

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА**

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

ЯЦУЛА ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

УДК: 579.582.282.23

**ДИСЕРТАЦІЯ
МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**03.00.07 – мікробіологія
22 – охорона здоров'я**

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

**Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ Яцула О. В.**

**Науковий керівник – Палій Гордій Кіндратович, заслужений діяч науки
і техніки України, доктор медичних наук, професор**

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Яцула О. В. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія (222 – медицина). Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Масштаби використання антибіотиків зросли в медицині, інших галузях науки, а формування стійкості до антибіотиків у мікроорганізмів привело до появи резистентних штамів збудників захворювань; необхідності пошуків нових лікарських антимікробних препаратів, розвитку індустрії протимікробних засобів. В даній дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання сучасної мікробіології – на основі всебічних досліджень обґрунтовано властивості та використання нових антимікробних лікарських препаратів для лікування, профілактики інфекційних захворювань.

Мета дослідження. Мікробіологічне, медичне, фізико-хімічне обґрунтування властивостей та використання лікарських антисептичних препаратів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], септефрилу для лікування, профілактики інфекційних захворювань. Наукова робота містить нові дані про мікробіологічні, фізико-хімічні властивості оригінальних лікарських препаратів, які не мають зарубіжних аналогів.

Результати. Встановлено, що ДКМ[®] (ДВ ІОХ НАН України; ТОВ «Юрія-Фарм») являє собою білий дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді Р та 96 % спирті. рН досліджуваного зразка ДКМ[®] визначали в межах 5,5 до 7,5. Встановлено, що зразок мав питоме оптичне обертання від 48 до 51⁰, що відповідало стандарту даного лікарського засобу за ДФУ. Температура плавлення ДКМ[®] перебувала в межах 163-168⁰С із повним розкладанням при вищезазначеному

температурному діапазоні. Встановлено, що інфрачервоний спектр поглинання досліджуваної субстанції препарату ДКМ[®], попередньо висушеної до постійної маси, отриманий в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду), перебував у межах 400 – 4000 см⁻¹.

Визначено, що ДКМ[®] (ДВ ІОХ НАНУ; ТОВ «Юрія-Фарм» Україна) проявляв високі протимікробні властивості щодо клінічних штамів мікроорганізмів. Мікробоцидно ДКМ[®] діє на штами *S. aureus* ((1,52 ± 0,67) мкг/мл), *S. epidermidis* ((1,21 ± 0,67) мкг/мл); *E. coli* ((16,72 ± 10,2) мкг/мл); *P. aeruginosa* ((35,48 ± 15,4) мкг/мл). *Candida albicans* ((14,45 ± 8,4) мкг/мл). Декаметоксин[®], виготовлений на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії НАН України; ТОВ «Юрія-Фарм», відповідає стандарту ДФУ за медичними, антимікробними, фізичними, хімічними властивостями.

Доведено, що кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище відбувалась повільно за дифузійно-кінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ[®] описувало диференційне рівняння, що дозволило розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії препарату, константу гідролітичної деструкції. Взірці ДКМ[®] за мікробоцидною дією щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* відповідали стандарту ДФУ.

Встановлено, що чутливість штамів стафілококу до ДКМ[®] знаходилась в межах 3,9-7,8 мкг/мл. В результаті проведених досліджень встановлено, що штами стафілокока повільно формували стійкість до ДКМ[®]. Після п'яти пасажів резистентність двох штамів стафілококу збільшилась у два рази, після 10 пасажів – у чотири рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів – у 8-16 разів, після 25 пасажів – у 32 рази. Тридцятикратне пасажування показало, що резистентність до ДКМ[®] у *S. aureus* ATCC 25923 виросла в 64 рази в *S. aureus* 27 – у 32 рази. Резистентність штамів стафілококу до ДКМ[®] формувалась повільно по типу багатоступеневих мутацій. Резистентні біовари стафілококу втрачали здатність утворювати пігмент. На твердих поживних середовищах росли повільно. Протягом 2-3

діб утворювали дрібні колонії в порівнянні з колоніями в контрольних посівах без антисептичних препаратів.

Доведено, що прогнозна чутливість *P. aeruginosa* до антибіотиків, а саме: ампіциліну/сульбактаму, амоксициліну/клавуланату, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефтазидиму, цефепіму, іміпенему, меропенему є низькою. Прогнозне зниження чутливості псевдомонад до беталактамів свідчать про загрозу емпіричного призначення антибіотиків без мікробіологічного визначення їх протимікробної активності, що характеризує новизну цих мікробіологічних даних.

Таким чином, результати виконаного дослідження є новим науковим обґрунтуванням практичного використання антисептичних препаратів. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засібу декаметоксину[®] (порошок, субстанція) затверджено наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. під № 341. Лікарський засіб декаметоксин[®] перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/12180/01/01 на території України **необмежений**. Лікарський засіб декасан[®] перереєстровано в Україні 22.12.2016 р. згідно наказу № 1391 **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/5364/01/01 на території України **необмежений**.

Ключові слова: адгезія, антибіотики, антисептики, декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], септефрил, ніфуроксазид, ципрофлоксацин, резистентність, ультраструктура бактерій, стафілокок, сальмонели.

SUMMARY

Yatsula O. V. Microbiological substantiation of the properties and use of medicinal antimicrobials. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 03.00.07 «Microbiology» . (22 Healthcare). - National Pirogov Memorial

Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The scale of the use of antibiotics has increased in medicine and other branches of science, and the formation of resistance to antibiotics in microorganisms has led to the emergence of resistant strains of pathogens; the need for the search for new medicinal antimicrobial drugs, the development of the industry of antimicrobial agents. In this dissertation the actual scientific task of modern microbiology is solved – on the basis of comprehensive research the properties and use of new antimicrobial drugs.

The aim of the study. Microbiological, medical, physic and chemical substantiation of properties and use of medicinal antiseptic drugs decametoxin[®] (DCM), Decasan[®], Horosten[®], septefril, antibiotics.

The scientific work contains new data on the microbiological, physic and chemical properties of original medicinal preparations that do not have foreign analogues.

Results. It was established that DCM[®] (Experimental production of Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences (EP IOC NAS) of Ukraine ; «Yuria-Pharm» LLC) is a white, fine crystalline powder with a weak specific odor, readily soluble in water and 96 % alcohol. The pH of the test specimen DCM[®] was determined to be within the range of 5,5 to 7,5. It was established, that the specimen had a specific optical rotation from 48 to 51⁰, which corresponded to the standard of this medicinal product accordingly to the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU).

Melting point of DCM[®] ranged 163-168⁰C with full decomposition at the above-mentioned temperature range. It was established that the infrared absorption spectrum of the test substance of the DCM[®] preparation, pre-dried to constant mass, obtained in potassium bromide disks (1 mg of substance in 200 mg of potassium bromide), was within the range of 400 - 4000 cm⁻¹.

In the study of DCM[®] release there was found that the drug has a prolonged elution from a textile carrier, from a composition with polymers.

A threefold repetition of each experimental point to confirm the validity of the results made it possible to establish that DCM[®] release occurred within 15 days. The statistical accuracy was evidenced by an error that did not exceed 5 %. During 15 days, a gradual release of DCM[®], a gradual increase in the concentration of DCM[®] in the solution at a specified time interval was observed. The spectrophotometric study of the optical density of the solution, in which the accumulation of released DCM[®] occurred, allowed to determine its concentration. During the same period of time, the process of releasing an antiseptic medicine from medical nails, treated with only aqueous solutions of DCM[®] (0,1%), was less pronounced. The growth of DCM[®] concentrations in the aqueous phase was twice as slow as that of the DCM[®] polymer model.

It was determined that DCM[®] (IOC NAS of Ukraine, «Yuria-Pharm» LLC, Ukraine) showed high antimicrobial properties in relation to clinical strains of microorganisms. DCM[®] provides microbicidal effect against *S. aureus* ((1,52 ± 0,67) mkg/ml), *S. epidermidis* ((1,21 ± 0,67) mkg/ml); *E. coli* ((16,72 ± 10,2) mkg/ml); *P. aeruginosa* ((35,48 ± 15,4) mkg/ml). *Candida albicans* ((14,45 ± 8,4) mkg/ml). Decamethoxinum[®], manufactured in the Experimental production of Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine; «Yuria-Pharm» LLC, Ukraine, meets the standard SPU for medical, antimicrobial, physical, chemical properties.

There was proved the kinetics of release of decamethoxinum[®] in the aqueous medium, which was slowly following the diffusion-kinetic mechanism (15 days). The release of DCM[®] described the differential equation, which allowed to calculate the effective diffusion coefficient of the drug, the constant of hydrolytic degradation. The microbicidal activity of samples of DCM[®] against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* were in accordance with the SFU standard.

The sensitivity in *Staphylococcus* strains to DCM[®] was found to be within the range of 3,9-7,8 mkg/ml. By the results of the research the strains of *Staphylococcus* were proved to form the resistance to DCM[®] slowly. After five

passages, the resistance of the two strains of *Staphylococcus aureus* increased twice, after 10 passages – four times, after 15 passages – 8 times, after 20 passages – 8-16 times, after 25 passages – 32 times. Thirty-fold passage cultivating has shown that the resistance to DCM[®] in *S. aureus* ATCC 25923 increased 64 times and in *S. aureus* 27 – 32 times. *Staphylococcus* strains resistance to DCM[®] was slowly formed by the type of multi-stage mutations. Resistant biofuels of *Staphylococcus* lost the ability to form a pigment. On solid nutrient media grew slowly. Within 2-3 days formed small colonies compared with colonies in control crops without antiseptic drugs.

It is proved that the predictive sensitivity of *P. aeruginosa* to antibiotics, namely: ampicillin / sulbactam, amoxicillin / clavulanate, cefoperazone, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem is low. The predicted decrease in the sensitivity of *Pseudomonas* to beta-lactams indicates a threat to the empirical use of antibiotics without a microbiological determination of their antimicrobial activity, which characterizes the novelty of these microbiological data. It has been established that in the presence of MBCs of medicinal products, the percentage of bacterial cells of *Escherichia*, *Staphylococci* significantly decreased in the presence of DCM[®] (3,8 mkg/ml) by 57,64 to 68,40% respectively; Horosten[®] (3,8 mkg/ml) at 42,52 – 46,38% respectively; Decasan[®] (3,8 mkg/ml) at 53,62 – 57,48%, respectively.

It has been proved that MBcC of medicinal antibacterial agents significantly suppresses the adhesive process of *Escherichia*, in the presence of DCM[®] (7,6-15,2 mkg/ml) at 22,05 – 24,42 %), Horosten[®] (15,2 mkg/ml) at 31,85 – 33,6 %, Decasan[®] (15,2 mkg/ml) at 26,48 – 26,51 %, respectively. Antiseptic drugs DCM[®], Horosten[®], Decasan[®] effectively act on adhesins of *Staphylococci*, *Salmonella*. It has been proved that DCM[®], Horosten[®], Decasan[®], nifuroxazide, ciprofloxacin in the MBsC (0,48 to 3,8 mkg/ml) provide a powerful effect on the adhesins of bacteria.

It has been proved that the antiseptic drugs Decasan[®], Horosten[®] exhibit high antimicrobial properties with respect to the museum and clinical strains of

S. aureus, *S. typhimurium*. The novelty of the work is that Decasan[®], Horosten[®] in bacteriostatic concentration cause profound changes in the ultra structure of bacterial cells of *Staphylococci*, *Salmonellas*. Changes in the ultra structure of *Staphylococci*, *Salmonellas*, resulting from the action of Decasan[®], Horosten[®], cause cell polymorphism, damage to their shell, loss of the typical structure, to detachment of the cell wall, inhibition of cell division and cell lysis. The morphological changes in the *Staphylococcus* shell were found to be less pronounced. More often, there is a rupture of the shell with the subsequent release of the contents of the protoplasm. Ultra-structural changes are of an alternative nature. In *Salmonella*, the expansion of the peri-plasmic space precedes the shell debris, a segmental loss of the typical structure occurs. The action of Decasan[®], Horosten[®] on *Salmonella*, is accompanied by a graded effect, since in a clean culture, individual cells are at different stages of development.

Thus, the results of this study are a new scientific ground for the practical use of antiseptic drugs. The decision on the State re-registration of the drug decamethoxinum[®] (powder, substance) was approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 29, 2017 under No. 341. The drug decamethoxinum[®] is re-registered in Ukraine **indefinitely**. The validity of the registration certificate UA / 12180/01/01 on the territory of Ukraine is **unlimited**. Medicinal product of Decasan[®] is re-registered in Ukraine on December 22, 2016 in accordance with Order No. 1391 **indefinitely**. Validity of the registration certificate number UA / 5364/01/01 on the territory of Ukraine is **unlimited**.

Key words: adhesion, antibiotics, antiseptics, decamethoxinum[®], Decasan[®], Horosten[®], septeflil, nifuroxazide, ciprofloxacin, resistance, bacterial ultra-structure, *Staphylococcus*, *Salmonella*.

Список публікацій здобувача

1. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини 2015. – В. 4. – Т. 2 (125). – С. 282-286.

(Особистий внесок – визначення формування резистентності до ДКМ[®] у двох штамів стафілокока).

2. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Світ медицини та біології. 2015, № 4 (54). – С. 109-111. (Особистий внесок – дослідження впливу ГС[®], ДС[®] на адгезивну здатність стафілококів, ешерихій).

3. Аналітичне прогнозування чутливості штамів *P. aeruginosa*, виділених від опікових хворих до бета-лактамних антибіотиків / Палій Г. К., Нагайчук В. І., Яцула О. В. // Biomedical and Biosocial Anthropology, 2015. – № 25. – С. 26-30. (Особистий внесок – вивчення чутливості 15 штамів синьогнійної палички до цефотаксиму, цефоперазону, меропенему).

4. Вивчення дії антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій / Палій Д. В., Дудар А. О., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 2, Т. 3. – С. 174-177. (Особистий внесок – дослідження впливу ГС[®], ЦФ на адгезивні властивості сальмонели тифу мишей. Підготовка роботи до друку).

5. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77. (Особистий внесок – визначення мікробіцидної активності ГС[®], ДС[®], СФ щодо 35 полірезистентних штамів стафілокока).

6. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44. (Особистий внесок – визначення мікробіологічної чистоти ДКМ[®] відповідно до вимог ДФУ; вивчення спектру поглинання ДКМ[®]).

7. Ефективність декасану у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного циститу / Римша О. В., Гончар О. О., Яцула О. В. // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016, № 26. – С. 140-143. (Особистий

внесок – визначення чутливості стафілококів, ешерихій до 10 антибактеріальних препаратів; підготовка списку цитованої літератури).

8. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Палій Г. К., Назарчук О. А., Фаустова М. О., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини 2016. – Вип. 2, Т. 3 (130). – С. 220-225. (Особистий внесок – вивчення чутливості 30 штамів *C. albicans* до ДС[®]; узагальнення результатів досліджень і підготовка до друку).

9. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясеневих борізд хворих гінгівітом / Назарчук О. А., Палій В. Г., Береза Б. М., Яцула О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. 2016, № 2 (Т.20). – С. 370-375. (Особистий внесок – підготовка графіків чутливості стафілококів, ешерихій до антимікробних препаратів).

10. Мікробіологічна, електронномікроскопічна оцінка дії декасану[®], горостену[®] на бактерії / Бобир В. В., Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В. // Acta medica Leopoliensia. Львівський медичний часопис. Том XXIII, № 1-2, Львів, 2017. – С. 24-31. (Особистий внесок – визначення чутливості стафілококів до ГС[®], ДС[®]; підготовка списку цитованої літератури).

11. The influence of pamosept on a course of the anaphylactic shock / Paliy D. V., Yatsula O. V. // Annals of Mechnikov`s Institute. 2017, № 2. – P. 76. (Особистий внесок – проведення дослідів на тваринах; підготовка роботи до друку).

12. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Палій Г. К., Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Яцула О. В. // Перелік науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – Київ, 2016. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184. (Особистий внесок – розробка технології використання антимікробного шовного хірургічного матеріалу для профілактики ускладнень під час планових мікрохірургічних операцій).

13. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / Палій В. Г., Коваленко І. В., Яцула О. В. // Матеріали IV науково-практ. конф. «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти. 4.12.2015. Вінниця. 2015. – С. 48-49. (Особистий внесок – дослідження дії ДКМ[®], ДС[®], ГС[®] на клінічні штами стафілокока).

14. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Береза Б. М., Коваленко І. В., Яцула О. В. // Матеріали міжнарод. наук. конф. студентів та молодих вчених 7-8.04.2016. – Вінниця. 2016. – С. 4-5. (Особистий внесок – визначення чутливості ешерихій до ГС[®], ДС[®] та їх переваг над хлоргексидином).

15. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / Paliy D. V., Bereza B. M., Zaderey N. V., Yatsula O. V. // II International scientific conference Microbiology and Immunology the Development outlook in the 21st century. Abstracts Book. April 14-15, 2016, Kyiv, 2016. – P. 88. (Особистий внесок – підготовка тез доповіді до друку).

16. Мікробіологічне обґрунтування ефективності антисептиків в боротьбі з госпітальною інфекцією / Палій Г. К., Яцула О. В. // Матеріали науково-практичної конф. «Довкілля і здоров'я» (22–23 квітня 2016 р.) Тернопіль. ТДМУ Укрмедкнига. (22-23.04.2016). – С. 145-147. (Особистий внесок – розробка технологій виготовлення препарату, визначення чутливості стафілокока, ешерихій до ДКМ[®]).

17. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / Paliy D., Dudar A., Kovalenko I., Yatsula O. // Molecular Microbiology and Biotechnology. International scientific conference. Abstracts. Ukraine. June 21st-23rd 2016. Odessa. 2016. – P. 23. (Особистий внесок – підготовка роботи до друку та доповіді).

18. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / Палій В. Г., Дудар А. О., Павлюк С. В., Яцула О. В. // Тези наук.-практ. конф. «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія,

діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека». 12-13 жовтня. 2016. К. – С. 89-90. (Особистий внесок – узагальнення результатів вивчення ефективності ДКМ[®] у пацієнтів з хірургічною інфекцією; написання висновків).

19. The influence of Pammosept on a course of the anaphylactic shock / Palii D. V., Palii H. K., Yatsula O. V. // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2017, Vol 2. – P. 74. (Особистий внесок – збір та аналіз літератури, узагальнення матеріалу та написання доповіді).

20. Етіологічна структура, властивості збудників інфекційних ускладнень / Назарчук О. А, Осадчук Н. І., Яцула О. В. // *Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення. Збірник тез Всеукр. науково-практ. конф. Вінниця, 2016.* – С. 18-21. (Особистий внесок – визначення чутливості стафілококів до 25 антибіотиків).

21. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами / Дудар А. О., Задерей Н. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів. Матеріали I міжнародної науково-практичної конференції 30-31 березня 2017 р.* – С. 106-107. (Особистий внесок – обґрунтування застосування ДС[®], офтадеку, фторхінолонів для профілактики гнійно-запальних захворювань).

22. Мікробіологічне дослідження знезаражуючих властивостей лікарських антисептичних препаратів / Яцула О. В. // *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» 26-28 квітня 2017 р.* – Вінниця, 2017. – С. 105. (Особистий внесок – вивчення знезаражуючих властивостей 3 антимікробних препаратів на 20 музейних і клінічних штамах мікроорганізмів).

23. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Палій Г. К., Дудар А. О, Задерей Н. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. // *Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» 27-28 квітня 2017 р.* – Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига» 2017.

– С. 200-201. (Особистий внесок – вивчення ефективності антибіотиків, фторхінолонів та антисептиків щодо збудників гнійно-запальних захворювань переднього відділу органу зору).

24. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту® / Палій Д. В., Назарчук О. А., Павлюк С. В., Дудар А. О., Яцула О. В. // «Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених». Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки 18 травня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 64-65. (Особистий внесок – вивчення бактерицидної дії паммосепту® на грампозитивні бактерії).

25. Вплив паммосепту® на перебіг анафілактичного шоку / Палій Г. К., Палій Д. В., Яцула О. В. // Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація). Матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів. 18 травня 2017. – Харків, 2017. – С. 34. (Особистий внесок – дослідження ефективності ДКМ® у тварин з анафілактичним шоком).

26. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Кулик А. В., Яцула О. В. // Перспективи розвитку медичної науки і освіти. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. 16-17 листопада 2017 р. – Суми, 2017. – С. 14. (Особистий внесок – визначення комбінованої дії ДС®, левофлоксацину на бактерії).

27. Протимікробні фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Палій Г. К., Назарчук О. А., Павлюк О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Матеріали

науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю від дня народження І. Й. Сидорчука. Чернівці, 29 січня 2018. Чернівці, 2018. – С. 130-131. (Особистий внесок – визначення чутливості стафілококів до ДС[®], ГС[®]).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА МЕДИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Фізико-хімічна характеристика лікарських антисептичних препаратів.....	36
2.2. Біологічні властивості досліджуваних мікроорганізмів.....	38
2.3. Методика вивчення протимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів.....	45
2.4. Методика дослідження формування резистентності до лікарських антисептичних препаратів.....	47
2.5. Методика вивчення впливу АМП на адгезію мікроорганізмів.....	48
2.6. Методика мікробіологічного, електронномікроскопічного дослідження впливу антисептичних препаратів на ультраструктуру бактерій.....	49
2.7. Методика математико-статистичної обробки результатів.....	51
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕДИЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕКАМЕТОКСИНУ®.....	53

РОЗДІЛ 4. ФОРМУВАННЯ, ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗИСТЕНТОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У БАКТЕРІЙ	73
РОЗДІЛ 5. ВИЗНАЧЕННЯ ДІЇ АНТИСЕПТИКІВ НА АДГЕЗІЮ МІКРООРГАНІЗМІВ.....	92
РОЗДІЛ 6. МІКРОБІОЛОГІЧНЕ, ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕКАСАНУ [®] , ГОРОСТЕНУ [®] НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ БАКТЕРІЙ.....	102
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	113
ВИСНОВКИ.....	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	131
ДОДАТКИ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМП – антимікробний препарат

АНД – аналітична нормативна документація

БАХ – бензалконію хлорид

ВЛІ – внутрішньолікарняна інфекція

ВНМУ – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ГС[®] – горостен[®]

ДКМ[®] – декаметоксин[®]

ДС[®] – декасан[®]

НФ – ніфуроксазид

ДФУ – Державна Фармакопея України

ІА – індекс адгезивності

КУО – колонієутворююча одиниця

МР – мірамістин

МБсК (МФсК) – мінімальна бактеріостатична (фунгінстатична) концентрація

МБцК (МФцК) – мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація

МПА – м'ясо-пептонний агар

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон

МК – мінімальна інгібуюча концентрація

СФ – септефрил

ХГ – хлоргексидин

ДДМ – диско-дифузійний метод

***** – $M \pm m$

«±» – варіабельна ознака

«-» – негативна реакція, показник не визначали

«+» – позитивна реакція, позитивний показник

«х» – дослідження не проводили

ЦПМ – цитоплазматична мембрана

ЦФ – ципрофлоксацин

ВСТУП

Актуальність теми. Застосування антибіотиків призвело до бурхливого розвитку сучасної медицини особливо лікування важких бактеріальних інфекцій. Завдяки революційним успіхам в цій галузі науки значно зросли масштаби використання антибіотиків у ветеринарії, медицині. Проте, зміни умов і способу життя людей, прискорили еволюцію мікроорганізмів, поширення поліантибіотикорезистентних збудників нозокоміальних і опортуністичних інфекцій [1,2]. Серед них метицилінрезистентні *S. aureus* і коагулазонегативні штами стафілококів (CNS) складають проблему сучасної медицини, якій сприяло неконтрольоване застосування антибіотиків, інтенсивне використання інвазивних методів діагностики та лікування (ендоскопія, катетеризація судин, інкубація трахеї, гемодіаліз та ін.); поширення серед пацієнтів з набутими імунodefіцитними станами; недотримання правил проти-мікробного режиму в лікарнях. Вартість лікування пацієнтів з бактеріальними стафілококовими інфекціями обходиться у 293 \$ на добу [3,4].

Подальше дослідження біологічних властивостей лікарських препаратів відкриває сприятливу перспективу для розвитку фармацевтичного ринку лікарських протимікробних засобів для задоволення потреби населення в лікарських засобах. Дослідження біологічних властивостей нових лікарських препаратів проводять з новими синтетичними речовинами. Інтенсивні дослідження виконують з використанням біоінформатики, біохімії, медичної біотехнології, логістики. Важливу роль відводять точковій, своєчасній доставці ліків до патологічного вогнища. Біологічну дію лікарських засобів обумовлюють їх хімічна будова, біологічні, фізико-хімічні властивості. Причиною зміни біологічних властивостей препарату може бути його нееквівалентність. Біоеквівалентність лікарських препаратів має важливе біологічне, економічне значення тому є потреба порівняння біологічної активності нових лікарських засобів [5-7].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень, комплексних науково-дослідних програм кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України «Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності властивостей антимікробних засобів з використанням їх спрямованого транспортування» (№ державної реєстрації 0110U006916); «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] та його лікарських форм (Державний реєстраційний № 0115U006000). Здобувач виконала мікробіологічне обґрунтування властивостей лікарських антимікробних препаратів. Тема і план дисертації затверджені вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 3 від 19 січня 2017 р.).

Мета дослідження. Мікробіологічне, медичне, фізико-хімічне обґрунтування властивостей та використання лікарських антисептичних препаратів ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ, антибіотиків.

Відповідно для реалізації мети були визначені наступні **завдання дослідження:**

1. Дослідити медичні, мікробіологічні, фізико-хімічні властивості декаметоксину[®]; вивчити протимікробну активність декасану[®], горостену[®], септефрилу, антибіотиків, фторхінолонів.

2. Визначити формування резистентності у стафілококів та *Candida albicans* до антисептиків ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ.

3. Виконати математико-аналітичний прогноз резистентності клінічних штамів синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків.

4. Визначити вплив ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], НФ, ЦФ на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел.

5. Виконати мікробіологічне електронномікроскопічне визначення впливу ДС[®], ГС[®] на бактерії.

Об'єкт дослідження: лікарські препарати декаметоксин[®],

горостен[®], декасан[®], септефрил, ніфуроксазид, ципрофлоксацин.

Предмет дослідження: протимікробна активність лікарських препаратів, формування резистентності у мікроорганізмів до антисептиків, фторхінолонів вплив АМП на адгезію бактерій, на електронномікроскопічну ультраструктуру мікроорганізмів.

Методи дослідження: мікробіологічні (визначення властивостей штамів бактерій; електронна мікроскопія; культивування, ідентифікація, визначення чутливості до антимікробних препаратів і оцінка протимікробної активності антисептиків; фізико-хімічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено порівняльне дослідження протимікробних властивостей лікарських антимікробних препаратів на музейних, клінічних штамів мікроорганізмів (ДКМ, ДС, ГС, СФ, НФ, ЦФ). Визначено вплив антимікробних засобів на адгезію мікроорганізмів, формування резистентності до лікарських препаратів; виконано аналітичний прогноз стійкості бактерій до беталактамних антибіотиків; визначено дію горостену[®], декасану[®] на електронномікроскопічну ультраструктуру стафілококів, сальмонел.

Практичне значення одержаних результатів. Результати виконаних мікробіологічних досліджень є новим науковим обґрунтуванням практичного використання антисептичних препаратів.

Одержані результати мікробіологічного, медичного дослідження декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] є науковим обґрунтуванням використання ДКМ[®], які включені до аналітичної нормативної документації на декаметоксин[®], горостен[®], декасан[®].

В промисловому виробництві на фармацевтичних підприємствах України використовують наступну аналітичну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення видано на лікарський засіб декаметоксин (№ UA/12180/01/01). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. Згідно зі

ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)». Лікарський засіб **декаметоксин** (порошок, субстанція) перереєстрований в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**. Реєстраційне посвідчення оформлено 31.03.2017 р.

