

Дослідження антибактеріальної активності мазі з мупіроцином на полірезистентних клінічних штаммах *S. aureus*, вилучених від хворих на поширені дерматози

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, О.І. Олійник, В.В. Гончаренко, Н.В. Соболев, О.В. Щоголева, О.К. Іванцова, А.Р. Бабуца, О.В. Пугачова
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Поширені дерматози характеризуються частим рецидивуванням і ускладнюються приєднанням вторинної інфекції, нерідко резистентної до традиційної антибактеріальної терапії. На сьогодні є актуальною розробка топічного препарату, який не використовувався б системно.

Мета роботи – дослідження антибактеріальної активності мазі мупіроцину на полірезистентних клінічних штаммах *S. aureus*, вилучених від хворих на поширені дерматози.

Матеріали та методи. Визначали спектр чутливості до антибактеріальних препаратів з використанням 142 штамів *S. aureus*, вилучених з уражених ділянок шкіри хворих на поширені дерматози. Для визначення антибактеріальної дії мазі з мупіроцином щодо 49 штамів *S. aureus* використовували метод дифузії в агар (метод колодязів).

Результати та обговорення. Встановлено, що мупіроцин активно пригнічував ріст як штамів MRSA, так і MSSA. Із 49 досліджених штамів не було виявлено жодного резистентного до мупіроцину.

Висновки. Мазь Бактопік, що містить мупіроцин, виявляє високоефективну антибактеріальну дію щодо клінічних полірезистентних штамів *S. aureus* (зокрема штамів MRSA), що дає змогу рекомендувати її застосування для зовнішньої терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів.

Ключові слова: клінічні штами *S. aureus*, антибіотикорезистентність, зовнішня терапія, антибактеріальна терапія, мупіроцин.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-1-23-29

Вступ

Останніми роками спостерігається тенденція до важчого клінічного перебігу поширених дерматозів зі збільшенням площі ураження шкіри, торпідністю до лікування, формуванням схильності до хронізації патологічного процесу з розвитком важких ускладнень, що, зі свого боку, погіршує якість життя пацієнтів і стає причиною їх тривалої непрацездатності.

Характерною рисою алергічних дерматозів, крім поширеного ураження шкіри й високої активності шкірного процесу, є приєднання вторинної інфекції, що є найчастішим ускладненням цих захворювань і пов'язане зі зниженням протимікробної резистентності поверхні шкіри. Особливу роль у цьому відіграють суперантигени *Staphylococcus aureus*, його екзотоксини, здатні спричинювати загострення і підтримувати запальний процес у шкірі [6, 8, 16].

Основним принципом терапії поширених дерматозів є комплексний вплив на організм з урахуванням гостроти, характеру, локалізації патологічного процесу, тривалості захворювання, попереднього лікування і його ефективності, віку пацієнта та наявності

супутньої патології. Лікування базується на алгоритмі диференційованого призначення комплексної терапії відповідно до нозологічної форми алергодерматозу, характеру клінічних проявів, даних діагностики і раціонального використання зовнішніх форм препаратів, що дасть змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармакологічне навантаження, досягти стійкої, тривалої ремісії захворювання і значно поліпшити якість життя таких пацієнтів [5, 6].

Терапія інфекційних уражень ускладнена через наростаючу резистентність основних збудників піодермії – *S. aureus* і *S. epidermidis* [7, 19]. Частота використання антибіотиків, а нерідко і зловживання ними, у медицині, ветеринарії і сільському господарстві за останні кілька десятиліть зростає. Безконтрольне застосування зовнішніх антибактеріальних препаратів (АБП), чутливість до яких втрачена, зупиняє процес санації інфекції і сприяє селекції резистентної флори. Одним із чинників патогенності мікроорганізмів є резистентність до АБП.

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Швидкість, з якою формується і поширюється стійкість мікроорганізмів до АБП, вражає. Препарати, які ще кілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції, а їхнє використання вимушено обмежується. Згідно з даними ВООЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до АБП загрожує підірвати основи охорони здоров'я, створені медичною наукою протягом останніх 50 років [2, 14].

Відомо, що представники роду *Staphylococcus* характеризуються високим рівнем природної чутливості до АБП (бета-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, глікопептидів, рифампіцину тощо). Проте в низці випадків лікування стафілококової інфекції стає серйозною проблемою, яку пов'язують із формуванням стійкості до АБП. В умовах сучасних методів боротьби зі стафілококовою інфекцією ця проблема постає досить гостро.

