

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСЕПТИКА «ХЛОРДИКС» НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ IN VITRO

УДК 542.8

А.А. Царегородцева, Н.Н. Катаева

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье представлены результаты измерений ряда физико-химических показателей антисептической композиции «Хлордикс», приготовленной из водных растворов 0,05%-го хлоргексидина биглюконата и 1%-го диоксида с различным объемным соотношением компонентов. Произведена качественная оценка взаимосвязи определенных физико-химических свойств с механизмом антисептического действия препаратов в рамках обоснования его применения для лечения хирургической инфекции в I фазе.

Ключевые слова: хлоргексидин-диоксидавая смесь, физико-химические свойства, антисептическое действие.

ESTIMATION OF THE EFFICIENCY OF ANTISEPTIC APPLICATION «CHLORDIX» BASED ON STUDYING ITS PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES IN VITRO

A.A. Tsaregorodtseva, N.N. Kataeva

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

The article presents the results of measurements of a number of physicochemical parameters of the antiseptic composition «Chlordix» prepared from aqueous solutions of 0.05% chlorhexidine digluconate and 1% dioxidine with a different volume ratio of components. A qualitative assessment was made of the relationship of certain physicochemical properties with the mechanism of the antiseptic effect of drugs in the framework of substantiating its use for the treatment of surgical infection in phase I.

Keywords: chlorhexidine-dioxidine mixture, physico-chemical properties, antiseptic action.

Введение

Согласно данным статистики, частота развития гнойно-хирургических заболеваний и гнойных осложнений в хирургии остается на достаточно высоком уровне: доля пациентов с гнойной инфекцией составляет 30–45% среди всех больных хирургического профиля [1; 2]. В то же время в России вопрос местного лечения пациентов с раневой инфекцией недостаточно стандартизирован, существующие рекомендации не содержат описания конкретных препаратов и их ключевых свойств, что приводит к выбору хирургами недостаточно эффективных препаратов. Хирурги переоценивают значение мази Левомеколь в I фазе раневого процесса, по сравнению с препаратами Хлоргексидина и Диоксида, что может быть связано, с одной стороны, с приоритетным выбором комбинированных препаратов, и с другой стороны, — с ограничениями применения Хлоргексидина и Диоксида в качестве монотерапии [1].

В 2008 г. на базе химического факультета Воронежского государственного университета Булыниным В.В. и Пархисенко Ю.А. была изобретена и запатентована смесь Хлоргексидина биглюконата (ХГБ) и Диоксида (ДИО) под названием «Антисептическая композиция «Хлордикс». По заявлению разработчиков композиции, изобретение обеспечивает широкий спектр активности, в том числе по отношению к кислотоустойчивым формам бактерий, что позволяет активно применять данный препарат для лечения ран, в том числе в I фазе раневого процесса [3].

Цель исследования

Экспериментально обосновать возможность применения антисептической композиции «Хлордикс» для лечения ран в I фазе раневого процесса на основе изучения физико-химических показателей смеси.

Материалы и методы исследования

В ходе работы были приготовлены две параллели смесей из 0,05%-го ХГБ и 1%-го ДИО с разным долевым соотношением компонентов. В первой параллели растворов долевого соотношение ХГБ : Диоксидин составляет 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1. Вторая параллель растворов смесей готовилась с преобладанием Диоксида, объемное соотношение Диоксидин : ХГБ в растворах составляет 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1. Все физико-химические показатели определялись как для смесей, так и для чистых компонентов. Окислительно-восстановительный потенциал и водородный показатель (рН) исследуемых растворов определяли методом потенциометрии на рН-метре «рН150МИ». Кондуктометрическим методом измеряли удельную электропроводность на кондуктометре «АНИОН 7020». Определение поверхностного натяжения растворов было проведено сталагмометрическим методом, основанным на подсчете числа капель стандартной (дистиллированной) воды и исследуемой жидкости, вытекающих из сталагмометра.

Результаты исследования и их обсуждение

При потенциометрическом определении рН в растворах двух параллелей смесей было выявлено закономерное изменение водородных показателей смеси в зависимости от доли

чистого компонента (рис. 1). С увеличением объемной доли хлоргексидина отмечается повышение водородных показателей смесей, так как рН хлоргексидина выше, чем у диоксида (6,7-6,8 > 5,45-5,5). И, наоборот, с увеличением массовой доли диоксида в растворе наблюдалось снижение водородного показателя.

