

УДК 617.713:615.28:576.8.097.29

## Вивчення антимікробної активності сучасних антисептиків та їх токсичного впливу на епітелій рогівки

О. А. Назарчук, канд. мед. наук; І. Л. Черешнюк, канд. мед. наук; Г. Г. Назарчук, канд. мед. наук;  
Д. В. Палій, канд. мед. наук

Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова;  
Вінниця(Україна)

E-mail: shepelyuk.g.g@gmail.com

**Актуальність.** Незважаючи на поширення антибіотикорезистентності серед збудників інфекційних процесів, антисептики не втрачають своєї ефективності. Актуальним залишається розширення знань щодо впливу антисептиків на макроорганізм.

**Мета** – вивчення антимікробної ефективності сучасних антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук декаметоксину (офтальмодек, ОД) і мірамістину (окомістин, ОМ), які використовуються в офтальмологічній практиці, їх впливу на фрагментацію ДНК та клітинний цикл переднього епітелію рогівки (ПЕР) у щурів.

**Матеріал і методи.** Виконано порівняльне мікробіологічне дослідження антимікробної ефективності ОД і ОМ (методом послідовних двократних серійних розведень) та цитометричне вивчення їх впливу на процеси апоптозу та проліферації клітин ПЕР (методом проточної цитометрії в експерименті).

**Результати.** Доведено перевагу антимікробної ефективності ОД над ОМ щодо широкого спектру збудників ( $p < 0,001$ ). Згідно результатів цитометричного дослідження різниці між показниками клітинного циклу ПЕР на тлі застосування ОД та інтактного епітелію не виявлено ( $p > 0,05$ ). ОМ спричинив пригнічення синтезу ДНК в клітинах ПЕР (в 1,4 рази,  $p < 0,05$ ), зменшення відсотку клітин у фазі G2+M (в 1,4 рази,  $p < 0,05$ ) та індексу проліферації (в 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), зростання рівня фрагментації нуклеарної ДНК (в 1,5 рази,  $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними клітинами.

**Висновки.** Офтальмодек володіє високими протимікробними властивостями щодо широкого спектру збудників інфекційних процесів, не чинить цитотоксичної дії і проапоптичного впливу. Індекси активності офтальмодеку в 1,8-6,1 разів перевищують аналогічні показники окомістину ( $p < 0,001$ ). Застосування окомістину призводить до зменшення синтезу ДНК, зниження індексу проліферації, посилення фрагментації ДНК порівняно з інтактними клітинами.

### Ключові слова:

офтальмодек, окомістин, рогівка, апоптоз, цитотоксичність, інфекція, антисептики

**Вступ.** Ера антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики розпочалась у 1929 році з публікації О. Флемінга, присвяченій пеніциліну. Але ще з середини XIX ст. антисептики широко використовували в лікарській практиці для профілактики та лікування інфекційних процесів різної локалізації, обробки рук хірургів, дезінфекції інструментів та приміщень. Бурхливий розвиток фармацевтичної галузі з виробництва антибіотиків у XX ст. поряд з неконтрольованим призначенням даних препаратів, використанням їх в сфері сільського господарства, та внаслідок природної здатності мікроорганізмів формувати резистентність, призводить до критичної ситуації в сфері охорони здоров'я за останні 10 років [4]. На противагу цьому, антисептичні лікарські засоби не втрачають своїх позицій в профілактиці та лікуванні гнійно-запальних процесів різноманітних локалізацій, зберіга-

ють ефективність завдяки низькому рівню резистентності до них у мікроорганізмів [2, 9, 11].

Незважаючи на більш високу протимікробну активність антибіотиків, антисептики володіють високою антимікробною ефективністю в нетоксичних для тканин організму дозах. Адже шкіра, слизові оболонки мають більш високу стійкість до пошкоджуючої дії хімічних речовин, лікарських засобів у порівнянні з тканинами внутрішніх органів, що дозволяє використовувати більш високі концентрації антисептиків, в порівнянні з біобезпечними для клітин внутрішніх органів дозами антибіотиків. Вагоме місце в антисептиці посіли детергенти (поверхнево-активні речовини) [11].

