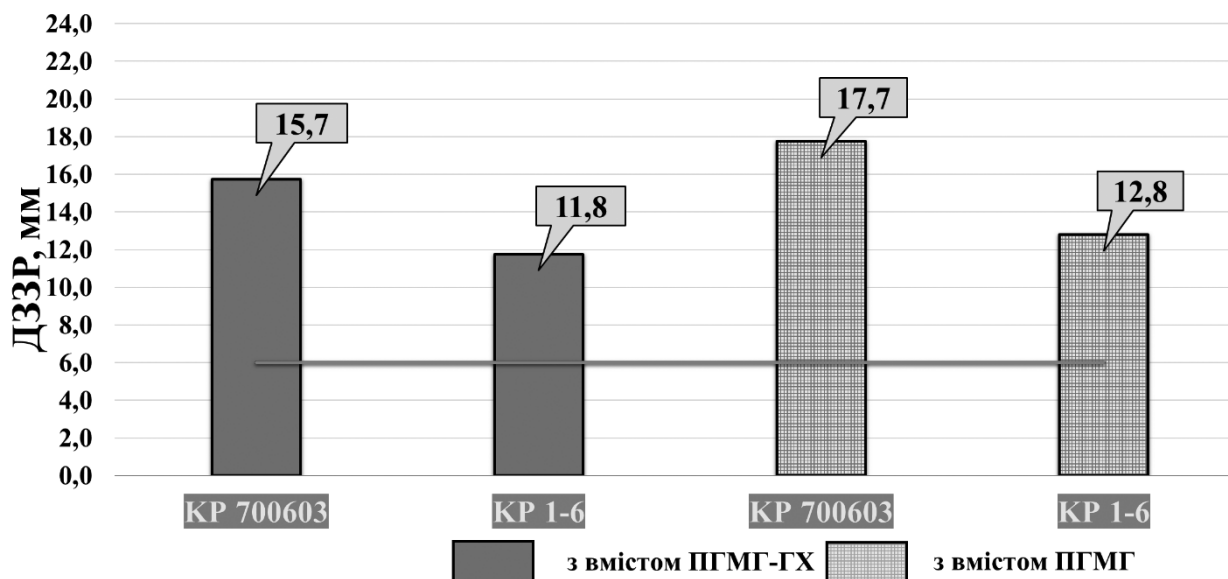


Рис. 3. Антимікробна дія ранових покриттів із вмістом полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) на референтні та клінічні штами *K. pneumoniae* (КР); ДЗЗР – діаметр зони затримки росту

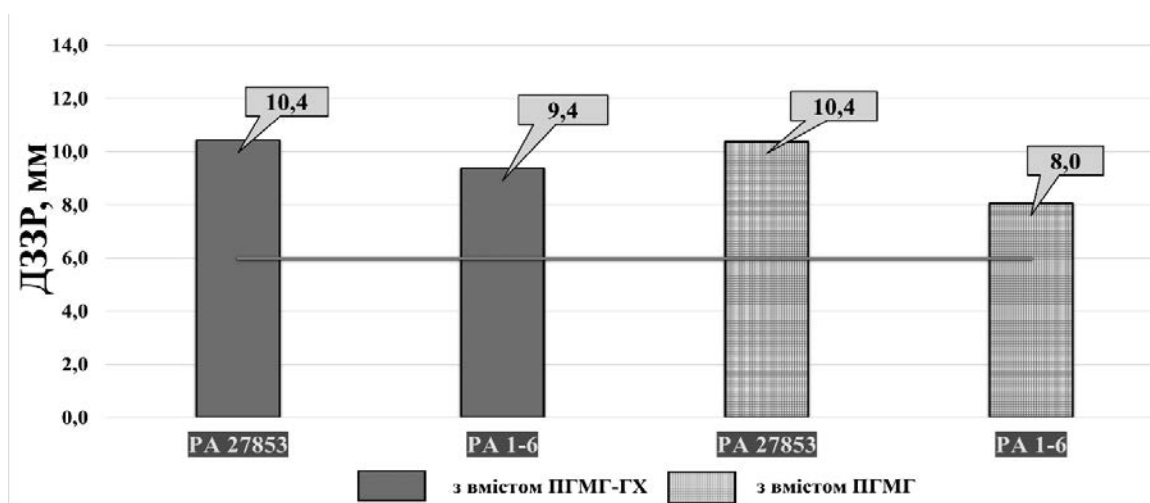


Рис. 4. Антимікробна дія ранових покриттів із вмістом полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) на референтні та клінічні штами *P. aeruginosa* (РА); ДЗЗР – діаметр зони затримки росту

