УДК 616-001.45(075.8)
DOI https://doi.org/10.32782/2786-7684/2024-1-19

Колесник Олександра Олегівна,
аспірант кафедри генетики,
фізіології рослин та мікробіології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-1331-4151
м. Ужгород, Україна

Кривцова Марина Валеріївна,
доктор біологічних наук, професор кафедри генетики,
фізіології рослин та мікробіології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0001-8454-2509
м. Ужгород, Україна

Савенко Маріанна Вікторівна,
кандидат біологічних наук, асистент кафедри генетики,
фізіології рослин і мікробіології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0003-4434-182X
м. Ужгород, Україна

Уровський Олександр Олександрович,
завідувач травматологічним відділенням,
Центральна міська клінічна лікарня м. Ужгорода
ORCID ID: 0009-0008-8759-2905
м. Ужгород, Україна

Ефективність антисептичних препаратів на ізоляти ускладнених вогнестрільних ран в дослідженнях in vitro

Вступ. Антисептичні препарати місцевої дії відіграють значну роль у профілактиці та лікуванні запальних процесів різної етіології. Ізоляти ранових інфекцій, особливо вогнепальних, характеризуються підвищеною стійкістю до антимікробних препаратів. Своєчасна обробка рани ефективним антисептичним засобом, у раді випадків, може попередити інфікування рани на етапі першої медичної допомоги. Отже, вибір антимікробного антисептичного засобу є надзвичайно важливим для правильної стратегії антимікробної комплексної терапії.

Мета. Метою нашої роботи було дослідити чутливість ізолятів із ускладнених ран до найбільш уживаних у хірургічній практиці антисептичних засобів.

Матеріали та методи. З цією метою з ранової поверхні відбирали мазок за допомогою стерильної транспортної системи FLmedical (Italy). Для проведення досліджень були використані типові музейні культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Candida albicans* ATCC 885-653 та клінічні ізоляти: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp*., *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* та *Candida glabrata*. У дослідженні використані комерційні вітчизняні антисептичні засоби: Декаметоксин («Декасан», ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), Повідон-йод («Бетадин» ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина), Діоксидин («Діоксидин», АТ «Фармак», Україна), Кутасепт (BODE Chemie GmbH, Німеччина), Хлоргексидин (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна) та Мірамістин («Мірамістин». ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна).

Результати. Встановлено, що мікроорганізми, ізольовані із ранової поверхні проявляли чутливість до трьох антисептиків: Повідон-йоду, Діоксидину та Декаметоксину. Широкий спектр антимікробної активності на музейні та клінічні ізоляти проявляли чотири із взятих в експеримент антисептика. Високий рівень антимікробної дії спостерігали за впливу Повідон-йоду. Декаметоксин також характеризувався широкою антимікробною активністю, проте практично не мав антимікробної дії щодо бактерій роду *Klebsiella*. Діоксидин також мав широкий спектр антимікробного впливу на ранові ізоляти, проте не виявлено в умовах in vitro затримки росту піогенного стрептококу. Найнижчу активність спостерігали до Мірамістину та Хлоргексидину. Діоксидин був ефективним щодо грам негативних полірезистентних бактерій родів *Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Acinetobacter spp.*

Висновки. Дослідження показали, що антисептики характеризуються вибірковістю дії на мікроорганізми. Правильний вибір антисептичного препарату є важливим етапом лікування та в ряді випадків може бути вирішальним у проведенні антимікробної терапії.

Ключові слова: мікроорганізми ранової поверхні, антисептики, антимікробні властивості, чутливість до антимікробних препаратів.

Kolesnyk Oleksandra Olehivna, PhD Student, Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-1331-4151, Uzhhorod, Ukraine

Kryvtsova Maryna Valeriivna, Doctor of Science in Biology, Professor of Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0001-8454-2509, Uzhhorod, Ukraine

Savenko Marianna Viktorivna, PhD, Assistant Professor of the Department Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0003-4434-182X, Uzhhorod, Ukraine

Urovskyy Oleksandr Oleksandrovich, Head of Emergency Ward, Uzhhorod Central City Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0008-8759-2905, Uzhhorod, Ukraine

Efficiency of antiseptic drugs on isolates from complicated gunshot wounds in in vitro studies

Introduction. Antiseptic topical preparations play a significant role in prevention and treatment of inflammatory processes of various etiologies. Isolates of wound infections, especially gunshot wounds, are characterised by increased resistance to antimicrobial agents. Timely treatment of the wound with an effective antiseptic agent can in many cases prevent wound infection at the stage of medical emergency treatment. Therefore, the choice of the antimicrobial antiseptic drug is extremely important for the correct strategy of complex antimicrobial therapy.