Останніми роками значення *S. aureus* зросло не стільки внаслідок його широкої поширеності, як завдяки швидкому поширенню штамів, полірезистентних до більшості АБП. Найбільше за таких умов лікарів-клініцистів турбують метицилінрезистентні штами *S. aureus*, які все частіше провокують виникнення мікробних ускладнень. Сприяє цьому також зниження загального і місцевого імунітету в пацієнтів [14, 15].

У дослідженнях, проведених закордонними авторами, показано, що ключовим компонентом у лікуванні шкірних інфекцій легкого і помірного ступеня тяжкості є застосування топічних антибіотиків, а не препаратів для системного лікування, оскільки вони максимізують ефективні дози в місці інфекції, мінімізуючи системні побічні ефекти ліків. Крім того, ідеальний місцевий антибіотик має бути селективним (зводячи, таким чином, до мінімуму перехресну резистентність), мати слабкий потенціал сенсibiliзації, ефективно проникати в шкіру, досягати адекватних локальних доз у місці зараження і, нарешті, бути доступним в різних складах, що відповідатимуть перевагам і потребам пацієнтів [20, 21].

Проблема розробки топічного АБП, який би не використовувався системно і не був хімічно спорідненим із системними антибіотиками, виникла давно і дотепер є актуальною. У 1867 р. вперше при відкритому переломі кістки з лікувальною метою була використана аплікація карболової кислоти. У 1887 р. була виявлена антимікробна активність *Pseudomonas fluorescens*, і тільки в 60-ті роки ХХ ст. була виділена й очищена з культури NCIB10586 монокарбохінова кислота, названа псевдомонієвою. Суміш кількох метаболітів із подібною хімічною структурою й антимікробним спектром отримала назву *Pseudomonaceae*, а британський фармакопейний комітет і ВООЗ присвоїли отриманій речовині генеричну назву мупіроцин [22].

Мупіроцин – це місцевий антибіотик, який представляє власну фармакологічну групу АБП. Він має унікальні хімічну будову і механізм дії, які відрізняють його від інших відомих антимікробних речовин. Мупіроцин містить бічний ланцюг із короткої жирної кислоти, з'єднаний ефірним зв'язком з монієвою кислотою, термінальна частина якого структурно схожа на амінокислоту ізолейцин. Зв'язуючись із ферментом ізолейцил-тРНК-синтетазою (ІС), мупіроцин

блокує утворення з відповідної амінокислоти і тРНК комплексу ізолейцил-тРНК. Нещодавно було показано, що мупіроцин зв'язується з ІС поблизу АТФ-зв'язувальної ділянки. На підставі цього зроблено припущення, що його структура схожа не лише на таку ізолейцину, а й АТФ, будучи аналогом ізолейциладенілату. Таким чином, антибактеріальна дія мупіроцину полягає в порушенні синтезу РНК і білків у клітинах бактерій [18].

При використанні мінімальних інгібувальних концентрацій (МІК) мупіроцин демонструє бактериостатичну дію, тоді як при місцевому застосуванні у результаті створення дуже високої концентрації препарату впродовж 24–36 год розвивається бактерицидний ефект (20000 мг/л). Мупіроцин має високу активність *in vitro* як щодо метицилінрезистентних *S. aureus* (MRSA), так і штамів, стійких до інших АБП (аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, фузидієвої кислоти, хлорамфеніколу), а також щодо стрептококів. Водночас важливою особливістю мупіроцину є низька активність проти представників нормальної мікрофлори шкіри, досліджена *in vitro*. До сьогодні не описано перехресної резистентності мупіроцину з іншими АБП [13].

Показаннями до застосування мупіроцину є місцеве лікування первинних інфекцій шкіри (імпетиго, фолікуліт, фурункул, екзема тощо) і вторинно інфікованих дерматозів, ерадикація носійства в носовій порожнині й на шкірі *S. aureus*, зокрема MRSA, а також профілактика катетер-асоційованої інфекції [17].