Реєстраційне посвідчення видано на лікарський засіб **декасан**[®] (№ UA/5364/01/01). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджено наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 1391. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)». Лікарський засіб **декасан** (розчин, 0,2 мг/мл) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**. Реєстраційне посвідчення оформлено 26.12.2016 р.

Реєстраційне посвідчення видано на лікарський засіб **горостен**[®] (№ UA/2048/01/01). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджено наказом МОЗ України від 19.05.2014 р. № 340. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)». Лікарський засіб **горостен** (розчин для зовнішнього застосування, 0,25 мг/мл) перереєстровано в Україні терміном на **5 років**. Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 19.05.2019 р. Реєстраційне посвідчення оформлено 20.05.2014 р.

Інструкції по медичному застосуванню ДКМ, декасану, горостену затверджено Фармакологічним центром МОЗ України. Препарати рекомендовано для лікування, профілактики бактеріальних, вірусних,

грибкових гнійно-запальних захворювань. Результати експериментальних досліджень щодо виявленої біологічної активності декаметоксину[®], горостену[®], декасану[®] використовують у навчальному процесі у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України (акт впровадження від 01.09.2016 р.), ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 19.12.2017 р.), Буковинському державному медичному університеті (акт впровадження від 24.12.2017 р.), Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (акт впровадження від 21.12.2017 р.), ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 18.12.2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Дисертантом особисто визначено тему, мету та завдання роботи, зроблено пошук та аналіз даних літератури, статистично оброблено результати дослідження, оформлено дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорено з науковим керівником і сформульовано автором самостійно. Всі результати отримано автором особисто або за безпосередньої участі. Автором самостійно проведено мікробіологічні дослідження на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології, в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.02.2015 р.). Дисертантом самостійно розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи, сформульовано висновки, практичні рекомендації. Персональний внесок автора у всіх опублікованих з співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті в списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи були представлені на: міжнародній науковій конференції «Актуальні питання стратегії, тактики

застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення» (Вінниця, 2016); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених (Вінниця, 2016); IV науково-практичній конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти (Вінниця, 2015); Науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (К., 2016); Міжнародній науковій конференції молекулярна мікробіологія і біотехнологія (Одеса, 2016); Другій міжнародній науковій конференції по мікробіології та імунології (К., 2016); XIV міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» (Вінниця, 2017); на 40-ій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика (К., 2017); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я (Тернопіль, 2016, 2017); Першої міжнародної науково-практичної конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 2017); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності (Чернівці, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт. Серед них 10 статей у визначених ДАК України фахових виданнях, 17 робіт у збірниках з'їздів, конференцій, одне нововведення. **Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 181 сторінці (основна текстова частина – 130 сторінок) і включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, що включає 287 найменувань (211 кирилицею, 76 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 18 рисунками і 19 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНА МЕДИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Антисептики відносять до найпоширеніших, доступних медичних препаратів, які постійно використовують для лікування та профілактики інфекційних захворювань. Антисептичні препарати давно застосовують в системі протимікробних заходів, які складаються із сукупності способів, методів пригнічення життєдіяльності, зменшення чисельності мікробної популяції, обмеження міграції мікроорганізмів [1-3]. Антисептичні препарати належать до хімічних сполук природного, синтетичного походження, які проявляють протимікробні властивості.

Лікарські антисептичні препарати належать до відносно безпечних засобів лікування, профілактики інфекційних гнійно-запальних захворювань, викликаних антибіотикорезистентними штамами збудників. На основі аналізу маркерів множинної стійкості до антибіотиків виявлено достатній потенціал захисту у мікроорганізмів, а саме: розмаїття генотипів резистентності, системи горизонтального генного транспорту, стабільності генів резистентності [2].

За механізмом дії сучасні протимікробні речовини можна розділити на групи: деполімерізуючі пептидоглікан клітинної стінки бактерій; підвищують проникливість клітинної мембрани; блокуючі біохімічні реакції в клітині; денатурують ферменти; окисляють метаболіти і ферменти мікроорганізмів; розчиняють ліпопротеїнові структури; пошкоджують генетичний апарат або блокують його функції у мікроорганізмів [2]. Широту медичного застосування антисептичних лікарських засобів наочно ілюструє простий перелік антимікробних препаратів на основі вітчизняного антисептика декаметоксину з широким спектром бактерицидної, вірусоцидної, антипротозойної, фунгіцидної дії [1,3-30].

Антисептики являють собою хімічні сполуки тривалої мікробостатичної дії, які добре переносять шкіра, слизові оболонки, ранові поверхні. Їх використовують для обробки шкіри, слизових оболонок, ран, порожнин тіла (епісоматично). Антимікробні хіміотерапевтичні препарати потрібно розглядати як речовини, що пригнічують (ендосоматично) розмноження збудників захворювань у внутрішньому середовищі макроорганізму.

Основним критерієм, за яким розрізняють антисептичні препарати та хіміотерапевтичні засоби, є шляхи введення ліків в організм людини. Лікарські антимікробні препарати, які вводять у внутрішнє середовище організму людини належать до хіміотерапевтичних засобів. Лікарські препарати, що наносять на шкіру, слизові оболонки, в серозні порожнини, називають антисептичними лікарськими препаратами [31-32].

Переваги хіміотерапевтичних препаратів перед антисептиками полягають у вищій активності, швидкому всмоктуванні, біотрансформації. Швидке всмоктування хіміотерапевтичних засобів в кров, лімфу дозволяє створити на певний час стабільну концентрацію діючої речовини, яка забезпечить ліквідацію збудника захворювання. Одночасно в інших частинах тіла хворого створюється концентрація лікарського препарату при якій формуються стійкі варіанти збудника та погіршує перебіг хвороби. Антисептичні препарати іноді можуть викликати подразнення, алергічні місцеві прояви, які перебігають доброякісно. Переваги антисептичних препаратів перед антибіотиками, іншими хіміотерапевтичними засобами полягають в тому, що до них повільно формується резистентність у збудників, тому поширення стійких до антисептиків варіантів серед клінічних штамів мікрорганізмів зустрічають значно рідше [33-54].

Антисептики належить до синтетичних органічних сполук. Дослідження антисептиків починали з мікробіології. Сьогодні їх вивчають фармакологи, біохіміки, хіміки, фізики, технологи, фармацевти, провізори, лікарі різних спеціальностей. Успішний розвиток мікробіології, біології,

органічної хімії, фізики забезпечив хімічні перетворення, які дозволили змінювати фармакологічні, хімічні властивості антисептиків. Вивчення хімічної будови антисептичних синтетичних препаратів дозволило розкрити механізми їх дії на мікроорганізми [55-67].

В сучасних умовах використовують синтетичні лікарські антисептичні препарати для профілактики, лікування бактеріальних інфекцій. Антисептики суттєво відрізняються за фізичними, хімічними, фармакологічними характеристиками, спектром і механізмом дії. Наукову основу дослідження антисептиків складають фундаментальні розробки в галузі синтезу, вивчення механізмів антимікробної дії, впливу на ріст та розмноження мікроорганізмів; обмін речовин і взаємодію з іншими компонентами [68-78].

В сучасній медицині діють основні вимоги до антисептиків. Провідною вимогою служить висока вибірковість антимікробного ефекту в дозах, які є нешкідливими для організму. Антисептики не мають в цих дозах токсичної, органотропної, алергенної, мутагенної, онкогенної, тератогенної, а також подразнюючої дії на людину. Багаторічний досвід застосування антисептичних препаратів засвідчив, що ризик пошкоджуючої дії антисептичних препаратів можна знизити до легких мало помітних місцевих проявів. Проте, відомо, що в практиці застосовують деякі антимікробні препарати, які здатні викликати побічну дію. Ризик від застосування лікарського препарату повинен не перевищувати такий від захворювання [79-85].

Дія лікарських антисептичних засобів може супроводжуватись побічними реакціями включаючи мутагенез, тератогенез, канцерогенез, імуносупресію, деякими алергічними проявами. Місцево антисептики можуть викликати гіперемію, набряк, підвищену ексудацію в ранах, виділення слизової оболонки, утворення геморагій. Після відміни використання антисептичного препарату явища запалення швидко зникають у пацієнтів. Значне посилення виділення секрету слизовими оболонками,

ексудату в ранах зменшують терапевтичний ефект лікарського препарату. Шляхом його розведення можна знизити діючу концентрацію цих ліків. Вірогідність токсичної дії антисептиків менша в порівнянні з клінічним застосуванням антибіотиків [86-88].

Небезпека виникнення токсичної дії лікарських антисептичних препаратів може зростати при попаданні їх у кров у великих кількостях; під час промивання антисептиками серозних порожнин, аерозольному введенні ліків в пряму кишку. Загальні токсичні ускладнення можуть зростати у випадках накопичення антисептичного препарату, порушення шляхів виділення лікарських засобів. Антисептичні препарати аналогічно переважній більшості ліків не мають властивостей антигенів. Імунна відповідь може виникати під час введення препарату в організм, що зумовлено наявністю в молекулі хімічних детермінант.

Лікарським антисептичним препаратам властива висока протимікробна активність в нешкідливих для пацієнтів дозах. Порівнюючи активність антисептиків з антибіотиками, необхідно відзначити вищу ефективність антибіотиків. Важливе значення має розрив між мінімальною ефективною концентрацією препарату в організмі пацієнта, специфічною дією та максимальною концентрацією, яка не викликає негативного впливу на макроорганізм. Доведено, що шкіра, слизові оболонки мають високу стійкість до пошкоджуючої дії лікарських засобів в порівнянні з тканинами органів [89-91].

Стійкість мікроорганізмів до лікарських антисептичних препаратів характеризує здатність їх до розмноження в присутності певних концентрацій цих засобів, які виникають після введення в організм лікувальних або профілактичних доз. Встановлено існування природної стійкості мікроорганізмів до ліків, яка визначається дозою антисептика для конкретного виду мікроорганізмів. Набута стійкість (первинна і вторинна) ґрунтується на мутаціях в геномі бактеріальної клітини [92-97]. Лікарські антисептичні препарати відіграють роль селективних агентів. Селективна дія

антисептиків приводить до елімінації чутливих особин популяції, переважного виживання і поширення стійких бактеріальних клітин. Вченими доведено, що антисептичні препарати мають здатність локалізувати збудника в рані; гальмувати його проникнення в кров і лімфу; блокувати його адгезію до клітин ранового ложа; пригнічувати фактори патогенності. Формування стійкості до антибіотиків і поширення резистентних варіантів бактерій зумовлюють необхідність застосування нових ефективних антисептичних препаратів. Нові лікарські антимікробні засоби мають володіти високою активністю щодо резистентних до антибіотиків, антисептиків варіантів збудників захворювань; не проявляти негативного впливу на організм пацієнтів, медичного персоналу; добре розчинятись у воді [95-98].

Високу протимікробну дію проявляють антисептичні препарати мірамістин, хлоргексидин, фурацилін, діоксидин до грампозитивних, грамнегативних бактерій. Тривале застосування антисептиків дозволило виявити в них деякі недоліки. Бактерії з анаеробним типом окислення субстратів зберігають резистентність до високих концентрацій мірамістину, фурациліну, хлоргексидину. Хлоргексидин біглюконат має неоднаковий рівень активності щодо умовно-патогенних мікроорганізмів, алергізуючу та подразнюючу дію. На фоні постійного зростання кількості нозокоміальних інфекцій необхідність в антисептиці рук буде завжди залишатися актуальною. Антисептика рук за допомогою антимікробних препаратів для втирання в шкіру знаходить все більше поширення та визнання. В багатьох країнах збільшується число хворих з нозокоміальними інфекціями. На перше місце в дискусіях медиків вийшла тема фінансових витрат, які необхідні для ліквідації у пацієнтів інфекційних ускладнень.

Фенол належить до засобів, який давно застосовували в якості антисептичних препаратів. Проте, незабаром фенол замінили, в зв'язку з виявленими у нього токсичністю, низькою ефективністю, неприємним і різким запахом. В подальшому значний розвиток набули дослідження хімічних сполук з фенольним кільцем, різними радикалами метилу, алкілу.

Препарат крезол має меншу токсичність, вищу бактерицидну дію в порівнянні з фенолом. Погана розчинність крезолу у воді обмежувала його використання у медицині. Позитивні властивості виявили у антисептика триклозану [99-126].

Дослідники встановили, що похідні фенолу проявляють бактеріостатичну, бактерицидну дію на грампозитивні, грамнегативні бактерії. Антибактеріальна дія на мікобактерії проходить повільно. Триклозан не знищує спори бактерій. В даний час не встановлено його дію на пріони, віруси. Вчені вивчили механізм дії триклозану. Місцем впливу триклозану є цитоплазматична мембрана, в якій препарат викликає уповільнення засвоєння бактеріальною клітиною поживних речовин; її розмноження. Висока концентрація триклозану викликала пошкодження мембрани, витікання цитоплазми та загибель клітини.

Триклозан блокує синтез ліпідів шляхом інгібування ензимів, що відіграє важливу роль в синтезі. Важливою властивістю фенолів є виражена антимікробна активність в присутності органічних речовин. Поєднання фенолів з гексаметилентетраміном та іншими сполуками суттєво підвищує їх протимікробну дію на ентеробактерії, кокову групу мікроорганізмів [100-107].

Серед лікарських антисептичних препаратів в Англії, Німеччині, США добре відомий бензалконію хлорид (БАХ), який відносять до четвертинних амонієвих сполук. Для БАХ характерна наявність алкільного ланцюжка C_8-C_{18} і парне число вуглецю. В чистому вигляді БАХ являє собою аморфний порошок білого або жовтого кольору. Гігроскопічний. Майже без запаху. БАХ змішується з водою в будь-якій пропорції; добре розчиняється в спиртах. Характеризуючи його взаємодію з іншими компонентами, зазначимо, що завдяки позитивному заряду атому азоту БАХ добре сумісний з амфотерними, катіонними детергентами, карбонатом натрію, сечовиною, ацетатом натрію, але несумісний з аніонними сполуками. Білки знижують антимікробну активність БАХ [141,226].