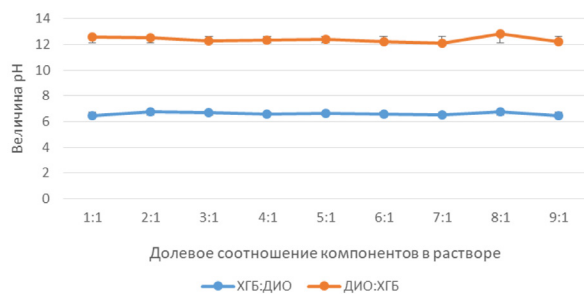


Рис. 1. Водородные показатели хлоргексидин-диоксиновых смесей

Одним из механизмов antimicrobial действия антисептических растворов является создание в ране среды, «неудобной» для жизнедеятельности микроорганизмов. Для каждого микроорганизма характерен свой оптимум кислотности среды, но в большинстве своем он близок к нейтральному показателю. Водородный показатель чистого раствора хлоргексидина биглюконата ближе к нейтральному рН, чем раствор диоксида. Поэтому применение хлоргексидина в комбинации с антибиотиком диоксидином позволит снизить рН среды, что повысит бактерицидное действие препарата. Прямое бактерицидное действие будет заключаться в том, что изменение рН изменит знак заряда поверхности клетки и приведет к изменению ее проницаемости, а это нарушит нормальный обмен веществ. Косвенное влияние изменения рН будет заключаться во влиянии на степень диссоциации компонентов среды, что может привести к невозможности поступления питательных веществ в клетку.

Данная композиция может проявить эффективность в отношении кислотоустойчивых штаммов микроорганизмов, таких как *Helicobacter pylori* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые предпочитают расти на нейтральных средах. Это является новым заявленным свойством смеси, которым не обладают её компоненты. Проведенные микробиологические исследования смеси «Хлордикс» показывают: рост колоний *Mycobacterium tuberculosis* на питательных средах не менее чем в два раза уменьшался, если диоксидин и хлоргексидин были взяты в концентрациях на уровне 0,01-0,9% и 0,01-0,5% соответственно. Отмечена стерильность посевов в присутствии диоксида в концентрации не менее 0,9% и хлоргексидина биглюконата в концентрации не менее 0,05% [3].

Кроме того, имеются данные об активности антисептической композиции против колоний *Helicobacter pylori*, в которых наблюдался выраженный бактерицидный эффект смеси. Активность заявленной композиции в отношении *Helicobacter pylori* подтвердилась также клиническими примерами при лечении больных с язвенной болезнью желудка [3].

С водородным показателем тесно связан окислительно-восстановительный потенциал (ОВП), величина которого служит мерой интенсивности процессов окисления и восстановления, протекающих в данном растворе. Величина ОВП прямо пропорциональна степени аэрации — насыщения кислородом — раствора. Данный показатель минимален при насыщении среды водородом и максимален при насыщении ее кислородом [4].

Измерение ОВП, проведенное параллельно с определением рН потенциометрическим методом, показало, что окислительно-восстановительный потенциал у диоксида выше, чем у хлоргексидина биглюконата (рис. 2).

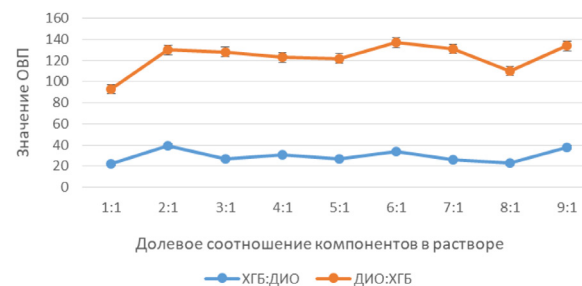


Рис. 2. Окислительно-восстановительные потенциалы хлоргексидин-диоксиновых смесей

С увеличением объемной доли диоксида и снижением объемной доли хлоргексидина биглюконата в растворе отмечается увеличение ОВП. Учитывая, что по отношению к окислительно-восстановительным условиям среды микроорганизмы делятся на облигатных аэробов, облигатных и факультативных анаэробов и микроаэрофилов, изменение ОВП среды повлияет на интенсивность размножения групп микроорганизмов и направленность вызываемых ими биохимических процессов [2]. Растворы второй параллели (ДИО : ХГБ) показали максимальное значение ОВП в соотношении 2:1, 5:1, 6:1, 9:1. Высокие показатели ОВП соответствуют хорошему насыщению данных растворов кислородом.

Таким образом, применение хлоргексидина биглюконата в комбинации с диоксидином является более эффективным по данному показателю и позволяет предполагать возможность использования данных композиций против анаэробных микроорганизмов. Показатель свидетельствует о преимуществе композиции против чистого раствора хлоргексидина биглюконата, в то время как раствор диоксида и в качестве монопрепарата может быть активен против анаэробов (*Clostridium perfringens*) [1]. Включение в спектр действия смеси анаэробных микроорганизмов важно для применения препарата в I фазу течения раневого процесса, когда для хирурга необходимо выбрать препарат с максимальной активностью против самых разнообразных штаммов и предотвратить развитие тяжелой анаэробной инфекции.