значення чутливості клінічних XDR-штамів псевдомонад антимікробний матеріал з вмістом ПГМГ-ГХ перевищував дію матеріалів з ПГМГ в 1,18 раза ($p < 0,05$), про що свідчили середні розміри зон затримки росту $9,4 \pm 0,5$ мм і $8,0 \pm 0,24$ мм, відповідно. Слід зазначити, що не встановлено достовірної різниці біологічної активності пов'язок із вмістом ПГМГ-ГХ між референтним і клінічними штамами псевдомонад ($p > 0,1$), однак засіб з ПГМГ виявляв статистично достовірно нижчу ефективність щодо клінічних штамів *P. aeruginosa* в 1,3 раза ($p < 0,001$).

Результати визначення чутливості референтних і клінічних штамів ацетобактерій (рис. 5) наочно демонструють переваги засобів з вмістом ПГМГ порівняно з матеріалами на основі ПГМГ-ГХ. Рефе-

рентний штам *A. baumannii* ATCC BAA-747 не розмножувався навколо зразка із ПГМГ у зоні діаметром $16,8 \pm 0,04$ мм, що в 1,23 раза перевищувало ДЗЗР навколо дисків пов'язок з вмістом ПГМГ-ГХ, який становив у середньому $13,7 \pm 0,03$ мм ($p < 0,001$). Статична дія засобів з ПГМГ і ПГМГ-ГХ на клінічні XDR-штами *A. baumannii* спостерігалася в зоні середнього діаметра $11,6 \pm 0,48$ мм і $10,1 \pm 0,19$ мм, відповідно. Антимікробна дія засобів з ПГМГ щодо ранових ацетобактерій достовірно перевищувала ефективність пов'язок з ПГМГ-ГХ в 1,09 раза ($p < 0,05$). На підставі отриманих результатів встановлено зменшення чутливості клінічних штамів *A. baumannii* до засобів з ПГМГ в 1,49 раза ($p < 0,001$) і в 1,36 раза до матеріалів з ПГМГ-ГХ.

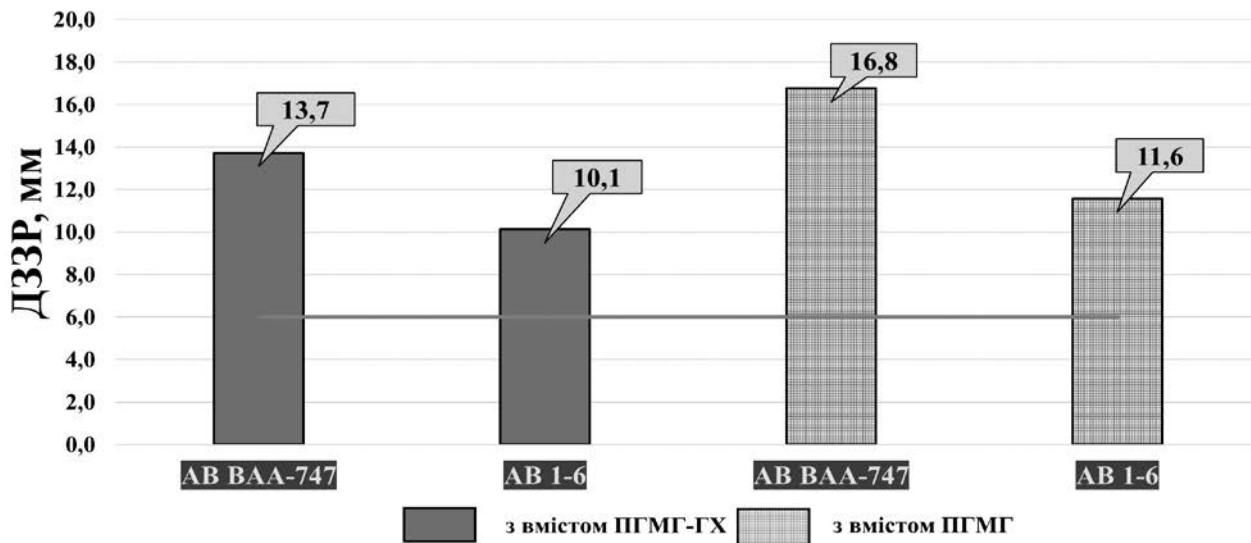


Рис. 5. Антимікробна дія ранових покриттів із вмістом полігексаметиленгуанідин-гідрохлориду (ПГМГ-ГХ) і полігексаметилен-бігуаніду (ПГМГ) на референтні та клінічні штами *A. baumannii* (AB); ДЗЗР – діаметр зони затримки росту