Мета: дослідження антибактеріальної активності мазі, що містить мупіроцин, на полірезистентних клінічних штамів *S. aureus*, вилучених від хворих на поширені дерматози.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 142 штами *S. aureus*, вилучені з уражених ділянок шкіри хворих на поширені дерматози. Попередню ідентифікацію збудника і визначення чутливості до АБП різних хімічних груп проводили за допомогою стандартних методів на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [11, 12]. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості використовуваних реагентів (поживні середовища й диски з антибіотиками) проводили із застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (АТСС): *S. aureus* АТСС 25923, *E. coli* АТСС 25922, *P. aeruginosa* АТСС 27853, *E. faecalis* АТСС 29212.

Для визначення антибактеріальної дії мазі Бактопик, що містить мупіроцин, використовували метод дифузії в агар (метод колодязів) за методичними рекомендаціями [1, 10]. Кожен дослід повторювали шість разів. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стюдента (при $p \leq 0,05$) [3].

Ефективність препарату і чутливість до нього клінічних штамів *S. aureus* оцінювали за такими критеріями [4, 10]:

- відсутність зон затримки росту: неефективність і нечутливість;
- діаметри зон до 15 мм: низькі ефективність і чутливість;

- діаметри зон від 15 до 25 мм: ефективність і чутливість;
- діаметр зон більше 25 мм: високі ефективність і чутливість.

Результати та їх обговорення

Провідним принципом у лікуванні хворих із мікробними ускладненнями, спричиненими *S. aureus*, є раціональний підбір дієвої антибактеріальної терапії, що сприяє успішній елімінації патогену і запобігає наступній селекції резистентної флори [9]. На першому етапі дослідження було проведено вивчення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження хворих на поширені дерматози, до сучасних АБП для визначення наявних полірезистентних штамів. Проведення означених досліджень пов'язано з тим, що *S. aureus* є домінантним мікроорганізмом за частотою вилучення з осередків ураження хворих на алергодерматози і найпатогеннішим представником роду. Отримані дані наведено на рисунку 1.

При аналізі даних щодо резистентності клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження, до АБП різних хімічних груп (див. рисунок 1), звертає на себе увагу виявлення 85,2% штамів, резистентних до пеніциліну, при цьому 26,7% з них становили так звані MRSA-штами, наявність яких унеможлиблює призначення хворому будь-яких β-лактамних антибіотиків. Ізольовані штами продемонстрували помірну резистентність до тетрациклінів, аміноглікозидів, фторхінолонів та лінкозамідів (47,9; 43,7; 31,7 і 27,5% відповідно) і досить високу – до макролідів (до 62,0%).

Крім того, у структурі антибіотикорезистентності виявлено ванкоміцин-стійкі штами – 4,2%, що свідчить про підвищення агресивного потенціалу отриманих збудників. Показники чутливості вилучених патогенів були найвищими до препаратів фузидієвої кислоти й оксазолідинонів (у дослідженні визначали чутливість до лінезоліду) – 92,3 і 93,7% штамів відповідно.

Відомо, що застосування одного класу АБП може збільшувати ризик розвитку резистентності до іншого класу, тому на наступному етапі дослідження було здійснено комплексну оцінку резистентності вилучених штамів *S. aureus* з урахуванням поширеності полірезистентних штамів. На підставі проведеного моніторингу виявлено 54,2% MDR-штамів (з множинною лікарською резистентністю) і 4,9% XDR-штамів (з широкою лікарською резистентністю). Суттєве значення має повна відсутність PDR-штамів, тобто мікроорганізмів,

резистентних абсолютно до всіх відомих класів антибіотиків.

Застосування зовнішніх засобів для лікування бактеріальних інфекцій шкіри й ускладнених неінфекційних дерматозів має низку переваг. Воно дає унікальну можливість безпосередньо впливати на осередок ураження. У такому випадку максимальний інтенсивний вплив сконцентровано саме в осередку ураження, а системна дія препарату є незначною, що зводить до мінімуму побічні ефекти терапії. Також при лікуванні засобами зовнішньої терапії можна використовувати препарати з різним механізмом дії, що забезпечує ефективність лікування [9].

Таким критеріям відповідає мазь із мупіроцином, тому на наступному етапі було проведено визначення чутливості клінічних штамів *S. aureus* до означеного лікарського засобу. Для проведення цього етапу дослідження було відібрано 49 клінічних штамів збудника, для контролю використовували *S. aureus* ATCC 25923.

На рисунку 2 наведено зони затримки росту при визначенні антибактеріальної дії мазі з мупіроцином із використанням методу дифузії в агар (метод колодязів).