В офтальмологічній практиці широко застосовуються антисептики групи четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), які мають широкий спектр антибактеріальної, протівірусної, протигрибкової дії, а також ефективно впливають на резистентні збудники інфекційних захворювань [8]. Високий індекс біосумісності антисептиків ЧАС відкриває нові перспективи їх поглибленого всебічного вивчення та багатовекторного застосування [5].

Враховуючи необхідність вдосконалення тактики профілактики та лікування інфекційних процесів в тому числі в офтальмологічній практиці, актуальним є поглиблене вивчення біологічної безпеки сучасних антисептичних лікарських препаратів класу ЧАС, які володіють високими мікробіцидними властивостями.

Для поглиблення знань про властивості існуючих засобів, водночас із вивченням протимікробних властивостей антисептичних засобів ЧАС, важливими є молекулярні дослідження щодо їх впливу на фрагментацію ядерного генетичного матеріалу (ДНК) та клітинний цикл, а також виключення цитотоксичного впливу терапевтичних концентрацій антисептиків.

Метод проточної цитометрії дозволяє отримати інформацію щодо молекулярних змін на рівні ДНК клітини (визначати вміст ДНК в ядрах клітин та розподіл за фазами клітинного циклу), що виправдовує його застосування для оцінки цитотоксичності лікарських засобів [7].

**Мета** – вивчення антимікробної ефективності сучасних антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук декаметоксину (офтальмодек, ОД) і мірамістину (окомістин, ОМ), які використовуються в офтальмологічній практиці, їх впливу на фрагментацію ДНК та клітинний цикл переднього епітелію рогівки (ПЕР) у щурів.

#### Матеріал і методи

Виконано порівняльне мікробіологічне дослідження антимікробної ефективності та цитометричне вивчення впливу на клітинний цикл поверхнево-активного антисептика класу ЧАС офтальмодеку (містить декаметоксину 200 мкг/мл; реєстраційне посвідчення № UA/10150/01/01 від 09.06.2017. Наказ № 627 від 09.06.2017) та окомістину (містить мірамістину 100 мкг/мл; реєстраційне посвідчення № UA/7537/01/01 від 05.03.2014. Наказ № 159 від 05.03.2014), які випускаються фармацевтичною промисловістю України.

Дослідження протимікробної активності антисептиків ОД і ОМ виконали методом послідовних двократних серійних розведень, визначаючи мінімальні бактеріостатичні (МБСК) концентрації препаратів щодо клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів *S.aureus* (n=126), *E.faecalis* (n=18), *E.coli* (n=89), *Enterobacter* spp. (n=39), *K.pneumoniae* (n=12), *A.baumannii* (n=209), *P.aeruginosa* (n=127), *P.mirabilis* (n=34), *C.albicans* (n=35), які викликали інфекційно-запальні процеси у пацієнтів відділення мікрохірургії

ока та у важко хворих пацієнтів з хірургічною патологією Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, [10]. Аналіз протимікробної ефективності офіційних лікарських форм на основі декаметоксину і мірамістину проводили на підставі порівняння індексу активності антисептика (ІАА), що визначали згідно стандартної методики (співвідношення концентрації діючої антисептичної речовини в офіційній лікарській формі антисептика до МБСК щодо відповідного збудника).

Вплив антисептиків ОД і ОМ на фрагментацію ДНК та клітинний цикл епітелію вивчали методом проточної цитометрії в експерименті. Експериментальні дослідження були виконані на 20 щурах-самцях лінії Вістар, віком 3 місяці з масою тіла  $150 \pm 15$  г, яких утримували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова при світловому режимі: з 7:00 до 19:00 – світлий період (12 годин), з 19:00 до 7:00 – темний період (12 годин). Для вивчення цитотоксичної дії офтальмологічних антисептичних препаратів та їх впливу на клітинний цикл було обрано клітини переднього епітелію рогівки (ПЕР). Використання ПЕР для дослідження впливу лікарських засобів, зокрема антисептиків, на розподіл клітин за фазами клітинного циклу та показником фрагментації ядерної ДНК обґрунтоване природною здатністю цієї структури ока до відносно швидкого оновлення клітин, що в свою чергу дозволяє оцінити зміни проліферативної активності та апоптозної загибелі клітин [3].