Встановлено, що БАХ в 0,05 % концентрації проявляє бактеріостатичну активність на мікроорганізми, зокрема, на антибіотикорезистентні штами бактерій. Серед клінічних штамів умовно-патогенних бактерій виявлено резистентні штами до антибіотиків та триклозану. Можна допустити, що така резистентність обумовлена зміною проникливості клітинної мембрани. Механізм дії БАХ складається з наступних етапів: адсорбція та проникнення БАХ на зовнішню клітинну мембрану; взаємодія препарату з хімічними структурами мембрани (ліпіди, протеїни) і дезінтеграція мембрани; вихід із клітини низькомолекулярних хімічних органічних сполук; руйнування під впливом БАХ бактеріального білка та нуклеїнових кислот; лізис клітинних мембран. Доведено, що оптимальна антимікробна активність препарату БАХ проявлялась в діапазоні рН від 4 до 10. Ефективність дії препарату посилювалась в процесі збільшення рН до 10.

Серед класу хімічних сполук гуанідинів під час широкомасштабного пошуку діючих сполук проти збудників малярії був вперше синтезований антисептик хлоргексидин, який віднесли до підгрупи катіонних бігуанідів. Хлоргексидин являє собою сильну основу, яка не розчиняється у воді. З кислотами хлоргексидин утворює солі. В медицині широко використовують переважно хлоргексидину біглюконат, який одержують в реакції хлоргексидину з глюконовою кислотою. Хлоргексидин являє собою катіонну сполуку, тому він несумісний з аніонними органічними сполуками. Неорганічні аніони (борати, карбонати, хлориди, фториди, фосфати, сульфати) можуть вступати в реакцію з хлоргексидином, утворюючи важкорозчинні сполуки.

Хлоргексидин залишається несумісним з органічними аніонами (лаурилсульфат натрію, карбоксиметилцелюлоза, альгірати). Хлоргексидин в дозі один мкг/мл діє бактеріостатично. В дозі 20 мкг/мл він проявляє бактерицидні властивості в залежності від виду мікроорганізму. Антимікробна дія хлоргексидину залежить від рН розчину препарату.

Оптимальна його активність проявляється в межах рН від 5,5 до 7,0, що необхідно враховувати під час застосування антисептика.

Для інактивації метицилінрезистентних *S. aureus* потрібно більшу дозу хлоргексидину в порівнянні з чутливими до антибіотика штамми. Механізм дії хлоргексидину можна описати наступним чином. Спочатку хлоргексидин швидко накопичується на клітинах. Потім проходить активна адсорбція препарату на клітинних мембранах бактерій, які містять фосфатні групи. Далі настає руйнування клітинних мембран внаслідок дезінтеграції ліпопротеїнового шару і продовжується накопичення хлоргексидину на цитоплазматичній мембрані. Руйнування цитоплазматичної мембрани супроводжується виходом в оточуюче середовище іонів калію, інактивацією специфічного бактеріального ферменту - аденозинтрифосфатази, яка пов'язана з мембраною. В подальшому відбувається руйнування цитоплазми, аденозинтрифосфату, нуклеїнових кислот [107].

Лікарський препарат мірамистин (Myramistinum) являє моногідрат-катионну поверхнево-активну речовину. Препарат мірамистин застосовують у 0,01% водному розчині, який є прозорим, безбарвним, без запаху. Під час зберігання утворює на поверхні піну. Активність розчину мірамистину знижується при зберіганні в звичайних умовах. Стійкий при кип'ятінні та автоклавуванні. Мірамистин володіє протимікробною дією на грампозитивні, грамнегативні аеробні та анаеробні, спороутворюючі та аспорогенні бактерії в монокультурах і мікробних асоціаціях, включно з госпітальними штамми з резистентністю до антибіотиків. Мірамистин діє згубно на трихомонади, трепонеми, хламідії, віруси герпесу, грипу, імунodefіциту людини [115-131].

Сучасне патогенетичне лікування хворих синуситами включає санацію біляносових пазух, відновлення дренажної функції природних отворів, захисної функції слизової порожнини носа, тому місцево у пацієнтів застосовували 0,01-0,05 % водні розчини мірамистину. На підставі аналізу автори зробили висновок: рекомендувати мірамистин для широкого використання в клінічній практиці. Доведено, що водний розчин мірамистину

не викликав пригнічення мукоциліарного транспорту, що дозволило санувати пазухи носа, відновити захисний бар'єр слизової оболонки порожнини носа та його пазух.

Відомо, що вульвовагініти у дітей та підлітків викликають умовно-патогенні мікроорганізми. Комплексне лікування цієї патології не задовольняє лікарів і пацієнтів. Встановлено, що застосування мірамістину у хворих забезпечило повне клінічне одужання. У 6,5 % пацієнтів проводили повторні курси лікування мірамістином. Розчини препарату (0,01-0,05 %) не викликали токсичних, алергічних реакцій. Ефективність розчинів, мазі, гелю мірамістину визначали у чоловіків та жінок, які страждали ускладненою герпетичною інфекцією шкіри. Аплікації з маззю, гелем, інстиляції розчином мірамістину проводили 4-6 разів протягом доби місцево. Встановлено, що позитивний клінічний ефект виявлено у 90 % пацієнтів, яких лікували лікарськими формами антисептика. Автори дійшли висновку, що препарат мірамістин дає гарний лікувальний ефект і рекомендували його використовувати в комплексній терапії герпесної інфекції в лікарських формах (розчини, мазі, гелі, аерозолі, свічки, очні краплі тощо).

Лікування хворих хронічним кон'юнктивітом проводять, використовуючи антибіотики, антисептики, фторхінолони, сульфаніламідні препарати. Набір протимікробних засобів засвідчує, що ефективність препаратів бажає бути кращою. Заслуговує позитивної оцінки спроба авторів визначити клінічну ефективність очних крапель мірамістину в комплексному лікуванні хворих хронічними кон'юнктивітами різної етіології. Критеріями ефективності лікування пацієнтів очними краплями мірамістину в поєднанні з софрадексом були тривалість загострення хвороби, період ремісії, кількість рецидивів щорічно, клінічне одужання.

Встановлено, що тривалість загострення у пацієнтів після застосування мірамістину скоротилась на 30,3 %, ремісія збільшилась на 45,2 %, кількість рецидивів зменшилась у 1,8 рази. Важливо, що загострення зменшилось і ремісія досягала 1-2 роки після застосування мірамістину. Як недолік

потрібно відзначити, що автори не повідомили, тривалість курсу лікування. Продовженням клінічного вивчення ефективності мірамістину в інфекційних хворих є дослідження результатів комплексного лікування поширених офтальмохламідіозів. Заслуговує на увагу використання дослідниками сучасних імунологічних, біохімічних, мікробіологічних методів для діагностики захворювань та оцінки комплексної терапії. Автори досягли ефективності лікування в 78 % випадків. Клінічний ефект у хворих, лікованих мірамістином, досягнуто завдяки протизапальній, імуномодуючій, антихламідійній дії мірамістину. На жаль, автори дослідження не повідомили дані про чутливість хламідій до мірамістину, що зменшує цінність цієї роботи.

Важливі всебічні дослідження ряд авторів провели з використанням токсикологічних, клінічних, бактеріологічних, вірусологічних, імунологічних, морфологічних методів і довели ефективність лікарських антисептичних препаратів у хворих із захворюваннями легенів, шлунково-кишкового тракту, сечо-статевої системи, опіковими травмами. Отже, дослідженнями мірамістину, які виконано відповідно до вимог Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP), доведено його високу активність на бактерії, віруси, гриби, хламідії. Клінічний досвід застосування мірамістину в різних лікарських формах показав його ефективну лікувальну, профілактичну дію у пацієнтів.

Дослідники відносять антибіотики, антисептики до поширених лікарських препаратів, які успішно застосовують для профілактики, лікування інфекційних процесів і сепсису. Протягом цього десятиліття зросли масштаби використання антифунгіну, амосепту, аурисану, палісепту, декасану, горостену, офтадеку, які містять діючу речовину декаметоксин [127]. Встановлено, що формування резистентних варіантів мікроорганізмів до нових лікарських антисептичних засобів з декаметоксином проходило значно повільніше і не досягало високого рівня в порівнянні з антибіотиками.

Дезінфектологія є однією з найважливіших галузей в комплексі наук, які забезпечують епідеміологічне благополуччя людей, тому всебічне дослідження дезінфекційних препаратів і впровадження їх в практику залишаються пріоритетним напрямком. Доведено, що розробка сучасних протимікробних засобів потребує об'єднання зусиль біохіміків, мікробіологів, вірусологів, токсикологів, гігієністів. Незважаючи на збільшення арсеналу лікарських антисептичних препаратів, отримати стабільний ефект у пацієнтів з патологією слизової оболонки порожнини рота неможливо тому, що збудники захворювань мають набуту резистентність до лікарських антимікробних препаратів. Встановлено, що клінічні штами стафілококу зберігали чутливість до ципрофлоксацину (92 %), ломефлоксацину (90 %), гентаміцину (85 %), лінкоміцину (37 %), були чутливими до пеніциліну (89 %), стрептоміцину (83 %), амікацину (55 %), ріфампіцину (36 %). Доведено, що штами стафілококу були високочутливі до бактерицидної концентрації декасану[®] ($2,04 \pm 1,15$ мкг/мл), горостену[®] ($1,18 \pm 0,67$ мкг/мл). Антибіотикорезистентні штами збудників захворювань не мали маркерів резистентності до декаметоксину, горостену, декасану.

Фахівці констатували, що в природних умовах мікроорганізми існують у вигляді структурованих біоплівки, закріплених до поверхонь, співтовариств. В такому стані їх властивості відрізняються від окремих клітин в рідкому середовищі. Виходячи зі сказаного вище, автори визначили чутливість до антисептиків, антибіотиків бактерій. Встановлено, що у пацієнтів формуються біоплівки на поверхні інтубаційних ендотрахеальних трубок, які утворені полірезистентними до антибіотиків штамами бактерій. Показано, що для знищення бактерій у біоплівці необхідно застосовувати вищі концентрації антисептиків декаметоксину[®], бензалконію хлориду, хлоргексидину, перекису водню, повідон-йоду [128-130].

Ситуація з внутрішньолікарняними інфекціями (ВЛІ) залишається в країнах світу складною. Важливо відзначити, що збудники ВЛІ характеризуються стійкістю до біоцидів, антибіотиків. Експерти визнали в

цьому зв'язку резистентність до антибіотиків, антисептиків у мікроорганізмів як одну з головних загроз для здоров'я населення нашої планети. На Міжнародному Форумі з питань профілактики ВЛІ учасники підписали декларацію про недопущення санітарної катастрофи в майбутньому через розповсюдження резистентних до антимікробних засобів бактерій. Антисептики декаметоксин, декасан, горостен, які містять чотирьохвалентний азот, володіють високою протимікробною активністю, інактивують екзотоксини, мають здатність підвищувати чутливість резистентних клінічних штамів збудників до антибіотиків [1-2].

Важливо враховувати, що в основі поширення резистентних до антибіотиків клінічних штамів лежить утворення біоплівки. Встановлено, що при довготривалому використанні антисептичного покриття з ДКМ[®] колонізація поверхні катетерів була у шість разів менша, ніж звичайних катетерів. На відміну від антибіотиків антисептичні препарати декасан[®], бензалконій хлорид, хлоргексидин, октенідин, повідон-йод, перекис водню зберігають високу ефективність і високий рівень чутливості цих бактерій у порівнянні з іншими мікроорганізмами. Серед високоефективних у відношенні проблемних збудників залишається антисептик декасан[®] [129,130].

Запальні захворювання пародонту, зокрема, гінгівіт, залишаються актуальною проблемою. Встановлено, що антисептична композиція володіє вираженою клінічною ефективністю у пацієнтів з катаральним гінгівітом. В порівнянні з традиційним лікуванням у пацієнтів, що застосовували антисептик ДКМ[®], скорочувались терміни лікування. Ремісія була тривалою. З появою значної кількості полірезистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів змінились погляди на роль антибіотиків, антисептиків у лікуванні пацієнтів. Чутливість 32 клінічних штамів стафілококу, 25 штамів ешерихій, 20 штамів псевдомонад, 16 штамів *C. albicans* до декасану[®], хлоргексидину, мірамістину визначали стандартним методом серійних послідовних розведень антисептиків. Встановлено, що декасан[®] володів

потужними протистафілококовими властивостями ($1,5 \pm 0,14$ мкг/мл). У хлоргексидину встановлено низькі антистафілококові властивості, які в сім разів поступались декасану[®]. Автори зробили висновок, що лікарські антисептичні препарати декасан[®], композиція з декаметоксином[®] проявляли високі протимікробні властивості до стафілококу, ешерихій, псевдомонад, *C. albicans*. Показано, що хлоргексидин поступався декасану, декаметоксину [131-135].

Таким чином, узагальнюючи дані наукової літератури, потрібно відзначити, що бензалконій хлорид, горостен, декаметоксин, декасан, мірамістин, триклозан, хлоргексидин біглюконат застосовують в медичній практиці в якості ефективних засобів. Перевага антисептичних засобів перед іншими антибактеріальними препаратами полягає в тому, що вони згубно діють також на віруси, гриби, найпростіші. Формування резистентних варіантів збудників до антисептиків проходить повільно, не досягає високого рівня. Лікарські антисептичні засоби володіють низькою токсичністю, відсутністю негативної дії на макроорганізм.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дисертаційній роботі наведено результати біологічного дослідження лікарських антимікробних препаратів (декаметоксин[®], декасан[®] горостен[®], ніфуроксазид, септефрил, мірамістин, ципрофлоксацин, хлоргексидин біглюконат, які застосовують в медичній практиці [3,7-9,136–138].