Objective. The objective of our study was to investigate the susceptibility of isolates from complicated wounds to antiseptic drugs most commonly used in surgical practice.

Materials and methods. For this purpose, a swab was taken from the wound surface using a FLmedical sterile transport system (Italy). Typical museum cultures of Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Streptococcus pyogenes ATCC 19615, Candida albicans ATCC 885-653, and clinical isolates: Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp., Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and Candida glabrata were used for the study. The following commercial Ukrainian-made antiseptic products were used in the study: Decamethoxin (Decasan, Yuria-Pharm LLC, Ukraine), Povidone-iodine (Betadine, EGIS Pharmaceutical Plant CJSC, Hungary), Dioxidin (Dioxidin, Farmak JSC, Ukraine), Coutasept (BODE Chemie GmbH, Germany), Chlorhexidine (DKP Pharmaceutical Factory LLC, Ukraine) and Miramistin (Miramistin, Darnytsia Pharmaceutical Firm PJSC, Ukraine).

Results. The microorganisms isolated from the wound surface were found to be sensitive to three antiseptics: Povidone-iodine, Dioxidin and Decametoxin. Four of the antiseptics used in the experiment showed a wide range of antimicrobial activity on museum and clinical isolates. A high level of antimicrobial action was observed under the influence of Povidone-iodine. Decamethoxin was also characterised by a broad antimicrobial activity, although it had virtually no antimicrobial effect on Klebsiella spp. Dioxidin also had a broad spectrum of antimicrobial effects on wound isolates, though it was not found to inhibit the growth of pyogenic streptococcus in vitro. The lowest activity was observed for Miramistin and Chlorhexidine. Dioxidin was effective against gram-negative multidrug-resistant bacteria of the Pseudomonas spp., Klebsiella spp. and Acinetobacter spp. genera.

Conclusions. The studies have shown that antiseptic drugs are characterised by selectivity of action on microorganisms. The correct choice of the antiseptic preparation is an important stage of treatment and in some cases it can be decisive in the conduct of antimicrobial therapy.

Key words: wound surface microorganisms, antiseptic drugs, antimicrobial properties, antibiotic susceptibility.

Вступ. Антисептичні препарати відіграють суттєву роль як у профілактиці, так і місцевому лікуванні гострих та хронічних запальних процесів різної локалізації та етіології. Застосування місцевих антисептичних засобів є ключовим елементом лікування ранових поверхонь. Також вони відіграють значну роль при профілактиці бактеріальних запалень. Особливо дана проблема є актуальною для профілактики заражень в умовах військових дій. Своєчасна обробка рани ефективним антисептичним засобом у раді випадків може попередити інфікування рани на етапі першої медичної допомоги. Саме тому дуже важливим є підбір антисептика із високою антибактеріальною та протигрибковою активністю.

На розвиток інфекційних ускладнень військових ран впливає багато чинників. Здебільшого – це велика площа ураження, значне руйнування тканин та тривалий термін між пораненням та первинною обробкою. Також мікробний склад залежить від кліматичних умов та географічного розташування місця, де було отримано поранення. Численні дослідження відмічають різницю між видовим складом інфекційних ускладнень у різких військових конфліктах [12].

Також значний вплив на розвиток ранових інфекцій мають внутрішньолікарняні інфекції. Вони часто характеризуються панрезистетністю до антимікробних препаратів, через що становлять небезпеку для життя пацієнтів. Існують дані про те, що кількість летальних випадків після приєднання внутрішньолікарняних інфекцій становить понад 40% [11].

Згідно Європейських настанов одним із антисептиків вибору є повідон-йод. Він є антисептиком вибору при вогнепальних, ножових ран та укусів, широко застосовується для обробки операційних полів та післяопераційних ран. Проте його не рекомендують застосовувати для обробки хронічних ран через його цитотоксичність [1].