Як видно з рисунку 2, а і б, мупіроцин активно пригнічував ріст як штамів MRSA, так і MSSA. Відсутність росту стафілококів навколо колодязів, де внесено мупіроцин, спостерігали в 3 нижніх сегментах чашки Петрі. Штами виявилися високочутливими до препарату, який проявив високоефективну дію (зони затримки росту більше 25 мм). Антистафілококова активність добре помітна в порівнянні з негативним контролем (вазелинова олія), що розташований у верхній частині чашки Петрі.

Дослідження було проведено для 21 штаму MRSA і 28 штамів MSSA у 6 дослідах, результати яких підсумовані й оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Отримані дані наведені в таблиці.

Як видно з даних, наведених у таблиці, за оціночними критеріями було встановлено, що досліджений препарат виявив високу ефективність проти всіх штамів стафілококів. Діапазон зон затримки росту стафілококів коливався від $37,7 \pm 1,3$ мм до $52,5 \pm 3,5$ мм для MRSA і від $34,0 \pm 1,2$ мм до $57,0 \pm 3,2$ мм для MSSA. Середній діаметр зон затримки росту для штамів MRSA досяг $43,6 \pm 0,7$ мм, а для штамів MSSA – $44,1 \pm 0,9$ мм. Для контрольного штаму *S. aureus* ATCC 25923 показник дорівнював $44,7 \pm 1,3$ мм.

Середній діаметр зон затримки росту досліджених штамів перевищував контрольний оціночний показник майже в 1,7 раза, що підтверджує високоефективну

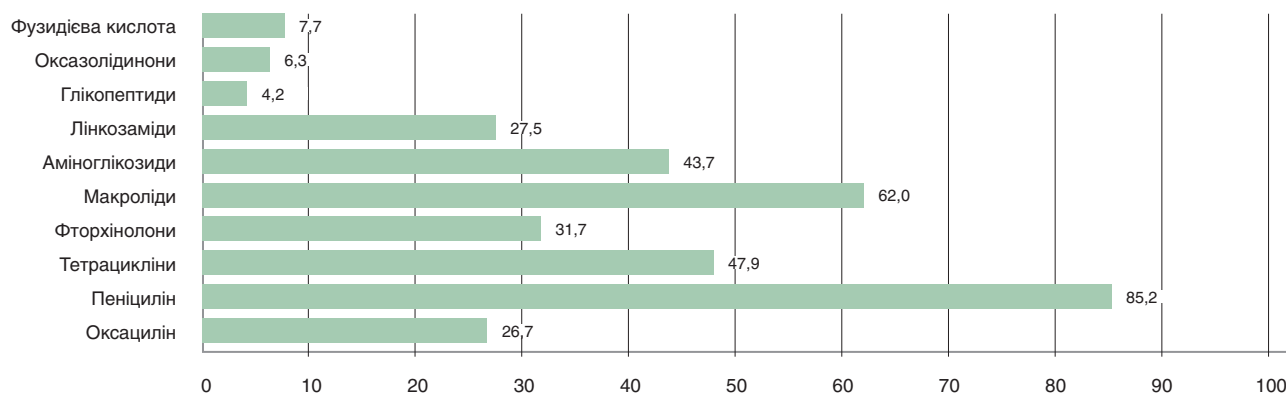


Рис. 1. Показники резистентності штамів *S. aureus*, ізольованих з уражених ділянок шкіри хворих на алергодерматози (n=142)