2.1. Фізико-хімічна характеристика лікарських антисептичних препаратів

Дослідження виконували в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Таблиця 2.1

Фізико-хімічна характеристика антимікробних препаратів

Назва препарату, реєстраційний номер, ТФС	Хімічна формула діючої речовини	Молекулярна маса діючої речовини	Розчинність
Декаметоксин [®] № UA/12180/01/01	$C_{38}H_{74}N_2O_4Cl_2$	693,92	вода, етанол
Горостен [®] № UA/2048/01/01	$C_{38}H_{74}N_2O_4Cl_2$	693,92	вода, етанол
Декасан [®] № UA/5364/01/01	$C_{38}H_{74}N_2O_4Cl_2$	693,92	вода, етанол
Септефрил № UA/6210/01/01	$C_{38}H_{74}N_2O_4Cl_2$	693,92	етанол
Ніфуроксазид № UA/14644/01/01	з 21.09.2015 по 21.09.2020		
Ципрофлоксацин № UA/4759/02/01	з 19.07.2016 по 19.07.2021		

Бактеріологічна лабораторія отримала свідоцтво про атестацію № 056/15 від 22.10.2015 р., яке чинне до 21.10.2020 р. Свідоцтвом засвідчено, що бактеріологічна лабораторія ВНМУ ім. М. І. Пирогова відповідає критеріям атестації та атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду в галузі охорони здоров'я (табл. 2.1).

Характеристика активної речовини. Декаметоксин[®] [1,10-Декаметилен-біс (N,N- диметилментоксікарбонілметил) – амонію дихлорид] належить до четвертинних амонієвих сполук. Препарат є катіонною поверхнево-активною речовиною. ДКМ[®] містить L – ментол, який одержують з м'яти.

Фармакологічні властивості. ДКМ[®] – антибактеріальний, протівірусний, антигрибковий препарат. Лікарський засіб справляє високу мікробіцидну дію, має високу мікробостатичну дію на антибіотикорезистентні штами збудників інфекційних захворювань. В процесі використання ДКМ[®] підвищується чутливість до антибіотиків стійких штамів збудників. Декаметоксин[®] (Decamethoxinum[®]) у вигляді порошка (субстанція) перереєстровано в Україні **безстроково**. Реєстраційне посвідчення на декаметоксин № UA/12180/01/01. Державну перереєстрацію декаметоксину (ДКМ) затверджено наказом МОЗ України від 29.03.17 р. № 341. Термін дії цього реєстраційного посвідчення **необмежено**. В Україні на основі субстанції ДКМ зареєстровано лікарські препарати декасан, горостен, аурісан (аурідексан), окодек, антифунгін, генідек, амосепт (паммосепт[®]), палісепт, септефрил, риносепт та інші, які відповідають сучасним вимогам Державної Фармакопеї України, що введена в дію з 1 жовтня 2001 р. наказом Міністра охорони здоров'я України від 12 березня 2001 р. № 95.

Фармакологічні, фармакокінетичні властивості, відмінна толерантність та ефективність протягом періоду використання лікарських препаратів з субстанцією декаметоксину забезпечили ефективний потенціал лікарських

засобів, що діють на збудників (бактерії, віруси, гриби, найпростіші), проявляючи лікувальний, профілактичний ефекти [137-140]. Антисептичні препарати на основі декаметоксину[®] мають широкий спектр дії, рідко викликають небажану дію на пацієнтів протягом тривалого використання; до них повільно формується резистентність у чутливих мікроорганізмів, завдяки таким властивостям вони відповідають сучасним вимогам, які висувають до лікарських засобів [141-223].

Відомо, що в Бельгії, Данії, Німеччині, Фінляндії, Швеції та всіх східноєвропейських країнах, в тому числі в Україні антисептики для знезараження шкіри прирівнюють до лікарських препаратів, які проходять обов'язкову реєстрацію та одержують дозволи на їх застосування. Для внесення препарату до державного реєстру необхідна його ефективність антимікробної, безпека препарату, яка доведена фармакологічними, токсикологічними, клінічними випробуваннями. Такі вимоги поширюють на спирти, препарати двохвалентного азоту, гуаннідинів (хлоргексидин), триклозану, полівінілпіролідоніоду, полімерних бігуанідів [224-252].

2.2. Біологічні властивості досліджуваних мікроорганізмів

Дослідження антимікробної активності проводили з використанням музейних і клінічних штамів стафілококу. Кишкова паличка залишається модельним мікроорганізмом, за допомогою якого отримують вірогідні результати по багатьох критеріях. Визначення антимікробної активності проводили на 472 музейних та свіжовиділених від хворих клінічних штамів мікроорганізмів (табл. 2.2).

Грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми характеризувалися типовими морфологічними, тинкторіальними і культуральними, біохімічними властивостями.

Таблиця 2.2

Тест-мікроорганізми для проведення досліджень

Мікроорганізми	Кількість штамів	Колекція мікроорганізмів
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	1	Музей живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова
<i>S. epidermidis</i>	15	„ - ”
<i>E. coli</i> M-17	1	„ - ”
<i>E. coli</i> O – 111	1	„ - ”
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1	„ - ”
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1	„ - ”
<i>P. aeruginosa</i> F – 51	1	„ - ”
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1	„ - ”
<i>B. cereus</i> ATCC 669	1	„ - ”
<i>B. anthracoides</i> 1312	1	„ - ”
<i>K. pneumonie</i>	1	„ - ”
<i>C. albicans</i> 43	1	„ - ”
<i>C. albicans</i> 669/1080	1	„ - ”
<i>S. enteritidis</i>	2	„ - ”
<i>S. typhimurium</i>	16	„ - ”
<i>S. aureus</i>	98	Штами виділено від хворих
<i>E. coli</i>	73	„ - ”
<i>C. albicans</i>	102	„ - ”
<i>P. aeruginosa</i>	142	„ - ”
<i>P. vulgaris</i>	15	„ - ”

Дію ДКМ вивчали на 104 штаммах грибів *Candida albicans*, виділених від хворих з ураженням різної локалізації. Штами *Candida albicans* мали типову морфологію та культуральні, біохімічні ознаки.

Клінічні штами стафілокока ідентифікували за загальноприйнятими методами. Одержані дані про властивості штамів стафілококу наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Біохімічні ознаки клінічних штамів стафілококу (n 98)

Субстрати	<i>S. aureus</i>
Галактоза	+
Ксилоза	—
Лактоза	+
Маніт (анаеробно)	+
Сахароза	+
Трегалоза	+
Фосфатаза	+
Целобіоза	—

У мазках, забарвлених за методом Грама у фіолетовий колір стафілококи мали шаровидну форму. Бактерії в препараті нагадували грони винограду. В м'ясопептонному бульйоні давали помутніння рідини. Протягом 24 годин утворювали осад на дні пробірки. На поверхні м'ясопептонного агару виростили непрозорі круглі колонії золотавого або білого кольору 2-3 мм у діаметрі.

Як видно з даних табл. 2.3, штами золотистого стафілококу гідролізували галактозу, лактозу, маніт (в анаеробних умовах), сахарозу, трегалозу.

Внутрішньовидову ідентифікацію стафілококів визначали за здатністю коагулювати плазму, утворювати ДНК-азу, лецитовітєлазу, фосфатазу та гемолізін (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Характеристика ідентифікаційних ознак клінічних штамів
золотистого стафілококу (n 98)**

Ідентифікаційна ознака	Кількість штамів	% штамів
ДНК-азна активність	57	58,16
Лецитовітєлаза	52	53,06
Плазмокоагулаза	50	51,02
Фосфатаза	48	48,97
Утворення гемолізину	39	39,79

З наведених у табл. 2.4 даних видно, що 58,16 % штамів золотистого стафілококу продукували ДНК-азу; 53,06 % штамів - лецитовітєлазу; 51,02 % штамів – плазмокоагулазу; 48,97 % штамів – фосфатазу. Утворення гемолізину стафілококом спостерігали у 39,79 % штамів.

Штами кишкової палички (76 штамів), клебсієл за морфологією, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями характеризували як типові види (табл. 2.5). Біохімічні властивості ентеробактерій визначали індикаторними системами Enterotest-1, Enterotest-2.

Таблиця 2.5

Біохімічні властивості штамів ентеробактерій

Біохімічні тести	<i>E. coli</i> (76)	<i>K. pneumoniae</i> (1)	<i>Yersinia</i> <i>enterocolitica</i> (1)	<i>P. vulgaris</i> (15)
Enterotest-1				
Інозит	–	+	+	–
Лізін	+	+	+	–
Маніт	+	+	+	–
Орнітін	–	–	+	–
Сечовина	–	+	–	+
Сірководень	–	–	–	+
Індол	+	–	–	+
Фогес Проскауер	–	+	–	–
Цитрат Сіменса	–	+	–	–
Твін-80	–	–	–	–
Фенілаланін	–	–	–	+
Enterotest-2				
Адоніт	–	+	–	–
Аргінін	–	–	–	–
Глюкоза	+	+	+	+
Дульцит	–	+	–	–
Малонат натрію	–	+	–	–
Ескулін	–	+	–	–
Рамноза	+	+	–	–
Сахароза	+	+	+	+
Трегалоза	+	+	+	–
Целобіоза	–	+	–	–

В якості тест-мікроорганізмів використали 144 штамів *P. aeruginosa*, виділених від хворих (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Характеристика властивостей *P. aeruginosa* (n 144)

Біохімічні, культуральні ознаки	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. putida</i>	<i>P. cepacia</i>
Аргініндегідрогеназа	+	+	–
Глюкоза	+	+	+
Желатиназа	+	–	–
Пігмент піоціанін	+	–	–
Цитохромоксидаза	+	+	+
Ріст при +42 ⁰ С	+	–	–

З наведених у табл. 2.6 даних видно, що досліджувані штами *P. aeruginosa* синтезували аргініндегідрогеназу, водорозчинний фермент піоціанін, желатиназу, цитохромоксидазу. Бактерії росли при +42⁰С та гідролізували глюкозу. Встановлено, що *P. putida*, *P. cepacia* володіли меншою біохімічною, культуральною активністю.

Чутливість до антибіотиків, виділених від хворих 98 штамів золотистого стафілококу, досліджували за методом дифузії в агарі з застосуванням паперових дисків відповідно з наказом МОЗ від 05.04.2007 за № 167. Результати дослідження чутливості до антибіотиків штамів золотистого стафілококу ілюструє табл. 2.7.

Таблиця 2.7

**Характеристика чутливості до антибіотиків клінічних штамів
золотистого стафілококу (n 98)**

Антибіотики	Кількість штамів стафілококу (в %)			
	Всього	стійкі штами	помірно стійкі штами	чутливі штами
Гатіфлоксацин	100	—	4,74	95,26
Левовфлоксацин	100	—	25,0	75,0
Ципрофлоксацин	100	2,0	47,0	51,0
Офлоксацин	100	19,8	11,2	69,0
Тетрациклін	100	84,1	12,3	3,55
Гентаміцин	100	24,0	18,60	57,40
Стрептоміцин	100	83,0	17,0	—
Поліміксин	100	66,6	13,0	20,4
Кліндаміцин	100	30,0	28,8	41,2
Лінкоміцин	100	38,7	26,3	35,0
Хлорамфенікол	100	81,4	7,2	11,4
Ванкоміцин	100	7,2	20,8	72,0
Еритроміцин	100	71,2	7,8	21,0
Олеандоміцин	100	38,0	33,6	28,4
Ампіцилін	100	21,0	18,8	60,2
Цефоперазон/сульбактам	100	6,80	14,1	79,10
Оксацилін	100	32,0	19,48	48,52

Як видно з табл. 2.7, клінічні штами *S. aureus* виявились високочутливими до фторхінолонів гатіфлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину. До гатіфлоксацину, левофлоксацину не виявили жодного стійкого штаму.

2.3. Методика вивчення протимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів

В усьому світі в останнє десятиліття науковці відмічають різке зростання стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів (АМП), що негативно впливає на контроль над важливими хворобами. Проведення лабораторних досліджень з метою визначення чутливості збудників інфекційних хвороб людини до АМП, антисептиків набуває важливого значення.

Стандартні методи визначення чутливості мікроорганізмів до АМП (диско-дифузійний, серійних розведень) були розроблені у другій половині двадцятого століття. Проте, впровадження в клінічну практику значної кількості АМП, антисептиків, поява нових механізмів антибіотикорезистентності у мікроорганізмів вимагають розробки нових протимікробних лікарських засобів, сучасної інтерпретації результатів.

Вивчення чутливості мікроорганізмів до нових АМП, антисептиків здійснюють для вирішення низки завдань: дослідження нових хімічних антисептичних сполук на наявність антибактеріальної активності, обґрунтування етіотропної терапії інфекційних хвороб; спостереження за розповсюдженням резистентності до антибіотиків, антисептиків.

В нашій роботі для визначення чутливості мікроорганізмів до АМП різних хімічних груп, в тому числі антисептиків, застосовували методи серійних розведень та дифузійні. Метод серійних розведень базується на прямому визначенні мінімальної інгібуючої (подавляючої) концентрації (МІК) препарату, що характеризує мікробіологічну активність АМП, антисептиків.

МІК – мінімальна концентрація препарату, яка пригнічує видимий ріст тест-мікроорганізму в бульйонній культурі або на щільному поживному середовищі. Для визначення величини МІК певні концентрації АМП, антисептиків вносили у рідке поживне середовище, яке потім засівали

культурою досліджуваного мікроорганізму 1×10^5 клітин (в об'ємі 0,2 мл) і після інкубації оцінювали наявність або відсутність видимого росту в порівнянні з відповідними контролюми

МБцК препарату визначали через 24-48 годин від початку інкубації, висівали з кожної пробірки на щільні поживні середовища з наступною інкубацією висівів 24 год. Після чого посіви аналізували для висновку.

Диско-дифузійні методи (ДДМ) застосовували для оцінки чутливості мікроорганізмів до антибіотиків з відповідними дисками, накладаючи їх на посіви бактерій на щільних поживних середовищах. ДДМ метод оснований на здатності АМП дифундувати з просочених АМП паперових дисків в поживне середовище і пригнічувати ріст мікроорганізмів, посіяних на поверхні щільного поживного середовища. Для визначення чутливості ДДМ використовували м'ясо-пептонний агар. Для методу серійних розведень застосовували м'ясо-пептонний бульйон. Стандартний інокулюм для ДДМ містив в 0,5 мл за стандартом МакФарланда $1,5 \times 10^8$ КУО/см³. Інокулюм використовували для дослідів протягом 15 хвилин з моменту приготування [55,56].