З аналізу видових особливостей чутливості мікроорганізмів до ПГМГ-ГХ встановлено, що як референтні, так і клінічні штами видів *E. coli* і *S. aureus* демонстрували вищу чутливість до дії препарату, ніж інші види збудників ранової інфекції. Найменш чутливими до антимікробного впливу ПГМГ-ГХ виявилися бактерії видів *A. baumannii* і *P. aeruginosa*, тоді як дослідні штами *K. pneumoniae* займали проміжну позицію в ранжуванні чутливості ранових патогенів. Статистичним методом порівняння доведено достовірність відмінностей у чутливості *S. aureus* і *E. coli* до ПГМГ-ГХ порівняно з *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ($p < 0.001$). Клінічні і референтні штами *K. pneumoniae* були достовірно більш чутливими до ПГМГ-ГХ в складі пов'язок, ніж *A. baumannii* і *P. aeruginosa* ($p < 0.001$).

ПГМГ у складі перев'язувальних матеріалів найбільш ефективно діяв на референтні та клінічні MLS-резистентні штами *S. aureus*, для яких встановлено статистично достовірну різницю отриманих результатів порівняно з відповідними даними чутливості референтного штаму *E. coli*, клінічних і референтних штамів видів *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ($p < 0,001$). Статистично значущих відмінностей результатів чутливості референтних штамів *K. pneumoniae* ATCC 708603 і *E. coli* ATCC 25922 до ПГМГ у складі перев'язувальних засобів не встановлено, однак клінічні штами клебсієл були в 1,09 раза стійкішими до дії біоматеріалу за штами *E. coli*, виділені з ран ($p < 0,05$). Чутливість клінічних штамів кишкової палички до пов'язок з вмістом ПГМГ перевищувала чутливість *A. baumannii* і *P. aeruginosa* в 1,21 раза і в 1,75 раза, відповідно ($p < 0.001$). Найбільш стійкими

до полігексаніду в складі антимікробного біоматеріалу виявилися референтні та клінічні штами *P. aeruginosa*, які пригнічували власний ріст, у зонах в 1,4–1,7 раза менші за зони затримки росту *K. pneumoniae* і *A. baumannii* ($p < 0.001$).

Отримані нами результати свідчать про високу антимікробну активність ранових покриттів, які містять полігексанід, щодо антибіотикорезистентних збудників ранової інфекції. Найменшу ефективність лікувальних форм антисептика визначено щодо неферментуючих бактерій, зокрема, виду *P. aeruginosa*, який відомий високою природною стійкістю до поверхневоактивних препаратів [20,26]. Ефективність застосування полігексаніду в складі біоматеріалів також підтверджено результатами досліджень колег з інших країн. Так, E. Stuermer зі співавт. у дослідженні *in vitro* зазначили, що пов'язка з полігексанідом (ПГМГ) є найактивнішою проти біоплівки *P. aeruginosa* порівняно з іншими антимікробними композиціями пов'язок для ран [29], а T. Eberlein зі співавт. порівняли ефективність пов'язок, що містять РНМВ, та пов'язок зі сріблом у пацієнтів із критично колонізованими чи локально інфікованими ранами і виявили, що пов'язка із ПГМГ значно швидше зменшує бактеріальне навантаження в рані [7]. А. Worsley зі співавт. розробили нановолокнисті полігексанідвмісні мембрани, які показують чудову антимікробну активність і можуть бути перспективними для розроблення майбутніх антимікробних ранових пов'язок [30]. S. Ramasamy зі співавт. розробили антимікробний біоматеріал на основі колагенового каркасу (scaffold), що містить полігексанід. Тест на дифузію

Original articles. General surgery

в агарі та дослідження бактеріальної адгезії продемонстрували його ефективність проти як грампозитивних, так і грамнегативних штамів [24]. J. Jin та співавт. також розробили антимікробні ранові покриття, що містять полігексанід. Загоєння ран і запобігання інфекції оцінили за допомогою моделі дефекту шкіри в щурів і виявили належну антибактеріальну активність [11].