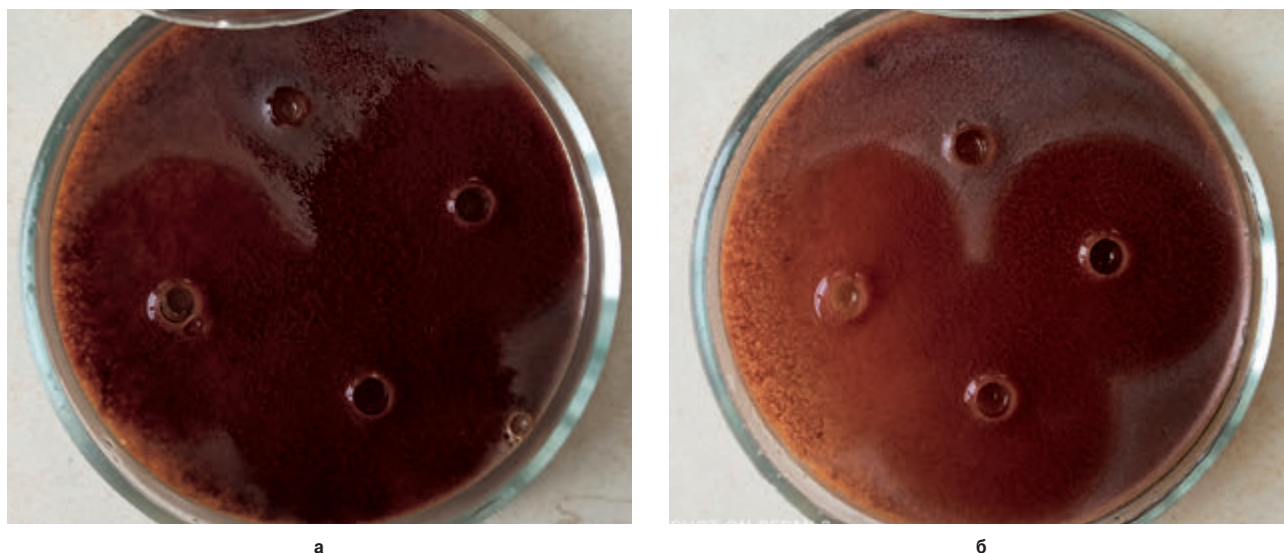


Рис. 2. Визначення чутливості клінічного штаму MRSA (а) і MSSA (б) до мазі Бактопик, що містить мупіроцин

Таблиця. Зони пригнічення росту клінічних штамів *S. aureus* при визначенні антибактеріальної дії мазі з мупіроцином із використанням методу дифузії в агар

MRSA		MSSA		<i>S. aureus</i> ATCC 25923
Клінічний штам	Діаметри зон затримки росту, мм (M±m), при n=6*	Клінічний штам	Діаметри зон затримки росту, мм (M±m), при n=6*	Діаметри зон затримки росту, мм (M±m), при n=6*
98o	40,3±0,7	981	38,3±2,6	44,7±1,3
98к	41,7±0,9	982	45,0±1,4	
167	42,8±4,6	886o	48,0±1,2	
1230	42,0±1,2	562	40,7±0,7	
664o	44,7±2,9	1299	49,2±1,8	
662o	43,0±5,7	1111	43,3±3,3	
886к	44,2±1,2	673	46,3±2,7	
505	37,7±1,3	515	42,1±1,9	
727o	50,0±2,8	535	39,7±0,9	
301	41,0±2,0	443	39,3±0,7	
300	42,8±2,4	591	44,3±2,7	
44	45,0±1,6	369	41,0±2,6	
511	46,5±2,5	790	42,5±2,5	
457	41,0±0,9	337	44,5±1,5	
2195	38,5±0,8	447	42,0±2,3	
251	52,5±3,5	1104	48,5±2,5	
408	41,3±1,3	489	57,0±3,2	
Л1	46,0±1,2	1424	39,0±1,9	
1016	45,3±2,7	951	47,0±2,8	
223	45,0±2,6	858	46,3±2,9	
66	44,3±1,8	636	41,7±1,9	
		595	42,3±2,3	
		953	48,7±1,7	
		425	43,0±1,4	
		819	34,0±1,2	
		572	40,0±2,4	
		489	51,7±1,7	
		1000	50,7±3,3	

Примітка: * n=6 – кількість повторених дослідів для кожного клінічного штаму збудника.

антибактеріальну дію Бактопіку, що містить мупіроцин. Препарат активно діяв проти всіх досліджених полірезистентних штамів, вилучених від хворих, а також контрольного штаму *S. aureus* ATCC 25923.

У дослідженні не було виявлено жодного резистентного клінічного штаму, навпаки, усі штами проявили високу чутливість до дії мупіроцину. Отже, отримані дані дають змогу рекомендувати Бактопик, що містить мупіроцин, як топічний АБП для зовнішньої терапії шкірних патологій.

Таким чином, застосування мупіроцину для терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів, що заснована на алгоритмі диференційованого призначення зовнішньої терапії відповідно до нозологічної форми дерматозу, характеру клінічних проявів та даних діагностики, тобто раціональному адекватному використанні у складі комплексного лікування

зовнішніх форм препаратів, дасть змогу підвищити ефективність терапії в період загострення, уникнути небажаних ефектів, зменшити системне фармакологічне навантаження, досягти стійкої, тривалої ремісії захворювання і значно поліпшити якість життя таких пацієнтів.