Антимікробну дію антисептиків, хімічних синтетичних сполук визначали з допомогою методики послідовних серійних розведень досліджуваних препаратів в рідких поживних середовищах. Тест-штами культивували на відповідному поживному середовищі [55]. Чутливість бактерій до антисептика декаметоксину (ДКМ) визначали в м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ), який містив 135 мг% амінного азоту (рН 7,0-7,2), чутливість дріжджоподібних грибів роду *Candida* - на рідкому та твердому середовищах Сабуро. Досліди проводили за загальноживаною методикою [55].

Спочатку готували поживні середовища, які розливали по 2 мл в пробірки. Потім в першу пробірку кожного ряду вносили по 2 мл розчину декаметоксину. Рідину в пробірці добре змішували і переносили 2 мл поживного середовища з антисептиком в наступну пробірку. Операцію

проводили в стерильних умовах з повним рядом пробірок. З останньої пробірки 2 мл рідини виливали. Одну пробірку з 2 мл поживного середовища залишали в цьому ряду в якості контролю поживного середовища. Потім в пробірки з антисептиками і поживним середовищем вносили суспензію 0,2 мл завису. Після цього пробірки струшували, поміщали в термостат на 18-20 год при температурі 37⁰С для бактерій та 28⁰С для грибів. Ступінь чутливості мікроорганізмів визначали по найменшій кількості антисептика, яка викликала затримку росту, розмноження тест-культури і приймали її за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК).

Бактерицидну (фунгіцидну) дозу препаратів встановлювали шляхом висівів з пробірок на відповідні щільні поживні середовища. В основному застосовували 1% м'ясо-пептонний агар (МПА). Найменшу концентрацію, яка викликала загибель клітин інокулята, про що свідчила стерильність середовища, приймали за мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію (МБцК, МФцК). Всі досліди повторювали тричі, супроводжуючи їх відповідними контролюми.

2.4. Методика дослідження формування резистентності до лікарських антисептичних препаратів

Ефективність лікарського антисептичного препарату залежить від швидкості формування до нього резистентності у мікроорганізмів. В дослідях *in vitro* резистентні варіанти мікроорганізмів одержали методом пасажів. Протягом тривалого часу виконували багаточисленні пересівання штамів на штучні поживні середовища із вмістом антисептичного препарату на середовищах з наростаючою концентрацією препарату. Дослідження формування стійких варіантів патогенних мікроорганізмів до антисептиків проводили на *S. aureus* ATCC 25923, двох штамів *S. aureus*, *E. coli* ATCC 25922.

Формування стійкості у *S. aureus* ATCC 25923; 2 свіжовиділених штамів *S. aureus* до антисептичних препаратів декасану[®], горостену[®] хлоргексидину; у *E. coli* ATCC 25922; 2 свіжовиділених клінічних штамів *E. coli* вивчали чутливість до антисептичних препаратів декасану, хлоргексидину.

Тест-культури мікроорганізмів мали типові біологічні властивості. М'ясо-пептонний бульйон розливали по 2 мл в пробірки в які вносили протимікробні препарати. Після цього додавали тест-мікроорганізми в об'ємі 0,2 мл з посівною дозою 1×10^9 КУО. Інкубували дослідні пробірки протягом 24 годин в термостаті при $+37^\circ\text{C}$.

За загальноприйнятими методиками визначали мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБсК) кожного протимікробного препарату по відношенню до тест-штамів. Добові культури пересівали на середовища, що містили суббактеріостатичні концентрації антимікробних засобів. У якості матеріалу для кожного наступного пасажу брали культури, які давали ріст в присутності найбільшої концентрації досліджуваного антимікробного препарату. Культури мікроорганізмів пересівали на поживні середовища із вищою у 2-4 рази концентрацією антисептиків. Інтервали між пасажами визначали відповідно до швидкості росту культури. Тест-штами, які проростали швидко, пересівали через 2-3 доби.

Морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості мікроорганізмів і чутливість до антисептиків досліджували після кожних п'яти пасажів бактерій. Культури мікроорганізмів виділяли з однієї мікробної клітини, що утворювала колонію на твердому поживному середовищі. В цілому провели 30 пасажів.

2.5. Методика вивчення впливу АМП на адгезію мікроорганізмів

Провідна роль в здійсненні взаємодії мікроорганізмів із мішенями належить процесам міжмембранної адгезивної взаємодії. Увагу науковці

зосереджують на вивченні адгезії для вдосконалення методів діагностики, лікування, профілактики інфекційних захворювань. Відомо, що протимікробні лікарські засоби діють на структурні елементи клітинної стінки мікроорганізмів, які називають адгезинами. Лікарські антисептичні препарати локалізують збудники в рані; гальмують їх проникнення в кров і лімфу; блокують адгезію мікроорганізмів до клітин ранового ложа; пригнічують патогенність, гальмують розмноження бактерій в тканинах. Антисептики можуть блокувати адгезію мікроорганізмів, що суттєво впливає на перебіг інфекційного процесу. В зв'язку з цим актуальним завданням є пошук препаратів з антиадгезивними властивостями.

Адгезію мікроорганізмів досліджували на формалінізованих еритроцитах людини О (І) групи Rh (+). Готували суспензію клітин активно ростучих культур тест-мікробів в концентрації 10^9 мл, еритроцитів 10^8 мл. В пробірки вносили по 0,5 мл бактеріальної суспензії і додавали антисептичні препарати в необхідній концентрації в об'ємі 0,1 мл. Контрольна пробірка містила розчин фосфатного буфера. Компоненти пробірок інкубували протягом 30 хвилин в термостаті при 37^0 С періодично струшуючи, після чого готували мазки на предметному склі, висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом. Фарбували загальноприйнятими методами. Під світловим мікроскопом на 100 еритроцитах визначали індекс адгезивності (ІА) мікроорганізмів – число адгезованих мікроорганізмів на одному еритроциті, який приймав участь в адгезивному процесі. Суттєвими рахували відмінності, що відрізнялись від контрольного дослідження на 20 % і більше ($p \leq 0,05$).

2.6. Методика електронномікроскопічного дослідження впливу антисептичних препаратів на ультраструктуру бактерій

Дослідження дії декасану[®], горостену[®] на ультраструктуру стафілококів, сальмонел виконували спільно з доцентом В. В. Бобиром

(кафедра мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України).

Дослідження проводили на референт-штамах *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270, одержаних з музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України та клінічних штамів *S. aureus* (n 53), *S. typhimurium* (n 15).

В дослідженні застосовували антисептичні лікарські препарати декасан[®] (Decasanum; реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01, терміном дії до 03.01.2017 р., наказ МОЗ України від 03.01.2012 р.), горостен[®] (Horostenum; реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01, терміном дії до 19.05.2019 р., наказ МОЗ України від 15.01.2015 р.).

Вивчення впливу антисептичних препаратів на ультраструктуру бактерій проводили за допомогою електронної мікроскопії. Попередньо культури *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270 культивували протягом 24 год при температурі 37⁰С на м'ясо-пептонному агарі. Після завершення експозиції готували зависі бактерій в 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду відповідно до стандарту мутності (10⁸ КУО/мл). До одержаних зависів мікроорганізмів додавали мінімальні бактеріостатичні концентрації ДС[®], ГС[®]. Так, до кожного зразка завису *S. aureus* ATCC 25923 і *S. typhimurium* 03270 додавали МБсК концентрації ДС[®], ГС[®]. Через дві години експозиції проводили фіксацію, зневоднення та виготовлення зразків *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270 для електронної мікроскопії.

Досліджувані зразки піддавали негативному контрастуванню, в якості контрастерів використовували 1-2 % розчини фосфорно-вольфрамової кислоти. При цьому об'єкти наносили на плівку-підложку крапельним способом. Для проведення просвічуючої електронної мікроскопії плівки-підложки готували із форм вару, їх зміцнювали шляхом напилювання вуглецю в вакуумі. Для зменшення гідрофобності плівок-підложек, опорні сітки з під ложками піддавали ультрафіолетовому опромінюванню. Як

правило, використовували опорні сітки 200-300 mesh [253, 254].

Дослідження проводили з використанням електронного мікроскопу Jeol JEM 100 CX II (Японія) з переведенням зображення у цифровий формат та комп'ютерним аналізом отриманих знімків. На усіх електроннограмах вказано збільшення, при якому проводилась фотозйомка.

Визначення ультраструктурних змін проводили в порівнянні з контрольними зразками *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270, які не піддавали дії лікарських антисептичних препаратів. Статистичну обробку одержаних числових даних проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2007 [255].

2.7. Методика математико-статистичної обробки результатів

Одержані числові результати проаналізували з використанням статистичної обробки за загальноприйнятими методами. Створення та редагування первинної бази даних виконували в пакеті «Microsoft Excel». Статистичну обробку числових результатів проводили за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень (STATISTICA 6,0) на персональному комп'ютері метод варіаційного аналізу використовували з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності відмінностей (p), медіани, моди. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$, при значеннях $p < 0,01$ високодостовірними [256].

В роботі наведено дослідження аналітичного прогнозування чутливості 127 штамів *P. aeruginosa* до бета-лактамних антибіотиків ампіциліну/сульбактаму, амоксициліну/клавуланату, цефатоксиму, цефтазидиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, меропенему, іміпенему. Математико-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості *P. aeruginosa* та перенесення результатів на досліджувану

систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей прогнозованої чутливості синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕДИЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕКАМЕТОКСИНУ®

Протягом десятиліття значно зросли масштаби вивчення медичних, фізико-хімічних, біологічних властивостей лікарських антисептичних препаратів. За цей період антисептики стали доступними, високоефективними безпечними засобами профілактики та лікування інфекційних захворювань. Про роль антибіотиків багато говорять і пишуть справедливо тому, що для цього є багато вагомих підстав. Проте, понад семидесятирічне використання антибіотиків не здолало зростання кількості місцевих інфекційних процесів, не знизило летальність серед людей від сепсису, не скоротило терміни лікування.

Повсякденне застосування антибіотиків привело до поширення внутрішньолікарняних інфекційних захворювань; великої кількості стійких до антибіотиків варіантів бактерій. На фоні переоцінки місця антибіотиків справедливо зросла зацікавленість до антисептичних препаратів протягом минулих десятиріч. Антисептичні лікарські засоби належать до речовин з протимікробною дією, які дозволено для застосування з лікувальною та профілактичною метою. Антисептичні лікарські препарати мають стабільні біологічні, фізичні, хімічні властивості та точно визначену діючу, концентрацію. Важливо, що лікарські антисептичні засоби мають високу бактеріостатичну та бактерицидну дію на поверхні шкіри, в порожнинах тіла людини. Антисептики гарно розчиняються у воді, органічних розчинниках, ліпідах.

Лікарські антисептичні препарати, що містять однакову активну речовину, яку синтезують різні підприємства, називають препаратами-генериками. До препаратів-генериків належать лікарські засоби з відсутнім терміном дії патентного захисту, тому препарати перестали бути власністю

підприємства, компанії. Генерики несуттєво відрізняються між собою по специфічній активності, профілактичній, лікувальній ефективності.

Вимогами до стабільної ефективності та безпеки генериків обґрунтовано введено поняття «біологічна еквівалентність», яка є показником якості лікарського антисептичного препарату, його профілактичної, лікувальної ефективності. Біодоступність характеризує швидкість накопичення антимікробної речовини в вогнищі знаходження збудника. Оцінку біодоступності визначають концентрацією антисептичного препарату, в біологічних рідинах, тканинах. Порухення всмоктування лікарської речовини різних виробників, промислових серій можуть порушувати надходження у вогнище запалення необхідної кількості антисептичного препарату.

Антимікробну дію генерика зумовлюють хімічна будова, фізичні та хімічні властивості препарату. Протимікробна активність антимікробного препарату залежить від умов хімічного синтезу, хімічних компонентів, хімічних технологій. Дослідження медичних, фізико-хімічних властивостей вітчизняного антисептичного лікарського засобу «Декаметоксин» (ДКМ[®]) залишається актуальним тому, що еквівалентний протимікробний лікарський антимікробний препарат різних виробників, повинен володіти однаковою біодоступністю [261,266-277]. Лікувальну, профілактичну, протимікробну активність ДКМ[®] зумовлюють медичні, мікробіологічні, фізичні та хімічні властивості. Субстанцію декаметоксину[®] (Decamethoxinum[®]) одержували з Дослідного виробництва Інституту органічної хімії Національної академії наук України, ТОВ «Юрія-Фарм».

Використовували подвійні пакети по 0,5 або 1,0 кг (ГОСТ 64-065-88) з плівки поліетиленової марки Н (ГОСТ 10354-82). Внутрішній та зовнішній пакети термозварювали. Між пакетами вкладали етикетку з паперу етикеткового (ГОСТ 7625-86) або паперу писального (ГОСТ 18510-87). Пакети обгортали папером обгортковим (ГОСТ 8273-75) і обв'язували шпагатом із луб'яних волокон (ГОСТ 17808-88) або нитками бавовняними

(ГОСТ 6309-93). Кінці ниток заклеювали етикеткою з паперу етикеткового (ГОСТ 7625-86).

На етикетці вказували маркування «Україна», «Дослідне виробництво Інституту органічної хімії НАН України», «Юрія-Фарм», товарний знак і адресу, назву препарату латинською та українською або латинською, українською і російською мовами, його масу (кг), умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності та штриховий код. Зберігають ДКМ[®] у сухому, захищеному від світла місці при температурі, не вищій +25⁰С. Термін придатності – 3 роки.

Хімічна назва антисептичного лікарського препарату «Декаметоксину[®]»: 1,10-Декаметилен-біс (N,N- диметилментоксикарбоніл-метил) – амонію дихлорид. Хімічна формула: C₃₈H₇₄Cl₂N₂O₄ (рис. 3.1). Молекулярна маса – 693,9.