За отриманими нами результатами, розчин полігексаніду для іригації ран має вагомі переваги в боротьбі з антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів завдяки високій бактерицидній активності. M.G. Rippon зі співавт. зазначають, що будь-яке антимікробне лікування має бути ефективним, але не спричиняти подальшого розвитку резистентності. Вони наголошують, що деякі антисептики належать до цієї категорії, і зокрема полігексанід, який має певні характеристики, які роблять його ідеальним рішенням проблеми в боротьбі з антибіотикорезистентними збудниками, особливо в лікуванні ран [25].

Висновки

Препарати полігексаніду проявляють високу біологічну активність щодо антибіотикорезистентних ранових патогенів видів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* і *P. aeruginosa*. Найбільш чутливими до полігексаніду є MLS-резистентні штами золотистого стафілококу.

Високі бактерицидні індекси активності 0,1% ПГМГ прогноують високу ефективність робочого розчину полігексаніду у знищенні мікроорганізмів у рані незалежно від виду колонізуючих патогенів та їхньої антибіотикочутливості.

Результати дослідження свідчать, що пов'язки з вмістом ПГМГ і ПГМГ-ГХ володіють високими протимікробними властивостями щодо найпоширеніших видів ранових патогенів. Найбільш чутливими до пов'язок із вмістом ПГМГ-ГХ є клінічні штами *E. coli* та *S. aureus*, а до засобів із ПГМГ – *S. aureus*, *E. coli* та *K. pneumoniae*.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі планується вивчити вплив полігексаніду і біоматеріалів, які містять цей антисептик, на процеси плівкоутворення рановими патогенами з множинною резистентністю до антибіотиків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aramwit P. (2016). Introduction to biomaterials for wound healing. *Wound Healing Biomaterials*. 2: 3–38. <https://doi.org/10.1016/b978-1-78242-456-7.00001-5>.

2. Babalska ZŁ, Korbecka-Paczkowska M, Karpiński TM. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals*. 14(12): 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>.
3. Betchen M, Giovinco HM, Curry M, Luu J, Framow H, Carabetta VJ, Nahra R. (2022). Evaluating the Effectiveness of Hospital Antiseptics on Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Understanding the Relationship between Microbicide and Antibiotic Resistance. *Antibiotics*. 11(5): 614. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050614>.
4. Boateng J, Catanzano O. (2015). Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing — A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 104(11): 3653–3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>.
5. Denysko TV, Nazarchuk OA, Gruzevskiy O, Bahniuk NÀ, Dmytriiev DV, Chornopyschuk RM, Bebyk VV. (2022). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical *Acinetobacter baumannii* strains isolated from combat wounds. *Frontiers in microbiology*. 13: 932467. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.932467>.
6. Dissemmond J, Gerber V, Lobmann R, Kramer A, Mastronicola D, Senneville E et al. (2020). Therapeutic index for local infections score (TILI): a new diagnostic tool. *Journal of wound care*. 9(12): 720–726. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.12.720>.
7. Eberlein T, Haemmerle G, Signer MR, Gruber Moesenbacher U, Traber J et al. (2012). Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds. *Journal of wound care*, 21(1): 12, 14–6, 18–20.
8. Fabry WH, Kock HJ, Vahlensieck W. (2014). Activity of the antiseptic polyhexanide against gram-negative bacteria. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*. 20(2): 138–143. <https://doi.org/10.1089/mdr.2013.0113>.
9. Falk NA. (2019). Surfactants as Antimicrobials: A Brief Overview of Microbial Interfacial Chemistry and Surfactant Antimicrobial Activity. *Journal of Surfactants and Detergents*. 22(5). <https://doi.org/10.1002/jsde.12293>.
10. Guiomar AJ, Urbano AM. (2022). Polyhexanide-Releasing Membranes for Antimicrobial Wound Dressings: A Critical Review. *Membranes*. 12(12): 1281. <https://doi.org/10.3390/membranes12121281>.
11. Jin J, Chen ZL, Xiang Y, Tang T, Zhou H, Hong XD et al. (2020). Development of a PHMB hydrogel-modified wound scaffold dressing with antibacterial activity. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 28(4): 480–492. <https://doi.org/10.1111/wrr.12813>.
12. Koburger T, Hübner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. (2010). Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 65(8): 1712–1719. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq212>.
13. Krasowski G, Junka A, Paleczny J, Czajkowska J, Makomaska-Szaroszyk E, Chodaczek G et al. (2021). In Vitro Evaluation of Polyhexanide, Octenidine and NaClO/HClO-Based Antiseptics against Biofilm Formed by Wound Pathogens. *Membranes*. 11(1): 62. <https://doi.org/10.3390/membranes11010062>.
14. Levison ME. (2004). Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infectious disease clinics of North America*. 18(3): 451–vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.04.012>.
15. Liang Y, Liang Y, Zhang H, Guo B. (2022). Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 17(3): 353–384. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2022.01.001>.
16. Ljungquist O, Nazarchuk, O, Kahlmeter G, Andrews V, Koiathan T, Wasserstrom L et al. (2023). Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine,