Антисептики ОД (основна група, 10 тварин) та ОМ (група порівняння, 10 тварин) закрпували в праві очі щурів 4 рази на добу протягом 14 днів. Ліві очі тварин були інтактні. На 14 добу під наркозом (10 мг/кг пропофолу внутрішньочеревинно) з використанням мікрохірургічної техніки та інструментарію виконували збір усього ПЕР для цитометричного дослідження. З одержаного матеріалу з кожного ока готували зразки нуклеарних суспензій ПЕР для виконання проточно-цитометричних аналізів за допомогою набору CyStain DNA 2 step (Partec, Німеччина). З кожного зразка нуклеарних суспензій реєстрували 20 000 подій.

Аналіз отриманих ДНК-гістограм виконали за допомогою багатофункціонального науково-дослідного проточного цитометру PartecPas та аналітичної програми FloMax (Partec, Німеччина). При проведенні проточної цитометрії ядерних суспензій ПЕР на ДНК-гістограмах реєстрували два піки. Перший пік розміщувався в каналі 200 при 1024 каналах за прийнятною для аналізу вмісту ДНК лінійною шкалою, шляхом регулювання підсилення в необхідному каналі і масштабі [1].

Визначали відсоток клітин ПЕР, які перебували у фазі синтезу ДНК (S-фаза), а також у фазах G0G1 (з вмістом ДНК=2C), G2+M (з вмістом ДНК=4C). Аналіз індексу проліферації IP (S+G2+M) та інтервалу SUB-G0G1 (ділянка перед піком G0G1, фрагментація ДНК)

дозволив оцінити особливості проліферативної активності та апоптозу досліджуваних клітин під дією антисептиків ЧАС [1, 3, 10].

Статистичну обробку отриманих показників клітинного циклу ПЕР виконували окремо для правих та лівих очей за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні.

### Результати

Результати дослідження протимікробної активності засвідчили високу бактеріостатичну дію антимікробних лікарських засобів ОД і ОМ щодо широкого спектру умовнопатогенних мікроорганізмів (табл. 1).

Аналіз антимікробної активності антисептиків ОД і ОМ за індексом активності, який відповідно до загальновідомої методики, має бути не менше 4, продемонстрував суттєві переваги лікарської форми, яка містила декаметоксин. Індекс антимікробної активності (ІАА) ОД переважав даний показник ОМ у випадку *E.faecalis* в 6 разів ( $p<0,001$ ), *S.aureus* – у 4 рази ( $p<0,001$ ), *E.coli* – у 4 рази ( $p<0,001$ ), *A.baumannii* – у 3,3 рази ( $p<0,001$ ), *K.pneumoniae* – в 2,2 рази ( $p<0,01$ ), інших *Enterobacter spp.* – в 2 рази ( $p<0,001$ ; рис.1).

Доведено перевагу протигрибкової активності ОД щодо *C.albicans* в 4 рази ( $p<0,001$ ) порівняно з ОМ. Незважаючи на помітну стійкість грамнегативних мікроорганізмів *P.mirabilis* та *P.aeruginosa* до ОД та ОМ, було встановлено достатню активність антисептичного лікарського засобу, що містить 0,02% декаметоксину, про що свідчили відповідні значення ІАА, які перевищували мінімально допустимий поріг, а також перевищували аналогічні показники антисептичного препарату з вмістом 0,01% мірамистину в 1,8 та 2,8 рази, відповідно ( $p<0,001$ ; рис.1).