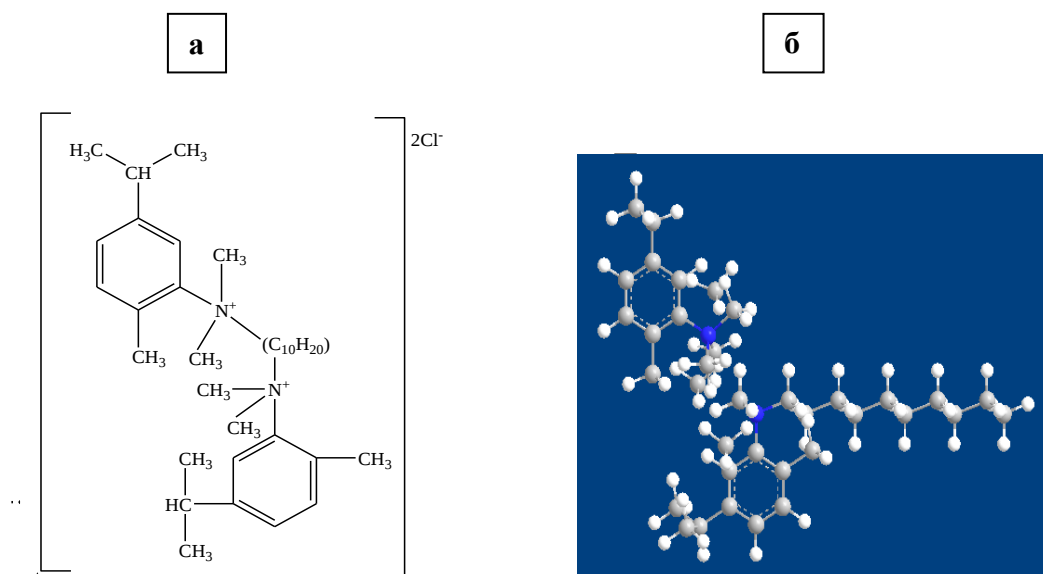


Рис. 3.1. Декаметоксин[®] (Decamethoxinum): а – структурна хімічна формула; б – просторова будова ДКМ[®] у форматі 3D

Всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей антисептичного лікарського засобу «Декаметоксину[®]» проводили з використанням обов'язкових методів контролю препарату відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Ідентифікували препарат таким чином: перша ідентифікація – А, В, С; друга ідентифікація – D, E, F.

А. Інфрачервоний спектр поглинання (ДФУ, 2.2.24) субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, отримано в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду) в межах від 400 до 4000 cm^{-1} .

В. Субстанція повинна відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

С. Температура плавлення (ДФУ, 2.2.14) – від 163 до 168⁰С (з розкладанням).

Д. 0,02 г субстанції розчиняють в 10 мл води, додають 0,5 мл азотної розведеної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровують. Фільтрат дає реакцію (а) на хлориди (ДФУ, 2.3.1).

Е. 0,01 г субстанції розчиняють в 1 мл сірчаної кислоти, додають 1 мл свіжоприготовленого ваніліну реактиву. З'являється жовте забарвлення, яке при додаванні 1 мл води переходить в малиново-червоне (ментол).

Ф. 0,1 г субстанції розчиняють в 0,5 мл води, додають 4 краплі приготованого *ex tempore* лужного розчину гідроксиламіну і залишають на 2 хв. Осад, що утворився, розчиняють в 1 мл 96 % спирту, додають по 2 краплі хлористоводневої розведеної кислоти та розчину хлориду заліза (III): розчин забарвлюється у червонуватий колір (декаметоксин).

Випробування ДКМ[®] на чистоту. Для цього розчин S 2,50 г субстанції розчиняли у воді, вільній від вуглецю діоксину, і доводили об'єм розчину розчинником до 50 мл. Визначали прозорість та кольоровість розчину. Для визначення рН 10 мл розчину S доводили водою, вільною від вуглецю діоксину, до об'єму 50 мл. Вимірювали питоме оптичне обертання (2,50 г субстанції розчиняли у 96 % спирті й доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл).

Відомо, що ДКМ[®] може містити такі супровідні домішки, як ментиловий ефір хлороцтової кислоти і тетраметилдіамінодекан. Для контролю супровідних домішок, які може містити ДКМ[®], визначали ментиловий ефір хлороцтової кислоти і тетраметилдіамінодекан методом

тонкошарової хроматографії, використовуючи хроматографічні пластинки Silufol R або Sorbfil ПТСХ-ПА розміром 10 x 15 см (ДФУ, 2.2.27).

Для визначення ментилового ефіру хлороцтової кислоти готували випробовуваний розчин. Для цього 0,4 г субстанції розчиняли в 10 мл 96 % спирту. Розчин порівняння (а), який містив 0,01 г ментилового ефіру хлороцтової кислоти (СТП 01-96), поміщали в мірну колбу на 100 мл, розчиняли в 70 мл 96 % спирту, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки, перемішували. Розчин порівняння (б) готували з 5 мл розчину порівняння (а), який доводили 96 % спиртом до 10 мл і перемішували.

На лінію старту хроматографічної пластинки, попередньо промитої в суміші розчинників 96 % спирт-ацетон-вода (2:4:1) та висушеної на повітрі протягом 30 хв, наносили 10 мкл (400 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння (а), 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (б) і послідовно в одну точку 10 мкл (400 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння (а) (суміш для перевірки придатності хроматографічної системи).

Відповідно до методики пластинку висушували на повітрі протягом 10 хв та поміщали у хроматографічну камеру зі свіжоприготовленою сумішшю розчинників гексан-ацетон (5:1). Коли фронт розчинників проходив 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі впродовж 5 хв, опромінювали нефільтрованим УФ-світлом протягом 5 хв, використовуючи опромінювач ртутно-кварцовий типу ОКН-11. Пластинку рясно обприскували аміачним розчином срібла нітрату і вдруге опромінювали тим же нефільтрованим УФ-світлом (5 хв). Оцінювали результат за хроматограмою.

Для визначення тетраметилдіамінодекану готували випробовуваний розчин з 0,1 г субстанції, яку розчиняли в 10 мл 96 % спирту. Розчин порівняння (а) готували з 0,05 г тетраметилдіамінодекану (СТП 02-96), який поміщали в мірну колбу на 50 мл, розчиняли в 30 мл 96 % спирту, доводячи

об'єм розчину тим самим розчинником до позначки, і перемішували. Розчин порівняння (b) готували з 1 мл розчину порівняння (a), який поміщали в мірну колбу на 25 мл, доводили об'єм розчину 96 % спиртом до позначки та перемішували. Розчин порівняння (c) готували з 5 мл розчину порівняння (b), який доводили 96 % спиртом до 10 мл, перемішували.

На лінію старту хроматографічної пластинки, попередньо промитої в ацетоні та висушеної на повітрі протягом 30 хв, наносили 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (0,4 мкг) розчину порівняння (b), 10 мкл (0,2 мкг) розчину порівняння (c) і послідовно в одну точку 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (0,4 мкг) розчину порівняння (b) (суміш для перевірки придатності хроматографічної системи).

Пластинку з нанесеними пробами висушували на повітрі (5 хв), поміщали в камеру з сумішшю розчинників 10,5 % розчин калію фосфату однозаміщеного-вода-спирт ізопропіловий-метанол-етилацетат (5:11:5:2:3). Якщо фронт розчинників проходив 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 30 хв, рясно обприскували свіжоприготовленим розчином, одержаним шляхом змішуванням рівних об'ємів розчинів калію йодовісмутату й аскорбінової кислоти (10 г/л). Пластинку оцінювали візуально.

Залишкову кількість таких органічних розчинників, як ацетон, етилацетат та ацетонітрил, визначали хроматографічно. Використовували газовий хроматограф з програмуванням температури, з дільником потоку, обладнаний полуменево-іонізаційним детектором, колонкою кварцовою капілярною RTX[®]-1301 розміром 30 м×0,53 мм, вкритою шаром нерухомої фази, що складається із 6 % ціанопропілфенілу і 94 % диметилполісилоксану, товщиною 3 мкм (фірма «Restek Corporation», США). Для дослідження готували випробовуваний та розчин внутрішнього стандарту *ex tempore*. Для приготування випробовуваного розчину брали точну наважку (1,0 г) субстанції, яку поміщали в мірну колбу на 10 мл, розчиняли в 6 мл води,

додавали 1 мл розчину внутрішнього стандарту (метанолу), доводили об'єм розчину водою до позначки і перемішували.

Розчин внутрішнього стандарту готували з 0,10 г (точна наважка) метанолу, що поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин ацетону. Близько 0,10 г (точна наважка) ацетону поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин етилацетату. Близько 0,10 г (точна наважка) етилацетату поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин ацетонітрилу. Близько 0,5 г (точна наважка) ацетонітрилу поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували. 1 мл одержаного розчину поміщали в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Готували розчин робочого стандартного зразка. Для цього по 1 мл розчину метанолу (внутрішнього стандарту), розчину ацетону, розчину етилацетату і розчину ацетонітрилу поміщали в мірну колбу на 10 мл, доводили об'єм водою до позначки, перемішували та використовували *ex tempore*. Обов'язково проводили перевірку придатності хроматографічної системи. Для цього перед початком аналізу хроматографували 1 мкл розчину робочого стандартного зразка, одержавши шість хроматограм за однакових умов: запрограмована температура колонки становила 40⁰С протягом 7 хв, приріст температури склав від 20 до 240⁰С/хв, при 240⁰С витримували не менше 15 хв; температура випарника досягала 180⁰С; температура детектора – 260⁰С; газ-носіє для хроматографії – азот, подача газу-носія – 30 мл/хв.

Хроматографічну систему вважали придатною, якщо виконувались такі умови стосовно ефективності хроматографічної колонки, розрахованої за

піками ацетону, або етилацетату, або ацетонітрилу на хроматограмах розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу: була не менше 10000 теоретичних тарілок; коефіцієнти розділення (R_s) для піків ацетону або етилацетату, або ацетонітрилу з найближчими сусідніми піками становили не менше 1; відносне стандартне відхилення площ піків ацетону або етилацетату, або ацетонітрилу складало не більше 5 %; висота піка метанолу (внутрішнього стандарту) на хроматограмах розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу була не меншою 50 % шкали реєструвального приладу. Дослідження втрати в маси при висушуванні проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.2.32. Субстанцію в кількості 0,5000 г сушили при температурі від 100⁰С до 105⁰С до постійної маси [7].

Сульфатну золу визначали з 1,0 г субстанції відповідно до ДФУ (2.4.14). Випробовували 1,0 г субстанції на важкі метали. Еталон готували з використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb).

Дослідження медичних властивостей ДКМ[®] передбачало його випробування на мікробіологічну чистоту, яку проводили відповідно до вимог ДФУ (2.6.12; 2.6.13; 5.1.4). Посів на середовища № 1, № 2, № 3 і № 8 здійснювали методом мембранної фільтрації. Препарат, розтертий в стерильній ступці в ламінарному боксі, вносили в кількості 10 г у стерильний флакон місткістю 250 мл і доводили об'єм стерильним фосфатним буферним розчином до 100 мл. Досліджуваний зразок готували до отримання однорідної суспензії при нагріванні до 40⁰С. Підготовлений зразок негайно фільтрували через шість мембранних фільтрів (діаметр пор – 0,45 мкм), пропускаючи через кожний по 10 мл суспензії. Після фільтрації чотири фільтри промивали двома порціями по 100 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду (0,9 %), а два фільтри – однією порцією цього ж розчину. Після промивки обидва промитих двічі мембранних фільтри поміщали в чашки Петрі на середовище № 1, два промитих один раз фільтри – в чашки Петрі на середовище № 2, по одному фільтру – флакони, які

містили по 100 мл середовища № 3 і № 8. Протимікробні властивості досліджували стандартним методом послідовних серійних розведень.

Кількісне визначення проводили за такою методикою. 0,25 г (точна наважка) субстанції розчиняли в 10 мл оцтової льодяної кислоти, додавали 10 мл оцтового ангідриду і титрували потенціометрично 0,1 М розчином хлорної кислоти, застосовуючи скляний індикаторний електрод, як електрод порівняння – хлоросрібний. Візуальне визначення точки еквівалентності проводили при титруванні, використовуючи індикатор (0,1 мл розчину кристалічного фіолетового) до переходу забарвлення розчину від синього до світло-зеленого з подальшим контрольним дослідом.

Для всебічного вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДКМ[®] досліджували кінетику його вивільнення з імпрегнованих антисептиком текстильних медичних матеріалів. Вивільнення ДКМ[®] з імпрегнованих протимікробних текстильних засобів відбувалося при контакті з рідким середовищем, тому кінетику ДКМ[®] вивчали на моделі протимікробних матеріалів. Для дослідження кінетики вивільнення ДКМ[®] готували полімерну композицію на основі декаметоксину[®] з модифікованими полісахаридами карбоксиметилкрохмалем (КМК), оксиетилцелюлозою (ОЕЦ) та полівінілацетатом (ПВА), за допомогою якої імпрегнували медичну бавовну (бязь медичного призначення арт. 2С-3213-ГОТ; ТО 17 МД 13-26-96). У першу оздоблювальну ванну входила полімерна композиція (КМК – 0,9 мас.%; ОЕЦ – 0,4 мас.%; ПВА – 0,2 мас.%), а в другій містився ДКМ[®] (0,1 мас.%). У першій ванні обробляли текстильний матеріал протягом 2 хв (модуль ванни – 5) шляхом плюсування до віджимання 80 %, потім занурювали у другу ванну з ДКМ[®] (експозиція – 2 хв; модуль ванни – 5), плюсували до віджимання 100 %; висушували ступенево в асептичних умовах і визначали його концентрацію на текстильному матеріалі. У контролі використовували медичну бязь, оброблену ДКМ[®] (0,1 %) без полімерів. Приготовану модель протимікробного матеріалу з ДКМ[®] досліджували протягом 15 діб (360 год) у стандартних умовах. Поміщали досліджувані

зразки у водне середовище і визначали швидкість вивільнення ДКМ[®] за концентрацією препарату, вивільненого у водне середовище при температурі 20° С. Кількість ДКМ[®], виділеного у водне середовище, визначали на спектрофотометрі (довжина хвилі – 540 нм; товщина кювети – 10 мм). Вміст ДКМ (мг/мл) розраховували за формулою:

$$C_{\text{ДКМ}} = \frac{D_1 \cdot 25 \cdot m_0 \cdot 1}{D_0 \cdot 500 \cdot 0,5 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot m_0}{D_0 \cdot 250}, \quad (1)$$

де $C_{\text{ДКМ}}$ – концентрація ДКМ у водній фазі, г/см³;

D_1 – оптична густина робочого розчину;

D_0 – оптична густина розчину робочого стандартного зразка ДКМ[®];

m_0 – маса наважки робочого стандартного зразка ДКМ[®], г.