2022. *Lancet Infectious Diseases* 23(7): 784–786. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00291-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00291-8).
17. López-Rojas R, Fernández-Cuenca F, Serrano-Rocha L, Pascual Á. (2017). In vitro activity of a polyhexanide – betaine solution against high-risk clones of multidrug-resistant nosocomial pathogens. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 35(1): 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.008>.
 18. Maillard JY, Kampf G, Cooper R. (2021). Antimicrobial stewardship of antiseptics that are pertinent to wounds: the need for a united approach. *JAC-antimicrobial resistance*. 3(1): dlab027. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab027>.
 19. Mandla S, Davenport Huyer L, Radisic M. (2018). Review: Multimodal bioactive material approaches for wound healing. *APL bioengineering*. 2(2): 021503. <https://doi.org/10.1063/1.5026773>.
 20. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 7: 39. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>.
 21. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Nazarchuk HH, Zaletskiy BV. (2018). Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 71(9): 1784–1792.
 22. Norouzi M, Boroujeni SM, Omidvarkordshouli N, Soleimani M. (2015). Advances in skin regeneration: application of electrospun scaffolds. *Advanced healthcare materials*. 4(8): 1114–1133. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500001>.
 23. Nour S, Baheiraei N, Imani R, Khodaei M, Alizadeh A, Rabiee N, Moazzeni SM. (2019). A review of accelerated wound healing approaches: biomaterial- assisted tissue remodeling. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 30(10): 120. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6319-6>.
 24. Ramasamy S, Muthusamy S, Nagarajan S, Nath AV, Savarimuthu JS et al. (2022). Fabrication of collagen with polyhexamethylene biguanide: A potential scaffold for infected wounds. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 110(3): 535–546. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34933>.
 25. Rippon MG, Rogers AA, Ousey K. (2023). Polyhexamethylene biguanide and its antimicrobial role in wound healing: a narrative review. *Journal of wound care*. 32(1): 5–20. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.1.5>.
 26. Sathe N, Beech P, Croft L, Suphioglu C, Kapat A, Athan E. (2023). *Pseudomonas aeruginosa*: Infections and novel approaches to treatment «Knowing the enemy» the threat of *Pseudomonas aeruginosa* and exploring novel approaches to treatment. *Infectious Medicine*. 2(3). <https://doi.org/10.1016/j.imj.2023.05.003>.
 27. Shaprynsky V, Nazarchuk O, Faustova M, Mitiuk B, Dmytriiev D, Dobrovanov O et al. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. *Lekarsky Obzor*. 69(7–8): 257–260.
 28. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 127: 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.022>.
 29. Stuermer EK, Plattfaut I, Dietrich M, Brill F, Kampe A, Wiencke V et al. (2021). In vitro Activity of Antimicrobial Wound Dressings on *P. aeruginosa* Wound Biofilm. *Frontiers in microbiology*. 12: 664030. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664030>.
 30. Worsley A, Vassileva K, Tsui J, Song W, Good L. (2019). Polyhexamethylene Biguanide: Polyurethane Blend Nanofibrous Membranes for Wound Infection Control. *Polymers*. 11(5): 915. <https://doi.org/10.3390/polym11050915>.

Відомості про авторів:

Назарчук Олександр Адамович – д.мед.н., доц., проф. каф. мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>.

Русак Петро Степанович – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0816>.

Чорнопищук Роман Миколайович – д.мед.н., доц. каф. загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-5422-7495>.

Дениско Тетяна Валеріївна – аспірант каф. мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-2188-2001>.

Вовк Ірина Миколаївна – к.мед.н., доц., доц. каф. мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-8343-0724>.

Гребенюк Дмитро Ігорович – к.мед.н., доц., доц. каф. ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-6760-7494>.

Скрипка Артур Сергійович – аспірант каф. мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0006-9875-6309>.

Чорнопищук Наталія Петрівна – к.мед.н. асистент каф. педіатрії № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-3742-8230>.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2024 р., прийнята до друку 09.09.2024 р.