Дослідження застосування повідон-йоду в офтальмології вказують на його високу антибактеріальну та протигрибкову активність при короткочасному застосуванні. Також зазначалось, що препарат знижує ймовірність резистентності за рахунок множинних механізмів дії на бактеріальну клітину [7].

У хірургії окрім повідон-йоду значною популярністю користується діоксидин. Його застосовують для промивання і тампонування гнійних ран. Діоксидин володіє вираженою активністю проти аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Також відмічається його дія на панрезистентні штами [10].

В останні роки для обробки ран та профілактики бактеріальних ускладнень широко застосовують декаметоксин. Вчені фіксують його високу активність щодо панрезистентних мікроорганізмів, а також антисептик пригнічував ріст бактерій з вираженими біоплівкоутворюючими властивостями [8].

Хлоргексидин є одним із найбільш уживаних антисептиків. Він широко застосовується для обробки ранових поверхонь. Хлоргексидин характеризується широким спектром дії (активний проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікроскопічних грибів) [4].

Проте численні дослідження вказують на зростання резистентності мікроорганізмів до хлоргексидину [7].

Також у літературі зустрічаються дані про його перехресну резистентність з сульфометоксазолом, тетрацикліном, цефотаксимом та іміпенемом [4].

Одним із антисептиків, що широко застосовуються в Україні є мірамістин. Він характеризується широким спектром дії, проте дослідження вказують на те, що найбільш стійкими мікроорганізмами є *Staphylococcus spp* [4].

Порівнюючи активність антисептичних препаратів виявилось, що діоксидин та повідон-йод неактивні щодо стрептококів та ентерококів, а діоксидин та мірамістин – до *Candida albicans*. Високий антибактеріальний ефект щодо стрептококів, стафілококів та мікроскопічних грибів виявляв хлоргексидин у високих дозах, що муть бути шкідливими для здоров'я [10].

Згідно з нашими попередніми дослідженнями чутливості бактерій та мікроскопічних грибів виділених з ротової порожнини, найширший спектр дії мав декаметоксин, проте він не проявляв антимікотичної дії. Найбільш активним проти стафілококів був діоксидин. Мірамістин та хлоргексидин проявляли низьку антибактеріальну та протигрибкову активність [9].

У зв'язку із вищевикладеним, метою нашої роботи було дослідити чутливість ізолятів із ускладнених ран до найбільш уживаних у хірургічній практиці антисептичних засобів.

Методологія та методи дослідження. Забір біологічного матеріалу проводили на базі центральної міської клінічної лікарні. З цією метою з ранової поверхні брали мазок за допомогою стерильної транспортної системи FLmedical (Italy). Вивчення антимікробної активності проводили у мікробіологічній лабораторії кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології ДВНЗ «УжНУ».

Для проведення досліджень були використані типові музейні культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Candida albicans* ATCC 885-653 та клінічні ізоляти: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* та *Candida glabrata*.

У дослідженні використані комерційні вітчизняні антисептичні засоби: Декаметоксин («Декасан», ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), Повідон-йод («Бетадин» ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина), Діоксидин («Діоксидин», АТ «Фармак», Україна), Кутасепт (BODE Chemie GmbH, Німеччина), Хлоргексидин (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна) та Мірамістин («Мірамістин». ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна).

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних засобів визначали методом дифузії в агар (діаметр лунки 8 мм). Із 24-годинної культури мікроорганізмів готували суспензію (інокулюм) у стерильному фізіологічному розчині. Інокулюм висівали на поверхню агару Мюллер Хінтон для бактерій та агару Сабуро для мікроскопічних грибів. Досліджуваний антисептик вносили у лунку у кількості 20 мкл. Облік результатів проводили через 24 год. після інкубації у термостаті (37°С) для бактерій та 48 год. (35°С) для мікроскопічних грибів. Діаметр зон затримки росту вимірювали у мм, включаючи діаметр лунки. Загалом було досліджено 78 посівів клінічних ізолятів [2].