В результаті проточно-цитометричного аналізу було встановлено, що після двотижневого застосування досліджуваного антисептичного лікарського засобу на основі декаметоксину (ОД) середні значення показ-

**Таблиця 1.** Характеристика антимікробної активності офтальмодеку та окомістину

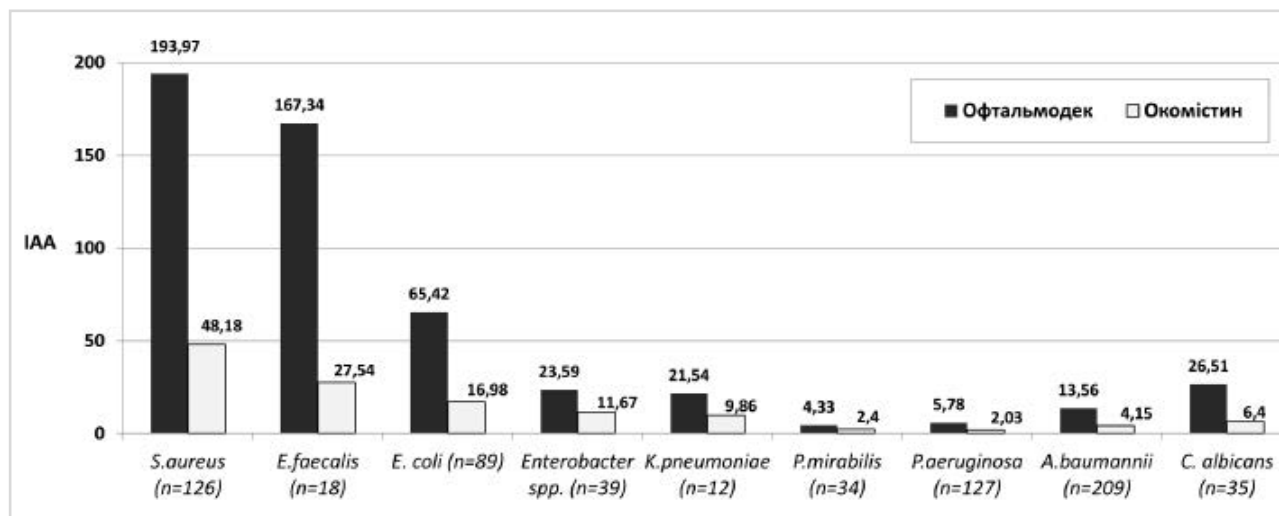
| Клінічні штами мікроорганізмів | Кількість, n | Антимікробна активність МБСК / МФСК* (мкг/мл) (M±m) |                    |
|--------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------|--------------------|
|                                |              | Офтальмодек (0,02%)                                 | Окомістин (0,01 %) |
| <i>S.aureus</i>                | 126          | 1,76±0,12                                           | 3,32±0,21          |
| <i>E.faecalis</i>              | 18           | 1,50±0,19                                           | 5,03±0,75          |
| <i>E.coli</i>                  | 89           | 4,15±0,29                                           | 8,75±0,63          |
| <i>A.baumannii</i>             | 209          | 27,92±1,58                                          | 41,93±2,16         |
| <i>P.aeruginosa</i>            | 127          | 48,99±3,41                                          | 65,51±3,22         |
| <i>P.mirabilis</i>             | 34           | 56,67±4,78                                          | 47,50±3,25         |
| <i>Enterobacter spp.</i>       | 39           | 10,70±0,99                                          | 12,51±1,42         |
| <i>K.pneumoniae</i>            | 12           | 11,06±1,44                                          | 14,11±2,40         |
| <i>C.albicans</i>              | 35           | 8,39±0,51                                           | 17,50±1,05         |

\* – мінімальна бактеріостатична та фунгістатична концентрація;

ників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин ПЕР достовірно не відрізнялись від аналогічних показників інтактних очей, в які не інстилювали антисептик ( $p>0,05$ , табл. 2, рис. 2).