Висновки

Мазь Бактопик, що містить мупіроцин, виявляє високоєфективну антибактеріальну дію щодо клінічних полірезистентних штамів *S. aureus* (зокрема штамів MRSA), що дає змогу рекомендувати її застосування для зовнішньої терапії мікробних ускладнень поширених дерматозів. Враховуючи вищезазначені дані, мупіроцин претендує на місце в стандартах лікування як АБП для зовнішнього застосування першого ряду.

Література

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / Ю.Л. Волянский та ін. МОЗ України. К.А.: Державний Фармакологічний центр. 2004. 38 с.
2. Гаркавенко Т.О., Козицька Т.Г. Механізм резистентності та методи виявлення метицилінрезистентного стафілокока (MRSA) (оглядова стаття). Ветеринарна біотехнологія. 2016. № 28. С. 42–54.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва. 1999. 360 с.
4. Дослідження антибактеріальної активності мазей з левофлоксацином, офлоксацином та діоксидином на полірезистентних клінічних штамів збудників ранової інфекції / М.О. Ляпунов та ін. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 2(3). С. 271–276.
5. Заславский Д.В., Барінова А.Н. Микробиом кожи при atopическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. Медицинский совет. 2018. № 2. С. 170–176.
6. Зовнішня антибактеріальна терапія: сучасні можливості лікування / Я.Ф. Кутасевич та ін. Дерматологія та венерологія. 2019. № 3 (85). С. 24–30.
7. Керівництво з лікування atopічного дерматиту Європейського дерматологічного форуму, 2018. Дерматологія та венерологія. 2018. № 2 (80). С. 87–88.
8. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Мангушева В.Ю. Исследование состава микробиоты кожи и анализ ее антибиотикорезистентности у больных аллергодерматозами. Экспериментальная і клінічна медицина. 2018. № 1 (78). С. 101–107.
9. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Олійник О.І. Нові можливості зовнішньої антибактеріальної терапії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019. № 2(73). С. 63–69.
10. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения ран / Б.М. Даченко, С.В. Бирюкова, С.В. Тамм и др. М.: МЗ СССР, 1989. 47 с.
11. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
12. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
13. Сравнительная эффективность 0,75% мази хлорамфеникола и 2% мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей / Ю.А. Белькова и др. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 1. С. 57–65.
14. Чутливість до антибактеріальних препаратів збудників позаликарняних інфекцій / Т.П. Осолодченко та ін. Annals of Mechnikov Institute. 2015. № 1. С. 29–38.
15. Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів / О.А. Назарчук та ін. Український медичний часопис. 2012. № 3 (89). С. 107–109.
16. Blazewicz I., Jaskiewicz M., Bauer M. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? Adv Dermatol Allergol. 2017. Vol. XXXIV, Iss.6. P. 553–560.
17. Booth J.H., Benrimoj S.I. Mupirocin in the treatment of impetigo. Int. J. Dermatol. 1992. Vol. 31, No. 1. P. 1–9.
18. Chain E.B., Mellows G. Pseudomonic acid. Part I. The structure of pseudomonic acid A, a novel antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. J. Chem. Soc. Perkin Transactions. 1977. Vol. 1. P. 294–309.
19. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis / T. Kobayashi et al. Immunity. 2015. Vol. 42, Iss. 4. P. 756–766.
20. Francis N.A., Ridd M.J., Thomas-Jones E. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care. Annals of family medicine. 2017. Vol. 15, № 2. P. 124–130.
21. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema / D. Bonamonte et al. Ital Dermatol Venereol. 2014. Vol. 149 (4). P. 453–459.
22. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens* / A.T. Fuller et al. Nature. 1971. Vol. 234. P. 416–417.