Виклад основного матеріалу дослідження. Широкий спектр антимікробної активності на музейні та клінічні ізоляти проявляли чотири із взятих в експеримент антисептика (табл. 1, рис. 1-2). Високий рівень антимікробної дії спостерігали за впливу повідон-йоду. Декаметоксин також характеризувався широкою антимікробною активністю, проте практично не мав антимікробної дії щодо бактерій роду *Klebsiella*. Діоксидин також мав широкий спектр антимікробного впливу на ранові ізоляти, проте не виявлено в умовах in vitro затримки росту піогенного стрептококу.

Чутливість *Klebsiella spp*. до антисептиків була штамоспецифічною. Так, із 13 ізолятів зовсім не проявляли чутливості до декаметоксину 16 культур, а щодо 10-ти культур зони затримки росту варіювали від 11 до 14 мм. До повідон-йоду чутливими були 22 штамів, мінімальний показник затримки росту становив

Таблиця 1

Антимікробна активність антисептиків щодо музейних та клінічних ізолятів ускладнених ран

Тест культура	Декаметоксин	Повідон-йод	Діоксидин	Кутасепт	Хлоргексидин	Мірамістин
Escherichia coli ATCC 25922	14,50±0,50	18,22±0,56	31,00±1,00	10,58±0,59	13,17±0,76	-
Staphylococcus aureus ATCC 25923	18,67±0,33	26,21±0,68	27,00±0,58	21,58±0,69	11,33±0,33	-
Streptococcus pyogenes ATCC 19615	18,00±0,58	19,26±0,63	17,33±0,33	18,25±0,63	-	-
*Escherichia col*i	14,00±1,00	17,00±1,00	30,00±1,00	-	-	-
Klebsiella spp.	12,40±1,14	21,64±8,18	31,73±7,19	17,00±10,68	15,00±1,73	-
Pseudomonas spp.	36,00±1,00	17,00±1,41	38,50±2,12	-	-	-
Acinetobacter spp.	14,00±1,00	24,00±10,10	26,25±11,03	12,00±2,83	-	-
Staphylococcus haemolyticus	38,00±1,00	34,00±1,00	27,00±1,00	32,00±1,00	-	-
Staphylococcus aureus	18,53±3,11	27,33±8,04	22,60±8,56	21,63±2,83	19,50±4,42	12,73±1,71
Streptococcus pyogenes	17,00±1,00	20,50±3,54	-	14,50±2,12	-	-
Candida glabrata	16,50±2,12	36,40±6,19	35,40±5,46	13,50±4,95	-	-

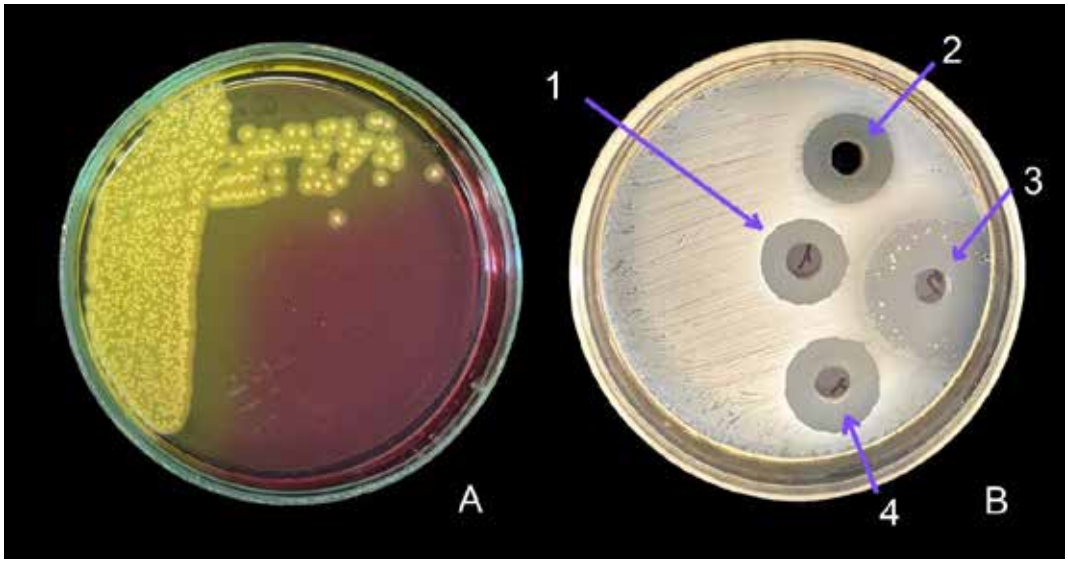

Рис. 1. Антимікробна активність антисептиків щодо клінічного ізоляту *S. aureus* (А-*S. aureus*; В-зони затримки росту під дією антисептиків: 1-Декаметоксин, 2-Повідон-йод, 3-Діоксидин, 4-Кутасепт)