Аналіз ДНК-гістограм засвідчив прийнятність коефіцієнту варіації (CV), який становив (5,94±0,16)% для піку G0G1 ПЕР при застосуванні ОД та не мав достовірної відмінності від аналогічного показника клітин ПЕР інтактних очей (5,87±0,15) % ( $p>0,05$ ).

В результаті аналізу даних цитометричного дослідження встановлено, що при застосуванні антисептика ОД індекс проліферації IP (6,87±0,99%) був в 1,3 рази меншим за аналогічний показник епітеліальних клітин інтактних очей. Встановлено незначне підвищення се-

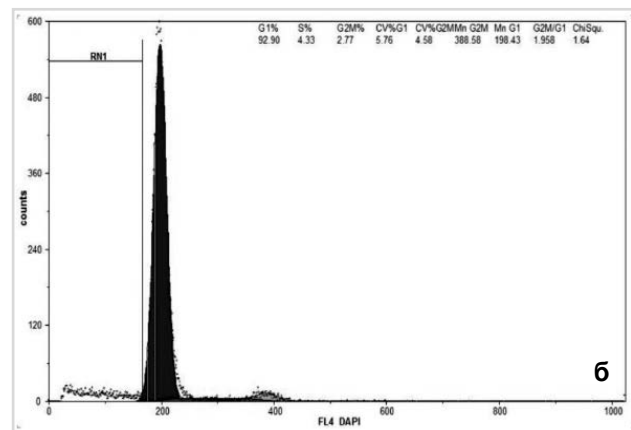
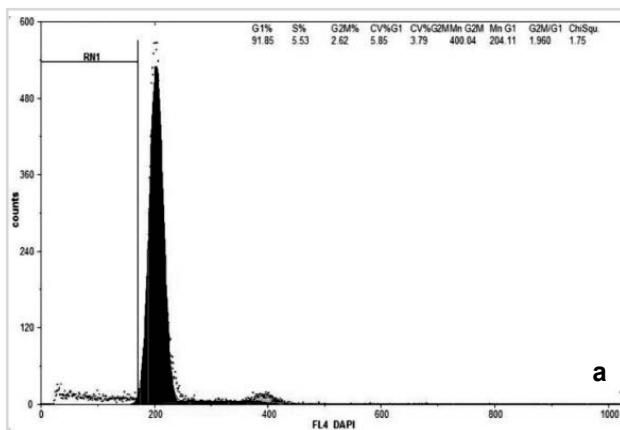


**Рис. 1.** Порівняльна характеристика протимікробної ефективності офтальмодеку та окомістину за індексом активності антисептика (ІАА).

**Таблиця 2.** Цитометрична характеристика показників клітинного циклу переднього епітелію рогівки при тривалому застосуванні антисептиків офтальмодеку та окомістину в експерименті

| Фази клітинного циклу та апоптозу | Основна група                       |                                 | p      | Група порівняння                  |                                 | p      |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------------|--------|
|                                   | Праве око (офтальмодек), M±m (n=10) | Ліве око (інтактне), M±m (n=10) |        | Праве око (окомістин), M±m (n=10) | Ліве око (інтактне), M±m (n=10) |        |
| G0G1,%                            | 93,13±0,99                          | 91,33±0,69                      | p>0,05 | 94,13±0,63                        | 90,81±0,35                      | p<0,05 |
| S,%                               | 4,12±0,57                           | 4,88±0,39                       | p>0,05 | 3,56±0,52                         | 5,10±0,32                       | p<0,05 |
| G2+M,%                            | 2,75±0,43                           | 3,79±0,47                       | p>0,05 | 2,31±0,23                         | 4,09±0,26                       | p<0,05 |
| IP,%                              | 6,87±0,99                           | 8,67±0,86                       | p>0,05 | 5,87±0,76                         | 9,19±0,57                       | p<0,05 |
| CV                                | 5,94±0,16                           | 5,87±0,15                       | p>0,05 | 6,36±0,29                         | 5,86±0,19                       | p>0,05 |
| SUB-G0G1,%                        | 8,28±0,65                           | 7,60±0,56                       | p>0,05 | 10,45±0,97                        | 6,79±0,54                       | p<0,05 |

Примітка: G0G1,S,G2+M – фази клітинного циклу; CV – коефіцієнт варіації; IP – індекс проліферації; APO – індекс апоптозу, n – кількість очей.