References

1. Voliansky JuL, et al. Vyvchennya spetsyfychnoy aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi (Study of the specific activity of antimicrobial drugs: guidelines). MOZ Ukrainy. K.A.: Derzhavnyi farmakolohichnyi tsentr. 2004. 38 p.
2. Harkavenko TO, Kozytzka TH. Mekhanizm resyentnosti ta metody vyvavlennya metytsylinrezystentnoho stafylokoaka (MRSA) (ohlyadova stattya) (Mechanism of resistance and methods of detection of methicillin-resistant staphylococcus (review article). Vetrynarna biotekhnolohiia. 2016;28:42–54 (In Russ.).
3. Glanc S. Medico-biologicheskaya statistika (Biomedical statistics). Moscow. 1999, 360 p. (In Russ.).
4. Liapunov MO, et al. Doslidzhennya antybakterialnoy aktyvnosti mazel z levofloksatsynom, ofloksatsynom ta dioksydydom na polirezystentnykh klinichnykh shتامakh zbudnykiv ranovoyi infektsiyi (Study of antibacterial activity of ointments with levofloxacin, ofloxacin and dioxidine on multidrug-resistant clinical strains of wound infection pathogens). Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2015;2(3):271–276 (In Ukr.).
5. Zaslavskiy DV, Barinova AN. Mikrobiom kozhii pri atopicheskom dermatite i osobennosti razlichnykh sredstv bazisnogo ukhoda za kozhej (Skin microbiome in atopic dermatitis and features of various skin care products). Medicynskiy sovet. 2018;2:170–176 (In Russ.).
6. Kutasevych YaF, et al. Zovnishnyia antybakterialna terapiya: suchasni mozhyvosti likuvannya (External antibacterial therapy: modern treatment options). Dermatolohiia ta venerolohiia. 2019;3(85):24–30 (In Ukr.).
7. Kerivnyctvo z likuvannya atopichnoho dermatytu Yevropeyskoho dermatolohichnoho forumu, 2018 (Guide to the treatment of atopic dermatitis of the European Dermatological Forum, 2018). Dermatolohiia ta venerolohiia. 2018;2(80):87–88 (In Ukr.).
8. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Mangusheva VYu. Issledovaniye sostava mikrobioty kozhii i analiz yey antybiotikorezistentnosti u bolnykh allergodermatozami (Study of the composition of skin microbiota and analysis of its antibiotic resistance in patients with allergic dermatoses). Eksperymentalna i klinichna medytsyna. 2018;1(78):101–107 (In Russ.).
9. Kutasevych YaF, Dzhoraieva SK, Oliyinyk OI. Novi mozhyvosti zovnishnyia antybakterialnoy terapiyi (New opportunities for external antibacterial therapy). Ukrainykyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2019;2(73):63–69 (In Ukr.).
10. Datsenko BM, Biryukova SV, Tamm SV, et al. Metodicheskiye rekomendatsii po eksperymentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennykh preparatov dlya mestnogoolecheniya ran (Methodological recommendations for experimental (preclinical) study of drugs for local treatment of wounds) Moscow: MZ SSSR, 1989. 47 p. (In Russ.).
11. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 «Pro zatverdzhennya metodychnykh vkazivok «Vyznachennya chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» (About the statement of methodical instruction «Determination on sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs») (In Ukr.).
12. Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22.04.1985 «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyayemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy (On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions)» (In Russ.).
13. Belkova YuA, et al. Sravnitel'naya effektivnost 0,75% mazi khloramfenikola i 2% mazi mupirotsina pri lechenii v ambulatornykh usloviyakh vzroslykh patsiyentov s infektsiyami kozhii i myagkikh tkaney (Comparative efficacy of 0,75% chloramphenicol ointment and 2% mupirocin ointment in outpatient treatment of adult patients with skin and soft tissue infections). 2007;9(1):57–65 (In Russ.).
14. Osolodchenko TP, et al. Chutlyvist do antybakterialnykh preparativ zbudnykiv pozalikalrnyykh infektsiy (Sensitivity to antibacterial drugs of nosocomial infections). Annals of Mechnikov Institute. 2015;1:29–38 (In Ukr.).
15. Nazarchuk OA, et al. Chutlyvist klinichnykh shتامiv Staphylococcus aureus do antybakterialnykh preparativ (Sensitivity of clinical strains of *Staphylococcus aureus* to antibacterial drugs). Ukrainykyi medychny chasopys. 2012;3(89):107–109 (In Ukr.).
16. Blazewicz I, Jaskiewicz M, Bauer M. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? Adv Dermatol Allergol. 2017;XXXIV(6):553–560.
17. Booth JH, Benrimoj SI. Mupirocin in the treatment of impetigo. Int. J. Dermatol. 1992;31(1):1–9.
18. Chain EB, Mellows G. Pseudomonic acid. Part I. The structure of pseudomonic acid A, a novel antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. J. Chem. Soc. Perkin Transactions. 1977;1:294–309.
19. Kobayashi T, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. Immunity. 2015;42(4):756–766.
20. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care. Annals of family medicine. 2017;15(2):124–130.
21. Bonamonte D, et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. Ital Dermatol Venereol. 2014;149(4):453–459.
22. Fuller AT, et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. Nature. 1971;234:416–417.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ С МУПИРОЦИНОМ НА ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММАХ *S. AUREUS*, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораева, О.И. Олейник, В.В. Гончаренко, Н.В. Соболев,
Е.В. Щеголева, Е.К. Иванцова, А.Р. Бабута, О.В. Пугачева
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