Величина удельной электропроводимости препарата влияет на взаимодействие ионов лекарственного вещества с ионами бактериальной клетки. Хлоргексидин, имеющий катионную природу, реагирует с фосфатными группами оболочек бактерий. Высокая удельная электропроводность раствора антисептика свидетельствует о большом количестве

ионов, способных нарушить ток ионов через ионные каналы в мембране бактериальных клеток и баланс электролитов в околоклеточном пространстве микроорганизмов. Это приводит к перфорации мембраны микроорганизма и нарушению обмена веществ внутри клетки.

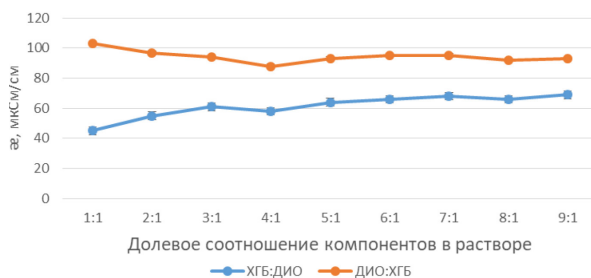


Рис. 3. Удельная электропроводность хлоргексидин-диоксидиновых смесей

Долевое соотношение компонентов смеси влияет на удельную электропроводность смеси, так как ХГБ является сильным электролитом, а диоксидин — слабым (рис. 3). Таким образом, раствор 1%-го диоксидина в любом соотношении с ХГБ снижает эффективность антисептической композиции по данному показателю.

На доставку лекарственной формы к мишени и распределение препарата по обрабатываемой поверхности влияют поверхностно-активные свойства веществ [4]. ХГБ в качестве катионного поверхностно-активного вещества (ПАВ) значительно снижает поверхностное натяжение, в то время как диоксидин повышает его (рис. 4).

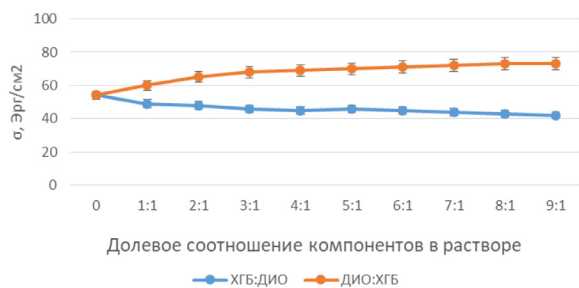


Рис. 4. Изотермы поверхностного натяжения хлоргексидин-диоксидиновых смесей

Литература

1. Привольнев, В. В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В. В. Привольнев // Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – Т 2. – №1. – С. 13–18.
2. Привольнев, В. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? / В. В. Привольнев, Н. А. Зубарева, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т 19, – № 2. – С. 131–138.
3. Антисептическая композиция «Хлордикс»: пат. 2 351 365 Рос. Федерация : МПК А61L2/18 жидких веществ.
4. Матюшина, Г. П. Влияние вспомогательных веществ на физико-химические свойства водных растворов антисептиков гуанидинового ряда / Г. П. Матюшина, И. И. Краснюк, Ю. Е. Абрикосова и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40. – № 7. – С. 45 – 48.

Сведения об авторах

А.А. Царегородцева — студент 3 курса лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет; anya.tsaregorodtseva@mail.ru;
Н.Н. Катаева — к.х.н., доцент, кафедра общей химии, Уральский государственный медицинский университет; kataeva.nn@mail.ru.

Таким образом, данный показатель свидетельствует об эффективности смесей с преобладанием в растворе ХГБ (1 параллель растворов). С увеличением массовой доли ХГБ в растворе величина поверхностного натяжения уменьшается, что можно объяснить накоплением молекул ПАВ на поверхности границы раздела фаз жидкость / воздух. Чем выше концентрация ПАВ, тем больше поверхностная энергия и сильнее «слипание» молекул вещества и субстрата, т.е. сильнее адгезия. С повышением массовой доли ХГБ в растворе улучшаются адгезивные свойства антисептика к обрабатываемой поверхности. Это особенно важно при наличии глубоких повреждений кожи и мягких тканей и полостных ран.

Выводы

1. Все изученные физико-химические показатели хлоргексидин-диоксидиновых смесей вносят свой вклад в механизм антисептического действия препарата «Хлордекс», но наиболее значимыми для новой антисептической композиции является влияние диоксидина на водородный показатель и окислительно-восстановительный потенциал и хлоргексидина биглюконата на поверхностное натяжение и электропроводность.

2. Снижение водородного показателя антисептика за счет добавления диоксидинового раствора приведет к формированию на поверхности раны кислой среды, оказывающей губительное действие на кислотоустойчивые *Helicobacter pylori* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые предпочитают расти на нейтральных средах.

3. Анализ эффективности композиции и достоверные сведения о безопасности и побочных действиях компонентов смеси позволяют предположить более высокую терапевтическую эффективность в отношении ран в I фазе течения раневого процесса растворов с преобладанием хлоргексидина биглюконата, поэтому для дальнейших исследований рекомендуются смеси из 1-ой параллели исследованных растворов.