**Рис. 2.** Приклади ДНК-гістограм, отриманих з ядерних суспензій клітин переднього епітелію рогівки: а) застосування антисептичного засобу на основі декаметоксину (ОД) протягом 14 діб (ОД); б) контрольне око (ОС).

реднього показника фрагментації ДНК клітин ПЕР, які обробляли ОД протягом 14 діб (на 0,68%) порівняно з аналогічним показником в епітеліальних клітинах рогівки інтактних очей. Однак різниця цих показників була не достовірною ( $p>0,05$ ), що засвідчило відсутність проапоптотичного впливу на епітелій рогівки при довготривалому застосуванні ОД.

В результаті проведеного дослідження клітинного циклу ПЕР при застосуванні ОМ зареєстровано показники клітинного циклу та фрагментації ДНК, які відрізнялись від аналогічних показників інтактних клітин. Внаслідок щоденних інстиляцій ОМ протягом 14 діб у ПЕР встановили достовірне збільшення клітин у фазі G0G1 – на 3,32%, порівняно з інтактними ( $p<0,05$ ) та на 2,32% порівняно з клітинами, які обробляли ОД. Аналіз коефіцієнтів варіації піку G0G1 клітин ПЕР при застосуванні ОМ ( $CV=6,36\pm0,29\%$ ) та в інтактних ( $CV=5,86\pm0,19\%$ ) засвідчив допустимі його значення.

При застосуванні ОМ також встановлено пригнічення синтезу ДНК в ядрах клітин ПЕР ( $3,56\pm0,52\%$ ), що було в 1,4 рази менше порівняно з інтактними ( $p<0,05$ , табл. 2). В досліджуваній групі при застосу-

ванні ОМ протягом 14 діб визначили зниження 1,4 рази відсоткового вмісту клітин у фазі G2+M в порівнянні з інтактними клітинами ПЕР ( $p<0,05$ ). Згідно одержаних значень інтервалу SUB-G0G1 ( $10,45\pm0,97\%$ ), доведено достовірне зростання рівня фрагментації ДНК в ядрах епітеліальних клітин, які піддавали щоденному двотижневому впливу ОМ на 3,66 % ( $p<0,05$ ). Встановлено, що середні значення індексу проліферації ( $5,87\pm0,76$ ) при застосуванні ОМ були достовірно меншими від проліферативної активності інтактних клітин ПЕР ( $9,19\pm0,57\%$ ) ( $p<0,05$ ; табл. 2).

### Обговорення

Антисептичні засоби групи ЧАС містять в своєму складі атом азоту, зв'язаний безпосередньо з чотирма алкільними групами різної складності, які мають змінну структуру. Механізм їх протимікробної дії реалізується за рахунок зниження поверхневого натягу і порушення проникності клітинної оболонки мікробної клітини, трансмембранного транспорту молекул, іонів осмотичної рівноваги, азотного та фосфорного обміну, активації протеолітичних ферментів, лізису та аутолізу

мікроорганізмів [8]. Проведене порівняльне дослідження ІАА препаратів на основі декаметоксину та мірамістину щодо 689 клінічних штамів умовнопатогенних мікроорганізмів, які спричиняли інфекційно-запальні процеси у пацієнтів відділення мікрохірургії ока та у важко хворих пацієнтів з хірургічною патологією Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, продемонструвало високу активність зазначених препаратів щодо стафілококів та ентерококів. Доведено високий ІАА щодо грамнегативних представників ентеробактерій (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*) та неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (*A. baumannii*). Встановлено переваги офтальмодеку за ІАА, значення якого у 1,8-6,1 рази перевищували відповідні показники окомістину ( $p < 0,001$ ).