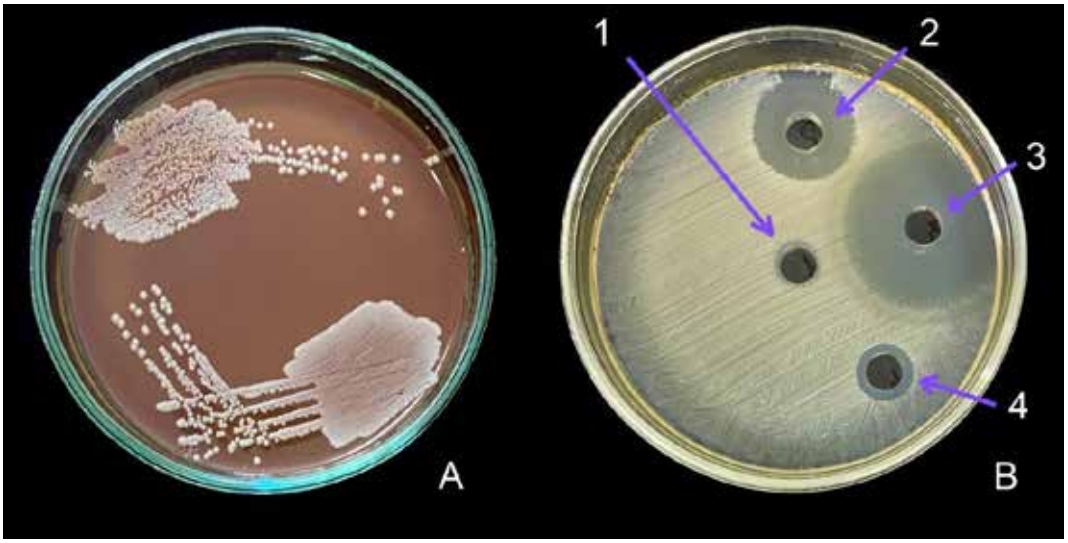

Рис. 2. Антимікробна активність антисептиків щодо клінічного ізоляту Streptococcus pyogenes (А-Streptococcus pyogenes; В-зони затримки росту під дією антисептиків: 1-Декаметоксин, 2-Повідон-йод, 3-Діоксидин, 4-Кутасепт)

12 мм, а максимальний – 40 мм. До діоксидину чутливість проявляли 22 штамів, мінімальна та максимальна затримки росту були 18 та 42 мм відповідно. Досліджені штами *Klebsiella spp*. були майже повністю резистентними до Кутасепту (зони затримки росту спостерігались у 8-х штамів, проте тільки два мали затримку росту 32 мм) та хлоргексидину (низьку чутливість мали 3 штами, затримка росту варіювалась від 14 до 17 мм). До мірамістину досліджені ізоляти були повністю резистентними.

Дослідження показали високий рівень антимікробної активності до декаметоксину щодо бактерій роду *Pseudomonas* та *Staphylococcus haemolyticus.* Помірну активність препарат проявляв до *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes.*

Антисептик повідон-йод проявляв високу активність на бактерії роду *Staphylococcus* та помірну активність щодо *Pseudomonas spp., E. coli, Klebsiellas spp*., *Acinetobacter spp.* та *Streptococcus pyogenes.* Також препарат показав сильну протигрибкову активність щодо клінічних ізолятів *Candida glabrata.*

Препарат Діоксидин був більш активний щодо грамнегативних мікроорганізмів та мікроскопічних грибів роду *Candida,* не впливав на *Streptococcus pyogenes.*

Антисептик Кутасепт проявляв високу та середню активність щодо грампозитивних бактерій, зокрема *Staphylococcus haemolyticus* та не проявляв щодо грамнегативних бактерій та мікроскопічних грибів.

Хлоргексидин проявляв середню активність на клінічні ізоляти *Staphylococcus aureus*.