Распространенные дерматозы характеризуются частым рецидивированием и усложняются присоединением вторичной инфекции, зачастую резистентной к традиционной антибактериальной терапии. На сегодняшний день является актуальной разработка топического препарата, который не использовался бы системно.

Цель работы – исследование антибактериальной активности мази с мупироцином на полирезистентных клинических штаммах *S. aureus*, полученных от больных с распространенными дерматозами.

Материалы и методы. Определение спектра чувствительности к антибактериальным препаратам 142 штаммов, выделенных с пораженных участков кожи больных с распространенными дерматозами. Для определения антибактериального действия мази с мупироцином в отношении 49 штаммов *S. aureus* использовали метод диффузии в агар (метод колодцев).

Результаты и обсуждение. Установлено, что мупироцин активно подавлял рост как штаммов MRSA, так и MSSA. Из 49 изученных штаммов не было выявлено ни одного резистентного к мупироцину.

Выводы. Мазь Бактопик, содержащая мупироцин, оказывает высокоэффективное антибактериальное действие на клинические полирезистентные штаммы *S. aureus* (в т.ч. MRSA), что позволяет рекомендовать ее в качестве наружной терапии микробных осложнений распространенных дерматозов.

Ключевые слова: клинические штаммы *S. aureus*, антибиотикорезистентность, наружная терапия, антибактериальная терапия, мупироцин.

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF OINTMENT WITH MUPIROICIN ON POLYRESISTENT CLINICAL STRAINS *S. AUREUS*, ISOLATED FROM PATIENTS WITH DISSEMINATED DERMATOSIS

Ya.F. Kutasevych, S.K. Dzhoraeva, O.I. Oliinyk, V.V. Goncharenko, N.V. Sobol,
O.V. Shchogoleva, O.K. Ivantsova, A.R. Babuta, O.V. Pugachova
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

Disseminated dermatoses are characterized by frequent recurrence and are complicated by the accession of a secondary infection, often resistant to traditional antibacterial therapy. The development of a topical drug that would not be used systematically is relevant today.

The objective of the work: study of the antibacterial activity of mupirocin ointment on multidrug-resistant clinical strains of *S. aureus*, isolated from patients with disseminated dermatoses.

Materials and methods. 142 strains of *S. aureus* extracted from the affected areas of the skin of patients with disseminated dermatoses were studied to determine the spectrum of sensitivity to antibacterial drugs. The method of diffusion into agar (method of wells) was used to determine the antibacterial action of the ointment with mupirocin for 49 strains of *S. aureus*.

Results and discussion. It was found that mupirocin actively inhibited the growth of both MRSA and MSSA strains. Among the 49 strains studied, no mupirocin resistant was found.

Conclusions. Ointment Bactopic with mupirocin is highly effective on clinical strains of *S. aureus* (including MRSA strains), which allows us to recommend it as an external therapy for microbial complications of disseminated dermatoses

Key words: clinical strains *S. aureus*, antibiotic resistance, external therapy, antibacterial therapy, mupirocin.

Відомості про авторів:

Кутасевич Яніна Францівна – д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Джораєва Світлана Кар'ягдівна – д-р мед. наук, завідувач лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>

Олейник Ольга Іванівна – аспірант, лікар відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3895-3352>

Гончаренко Валентина Василівна – канд. мед. наук, наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-0818>

Соболев Наталя Володимирівна – лікар-бактеріолог клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-0174>

Щоголева Олена Володимирівна – мол. наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7235-3556>

Іванцова Олена Костянтинівна – бактеріолог клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9544-0644>

Бабута Анастасія Романівна – лаборант лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6807-7707>

Пугачова Оксана Вікторівна – лаборант лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2202-2386>