Незважаючи на високі концентрації ОД і ОМ, необхідні для забезпечення бактеріостатичної дії на клінічні штами *P. mirabilis* та *P. aeruginosa*, встановлено, що відповідні значення ІАА антисептика, який містить 0,02% декаметоксин, перевищували мінімально допустимий поріг та аналогічні значення лікарського засобу на основі 0,01% мірамістину (в 1,8-2,8 рази;  $p < 0,001$ ).

Відповідно до сучасних вимог до лікарських антисептичних препаратів обов'язковим є всебічне вивчення антисептика мікробіологічними, біохімічними, фармакологічними та фармацевтичними методиками, а також особливу увагу приділяють вивченню токсичності препаратів. Випробування біологічної сумісності антисептиків доцільно проводити, спираючись на кількісні та якісні показники клітинного циклу, які можна дослідити за допомогою проточної цитометрії.

Незважаючи на високу біологічну безпеку, в деяких поверхневоактивних антисептиків було встановлено цитотоксичність щодо епітелію та здатність пригнічувати проліферацію фібробластів (октенісепт, полігексаметиленбігуанід, хлоргексидин біглюконат). Попередніми дослідженнями встановлено здатність хлоргексидину біглюконату стимулювати апоптоз клітин, аутофагічну та некротичну загибель клітин [6].

Вченими доведено цитотоксичний вплив терапевтичних концентрацій антисептиків цетилпіридинію хлориду та мірамістину на фібробласти L929 та лінії клітин кератиноцитів HaCaT in vitro. Актуальним залишається поглиблення знань щодо цитотоксичної дії на клітини антисептичних препаратів класу поверхневоактивних речовин.

Згідно отриманих результатів експериментального дослідження достовірно не виявлено різниці між показниками клітинного циклу та фрагментації ДНК ПЕР при інстиляціях ОД та інтактного ПЕР ( $p > 0,05$ ), чим і була доведена відсутність проапоптотичного, антипроліферативного та цитотоксичного ефектів у декаметоксину. Антисептичний засіб ОМ при його тривалому застосуванні спричинив пригнічення здатності синтезувати ДНК клітинами ПЕР в 1,4 рази, зниження 1,4 рази відсотку клітин у фазі G2+M, зниження індек-

су проліферації в 1,6 рази порівняно з інтактними клітинами ПЕР ( $p < 0,05$ ).

Також на основі результатів цитометричного аналізу клітин ПЕР при застосуванні ОМ встановлено зростання рівня фрагментації ДНК в ядрах епітеліальних клітин в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), що дає підставу стверджувати про наявність проапоптотичного ефекту цього антисептика.

## Висновки

1. Антисептичний препарат офтальмодек володіє високими протимікробними властивостями щодо широкого спектру збудників інфекцій (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) про що свідчили відповідні індекси активності антисептика, які в 1,8-6,1 разів перевищували аналогічні показники антисептика окомістину ( $p < 0,001$ ).

2. Застосування офтальмодеку (0,02% декаметоксин) протягом 14 днів не відзначається на цитометричних показниках клітинного циклу переднього епітелію рогівки, в той час як на фоні застосування окомістину (0,01% мірамістин) відсоток епітеліоцитів у S-фазі зменшується в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), знижується індекс проліферації в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), зростає рівень фрагментації нуклеарної ДНК в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ).

3. Тривале застосування офтальмодеку характеризується строго синхронізованою швидкістю проліферації та апоптотичної загибелі епітеліальних клітин, що підтверджує відсутність цитотоксичної дії і проапоптотичного впливу антисептика.