Нами не виявлено антимікробної активності мірамістину на досліджувані ізоляти.

Отже, дослідження показали антимікробну активність антисептичних засобів: декаметоксин, повідон-

йод, діоксидин та Кутасепт. Щодо грамнегативних мікроорганізмів найвищу активність мав діоксидин, щодо грампозитивних – повідон-йод та Кутасепт. Протигрибкову активність проявляли повідон-йод та діоксидин.

Проблема стійкості мікроорганізмів до антимікробних речовин (антибіотиків та антисептиків) є однією з основних загроз для здоров'я людей. Наразі мультирезистентні штами вийшли за межі лікарень. Саме тому важливим є розуміння біохімічних та генетичних основ резистентності для розробки стратегії для запобігання поширення панрезистентних штамів.

Механізми резистентності мікроорганізмів широко обговорюється у літературі. Зокрема, виділяють 4 основні механізми антимікробної резистентності. Першим механізмом є здатність деяких мікроорганізмів модифікувати молекули антимікробних речовин. Це досягається шляхом виділення ферментів, що інактивують препарат приєднуючись до нього. Найбільш поширеними є реакції ацетилювання, фосфорилювання та аденілювання. Даний механізм широко поширений серед грамнегативних та грампозитивних бактерій. Ще одним механізмом є здатність деяких бактерій знижувати проникність антимікробних речовин через зовнішню мембрану. Цим можна пояснити вроджену резистентність *Pseudomonas spp*. та *Acinetobacter spp*. до β-лактамних антибіотиків. Третій механізм захисту мікробної клітини – це захист або зміна мішені. Таким чином знижується спорідненість до молекул антимікробних речовий. Так, одним із класичних прикладів даного механізму є детермінанти стійкості до тетрацикліну які вперше були описані у *Streptococcus spp*. Здатність бактеріальних клітин синтезувати клітинну стінку є ще одним із механізмів формування резистентності до антимікробних речовин [3, 5, 6].

Висновки з дослідження. Проведено вивчення ізолятів ускладнених вогнепальних ран щодо найбільш уживаних в клініці антисептиків. Показано вибіркову активність антисептичних засобів на ізоляти ранових інфекцій.

Встановлено широкий спектр антимікробної дії щодо ізолятів ран діоксидину, повідон-йоду, декаметоксину. Діоксидин був активний щодо грамнегативних бактерій родів *Acinetobacter spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp.* полірезистентних до антибіотиків.

Найнижчий спектр антимікробної дії антисептиків був виявлений щодо *Streptococcus pyogenes.* Встановлено антимікробну активність діоксидину щодо піогенного стрептокока.

ЛІТЕРАТУРА

1. Babalska Z.Ł., Korbecka-Paczkowska M., Karpiński T.M. Wound antiseptics and European guidelines for antiseptic application in wound treatment. *Pharmaceuticals*. 2021. 14.12: 1253.

2. Balouiri M., Sadiki M., Ibnsouda S.K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 2016, 6.2: 71–79.

3. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 2016, 481–511.

4. Osmanov A., Farooq Z., Richardson M. D., Denning, D. W. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS microbiology reviews*, 2020, 44.4: 399–417.

5. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in microbiology*, 2018, 9: 426686.

6. Reygaert W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 2018, 4.3: 482.

7. Tognetto D., Pastore M. R., Guerin G. M., Decorti G., Franzin M., Lagatolla C., et al. Bactericidal activity of three different antiseptic ophthalmic preparations as surgical prophylaxis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2022, 260.1: 289–293.

8. Бабіна Ю.М., Назарчук О.А., Дмитрієв Д.В., Римша О.В., Бегма М.А. дослідження чутливості клінічних штамів s. Aureus до антисептика декаметоксину та місцевих анестетиків. *Art of Medicine.* 2020, 3(15).: 17–22.