## Література

1. **Brotherick I.** Basic DNA Measurement by Flow Cytometry / Ian Brotherick // Guide to flow cytometry. – 2005. – Ch.16. – P. 99-106.
2. Consensus on wound antisepsis: update 2018 / Kramer A., Dissemmond J., Kim S., [et al] // Skin Pharmacology and Physiology. – 2018. – Vol 31. – P. 28-58.
3. **Haddad A.** Renewal of the rabbit corneal epithelium investigated by autoradiography after intravitreal injection of 3H-thymidine / A.Haddad // Cornea. – 2000. – Vol.19(3). – P.378-383.
4. **Kamaruzzaman N. F., Tan L. P., Mat Yazid K. A. et al.** Targeting the Bacterial Protective Armour; Challenges and Novel Strategies in the Treatment of Microbial Biofilm. Materials (Basel). – 2018. – V.11(9). – P.1705.
5. **Kanazawa A.** A novel approach to mode of action of cationic biocides: morphological effect on antibacterial activity / Kanazawa A., Ikeda T., Endo T. // J. Appl. Bacteriol. – 1995. – Vol 78. – P. 55-60.
6. **Karpiński T. M.** Chlorhexidine – pharmacobiological activity and application / Karpiński T. M., Szkaradkiewicz A. K. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol. 19. – P. 1321-1326.
7. **Войткова В. В.** Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), Ч. 1. – С. 220-225.

8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15 изд. – М.: Новая волна. Издатель Умеренков, 2007. – 953 с.
9. Назарчук О. А. Антисептики: сучасна стратегія боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень / О. А. Назарчук // Клінічна хірургія. – 2016. – № 9. – С. 59 – 61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30265488>
10. Leclercq R., Cantón R., Brown D. F., Giske C. G. et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing // Clinical Microbiology Infection. – 2013. – V. 19 (2). P.141-160.
11. Экспериментальное исследование эффективности анти-микробных хирургических материалов, содержащих декаметоксин / А. А. Назарчук, С. В. Вернигородский, В. Г. Палий, Г. Г. Назарчук // Новости хирургии. – 2018. – Т.26, № 1. – С. 16-23.

Поступила 22.03.2019

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

## Изучение антимикробной активности современных антисептиков и их токсического воздействия на эпителий роговицы

Назарчук О. А., Черешнюк И. Л., Назарчук Г. Г., Палий Д. В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова; Винница (Украина)

**Актуальность.** Несмотря на распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных процессов, антисептики не теряют свою эффективность. Актуальным остается исследование влияния антисептиков на макроорганизм.

**Цель** – изучение антимикробной эффективности современных антисептиков группы четвертичных аммониевых соединений декаметоксина (офтальмодек, ОД) и мирамистина (окомистин, ОМ), их влияния на фрагментацию ДНК и клеточный цикл переднего эпителия роговицы (ПЭР) у крыс.

**Материал и методы.** Проведено микробиологическое исследование антимикробной эффективности ОД и ОМ (методом последовательных двукратных серийных разведений) и цитометрическое изучение их влияния на процессы апоптоза и пролиферации клеток ПЭР (методом проточной цитометрии в эксперименте).

**Результаты.** Доказаны преимущества антимикробной эффективности ОД над ОМ относительно ши-

рокого спектра возбудителей ( $p < 0,001$ ). Согласно результатам цитометрического исследования отличий между показателями клеточного цикла ПЭР на фоне применения ОД и интактного эпителия не установлено ( $p > 0,05$ ). ОМ вызывал подавление синтеза ДНК в клетках ПЭР (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ), снижение процента клеток в фазе G2+M (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ) и индекса пролиферации (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ), повышение фрагментации нуклеарной ДНК (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ) в сравнении с интактными клетками.

**Выводы.** Офтальмодек – высокоактивный антисептик относительно широкого спектра возбудителей инфекционных процессов, без цитотоксического и проапоптотического влияния на эпителий роговицы. Индексы активности офтальмодека в 1,8-6,1 раз выше аналогичных показателей окомистина ( $p < 0,001$ ). Применение окомистина подавляет синтез ДНК, снижает индекс пролиферации, стимулирует фрагментацию ядерной ДНК ПЭР по сравнению с интактными клетками ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** офтальмодек, окомистин, роговица, апоптоз, цитотоксичность, инфекция, антисептики