9. Костенко О. Є., Кривцова М. В., Костенко Є. Я., Савчук О. В. Аналіз домінуючих мікробних асоціацій у порожнині рота й особливості їх чутливості до антибактеріальних та антисептичних препаратів. *Сучасна стоматологія*, 2018, 5: 40–43

10. Кравченко В. Г., Кравченко А. В., Ємченко Я. О., Дудченко М. О. Локальні антибактерійні засоби в умовах антибіотикорезистентності мікробіому (аналітичний огляд проблеми і перспективи розроблення нових місцевих антибактерійних (антисептичних) засобів). *Проблеми екології і медицини.* 2022. 26 (3-4): 44–50

11. Салманов А. Г. Хірургічні ранові інфекції: проблема та шляхи її вирішення. *СЕС профілактична медицина* 2007. 4:18–23

12. Трихліб В. І., Ткачук С. І., Костенко І. Г., Латишенко С. В., Собкова Ж. В., Рощенко Л. О. et al. Чинники розвитку ранової інфекції та мікрофлора з інфікованих ран при бойовій травмі. *Сучасні аспекти військової медицини*, 2015, 22 (1): 108–119.

REFERENCES

1. Babalska, Z.Ł., Korbecka-Paczkowska M. & Karpiński T.M. (2021). Wound antiseptics and European guidelines for antiseptic application in wound treatment. *Pharmaceuticals*. 14.12: 1253. [in English]

2. Balouiri, M., Sadiki, M. & Ibnsouda, S.K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6.2: 71–79. [in English]

3. Munita, J.M. & Arias, C.A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 481–511. [in English]

4. Osmanov, A., Farooq, Z., Richardson, M. D. & Denning, D. W. (2020). The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS microbiology reviews*, 44.4: 399–417. [in English]

5. Peterson, E. & Kaur, P. (2018). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in microbiology*, 9: 426686. [in English]

6. Reygaert, W.C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 4.3: 482. [in English]

7. Tognetto, D., Pastore, M. R., Guerin, G. M., Decorti, G., Franzin, M., Lagatolla, C., et al. Bactericidal activity of three different antiseptic ophthalmic preparations as surgical prophylaxis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2022, 260.1: 289–293. [in English]

8. Babina Yu.M., Nazarchuk O.A., Dmytriiev D.V., Rymsha O.V. & Behma M.A. (2020). Doslidzhennia chutlyvosti klinichnykh shtamiv s. Aureus do antyseptyka dekametoksynu ta mistsevykh anestetykiv [Research of sensitivity of clinical strains of s. Aureus to decamethoxin and local anesthetics]. *Art of Medicine.* 3(15).: 17–22. [in Ukrainian]

9. Kostenko, O. Ye., Kryvtsova, M. V., Kostenko, Ye. Ya. & Savchuk, O. V. (2018). Analiz dominuiuchykh mikrobnykh asotsiatsii u porozhnyni rota y osoblyvosti yikh chutlyvosti do antybakterialnykh ta antyseptychnykh preparativ. [Analysis of the dominant microbial associations of the cavity of the mouth and especially their sensitivity to antibacterial drugs] *Suchasna stomatolohiia – Modern dentistry*, 5: 40–43 [in Ukrainian]

10. Kravchenko, V. H., Kravchenko, A. V., Yemchenko, Ya. O. & Dudchenko. M.O. (2022). Lokalni antybakteriini zasoby v umovakh antybiotykorezystentnosti mikrobiomu (analitychnyi ohliad problemy i perspektyvy rozroblennia novykh mistsevykh antybakteriinykh (antyseptychnykh) zasobiv). [Local antibacterial agents in conditions of antibiotic resistance of the microbiome (analytical review of the problem and prospects for the development of new local antibacterial (antiseptic) agents)] *Problemy ekolohii i medytsyny – Problems of ecology and medicine.* 26 (3-4): 44–50 [in Ukrainian]

11. Salmanov, A. H. (2007). Khirurhichni ranovi infektsii: problema ta shliakhy yii vyrishennia. [Surgical wound infections: the problem and ways to solve it.] *SES profilaktychna medytsyna – SES preventive medicine* 4:18–23 [in Ukrainian]

12. Trykhlib, V. I., Tkachuk, S. I., Kostenko, I. H., Latyshenko, S. V., Sobkova, Zh. V., Roshchenko, L. O. et al. (2015). Chynnyky rozvytku ranovoi infektsii ta mikroflora z infikovanykh ran pry boiovii travmi. [Factors of wound infection development and microflora of infected wounds after combat trauma.] *Suchasni aspekty viiskovoi medytsyny – Modern aspects of military medicine*, 22 (1): 108–119. [in Ukrainian]