Для достовірності результатів дослідження кожен експериментальну точку визначали тричі. Похибка в дослідженнях не перевищувала 5 %.

Субстанція ДКМ[®] ДВ ІОХ НАН України, ТОВ «Юрія-Фарм» являють собою білий дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді Р та 96 % спирті. рН досліджуваного зразка ДКМ[®] визначали в межах 5,5 до 7,5. Встановлено, що цей зразок має питоме оптичне обертання від 48 до 51⁰, що відповідає стандарту даного лікарського засобу за ДФУ. Температура плавлення ДКМ[®] перебувала в межах 163-168⁰С із повним розкладанням при температурі вищезазначеного діапазону.

Встановлено, що інфрачервоний спектр поглинання досліджуваної субстанції препарату ДКМ[®], попередньо висушеної до постійної маси, отриманий в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду), перебував у межах 400 – 4000 см⁻¹. Одержані дані свідчили про повний збіг смуг поглинання досліджуваного зразка зі смугами поглинання спектра (рис. 3.2).

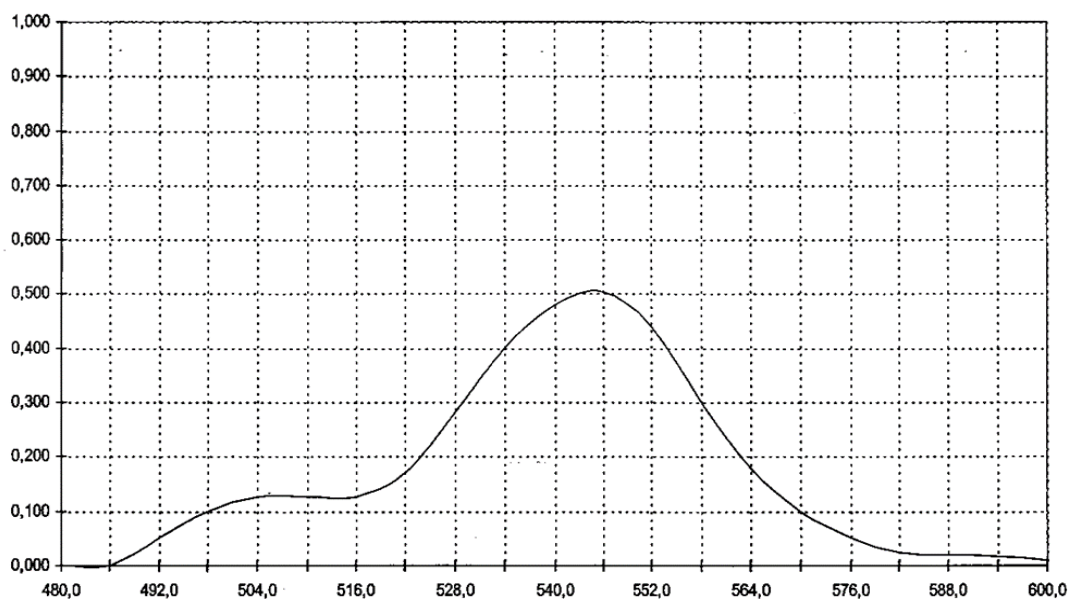


Рис. 3.2. Характеристика спектру поглинання комплексу ДКМ з еозином з водного розчину

Серед супровідних домішок ДКМ[®] визначали допустимий вміст ментилового ефіру хлороцтової кислоти. На хроматограмі випробовуваного розчину, крім основної плями, відмічали додаткову пляму, розташовану на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) та (b). Її інтенсивність була меншою порівняно з плямою на хроматограмі розчину порівняння (а) (не більше 0,25 %). Хроматографічна система була придатною, оскільки на хроматограмі суміші для перевірки придатності хроматографічної системи плями чітко розділялися.

При визначенні тетраметилдіамінодекану встановлено придатність хроматографічної системи, про що свідчило чітке розділення плям на хроматограмі суміші для перевірки придатності даної системи. На хроматограмі випробовуваного розчину ДКМ[®], крім основної плями, визначали наявність додаткової плями, розташованої на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (b) та (c). Її інтенсивність не перевищувала інтенсивності плям на хроматограмі розчину порівняння (а) (менше 0,4 %).

Під час дослідження визначали залишкову кількість органічних розчинників у випробовуваному розчині ДКМ[®] методом газової

хроматографії. У процесі поперемінної хроматографії випробовуваного розчину ДКМ[®] і розчину робочого стандартного зразка, взятих по 1 мкл, одержали п'ять хроматограм за зазначених вище умов. Вмісту ацетону, етилацетату (X) у субстанції (%) розраховували за формулою:

$$X = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100}{B_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{B_1 \cdot m_0}{B_0 \cdot m_1}, \quad (2)$$

де B_1 – середнє значення відношення площ піків ацетону або етилацетату до площ піків внутрішнього стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

B_0 – середнє значення відношення площ піків ацетону, етилацетату або ацетонітрилу до площ піків внутрішнього стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу;

m_0 – маса наважки ацетону, етилацетату або ацетонітрилу, використаних для приготування розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу, г;

m_1 – маса наважки препарату, г.

Вміст ацетонітрилу (X_1) у субстанції (у %) вираховували за формулою:

$$X_1 = \frac{B_2 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100}{B_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{B_2 \cdot m_0}{B_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (3)$$

де B_2 – середнє значення відношення площ піків ацетонітрилу до площ піків внутрішнього стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину.

Після розрахунків встановлено, що вміст ацетону (C_3H_6O) у випробовуваному розчині ДКМ[®] становив 0,18 %, а в еталонному – 0,2 %. Етилацетат ($C_4H_8O_2$) у досліджуваному ДКМ[®] визначили в кількості 0,16 %, тоді як у контрольному зразку його кількість не перевищувала 0,18 %. Ацетонітрил (C_2H_3N) у випробовуваному та контрольному зразках ДКМ[®] становив 0,035 і 0,04 % відповідно. Одержані дані свідчать про те, що досліджувана субстанція містить органічні розчинники ацетону, етилацетату,

ацетонітрилу в допустимій кількості, зазначеній у ДФУ (вміст ацетону – до 0,2 %, етилацетату – до 0,2 %, ацетонітрилу – до 0,04 %). Дослідження втрати маси при висушуванні показали, що у досліджуваного ДКМ[®] вона становила не більше 4,5 %, що відповідає встановленим вимогам до даного препарату. Вміст сульфатної золи, також, не перевищував допустимих показників і складав 0,1 %, вміст важких металів – до 0,001 % (10 ppm).

При кількісному визначенні встановлено, що ДКМ[®] ($C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$) становив не менше 99,0 % в перерахунку на суху речовину досліджуваної субстанції.

Для всебічного вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДКМ[®] було досліджено кінетику його вивільнення з імпрегнованих антисептиком текстильних медичних матеріалів.

Дослідження вивільнення ДКМ[®] показали, що він мав пролонговану елюцію з текстильного носія при застосуванні його композиції з полімерами. Триразове повторення кожної експериментальної точки для підтвердження достовірності експериментальних результатів дало можливість встановити, що вивільнення ДКМ[®] з медичної бязі відбувалось протягом 15 діб. Про статистичну достовірність свідчила похибка, яка не перевищувала 5 %. Протягом 15 діб спостерігали поступове вивільнення ДКМ[®] з матеріалів. На це вказувало поступове наростання концентрації ДКМ[®] у розчині через вказані проміжки часу. Спектрофотометричне дослідження оптичної густини розчину, в якому відбувалось накопичення ДКМ[®], що вивільнявся, дозволило визначити зміну його концентрації. Впродовж однакового проміжку часу процес вивільнення антисептичного препарату з медичної бязі, обробленої лише водними розчинами ДКМ[®] (0,1 %), був менш вираженим. Зростання концентрацій ДКМ[®] у водній фазі відбувалось у 2 рази повільніше в даному випадку, ніж у моделі ДКМ[®] з полімерами (табл. 3.1).

При контакті текстильних матеріалів, імпрегнованих лише ДКМ[®] (0,1 %), кінетична крива вивільнення мала межу, яку спостерігали в часі, а її характер відповідав кінетиці десорбції антисептика препарату за механізмом

пасивної дифузії. Для кривої вивільнення ДКМ[®] із матеріалів, імпрегнованих його композицією з біополімерами, були відсутні кінетичні межі, які притаманні десорбції за дифузійним механізмом. Дану криву характеризували початковий, не лінійний від часу відрізок і кінцевий відрізок, де концентрація ДКМ[®] зростала лінійно. Лінійний характер кривих чітко спостерігали після завершення стадії дифузії (після 150 год) (рис. 3.3).

Таблиця 3.1

**Концентрації декаметоксину вивільненого з імпрегнованої медичної
бавовни (t 20°C)**

Час, Год	Композиція ДКМ (0,1 мас.%) з полімерами (КМК, ОЕЦ, ПВА)	ДКМ (0,1 %)
	С, мкг/см ³	С, мкг/см ³
3	5,79	2,31
12	8,45	3,45
24	12,30	5,57
48	15,34	7,89
72	18,34	8,34
96	21,45	9,01
120	23,60	9,23
144	24,21	9,89
168	24,89	10,12
192	25,71	10,23
216	26,23	10,34
240	26,89	11,36
264	26,41	11,44
288	28,13	11,53
312	29,45	11,75
336	39,09	11,80
360	33,54	11,80

Примітка: С – концентрація ДКМ, вивільненого у водну фазу

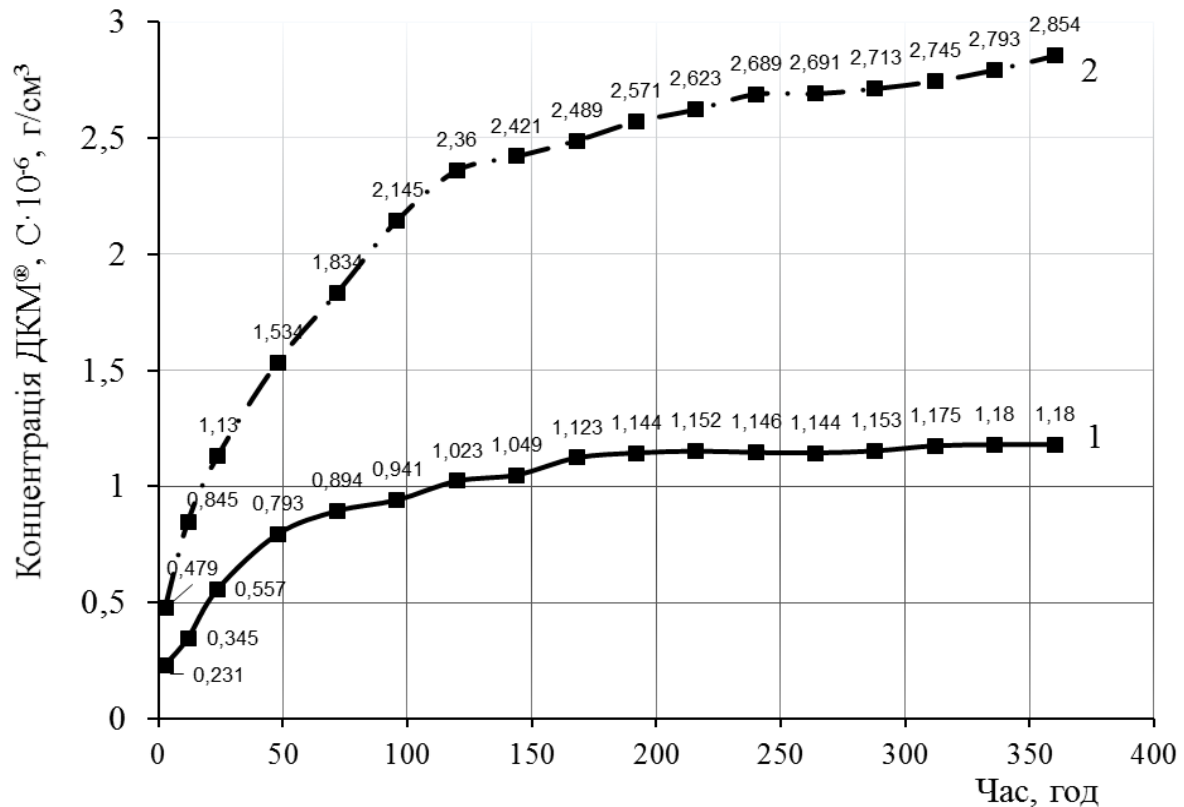


Рис. 3.3. Залежність концентрацій вивільнення ДКМ® від часу і температури (матеріал оброблено протимікробною композицією із вмістом ДКМ® 1,0 мас.%): 1 – 20 °C; 2 – 37 °C

Таку кінетику вивільнення антисептичного препарату ДКМ® з текстильного матеріалу, обробленого антисептик-полімерною композицією, при контакті з водним середовищем можна описати дифузійно-кінетичним рівнянням Фіка для одностороннього направлення:

$$\frac{\partial C_{\text{ДКМ}}}{\partial \tau} = D_{\text{ДКМ}} \frac{\partial^2 C_{\text{ДКМ}}}{\partial x^2} + k, \quad (4)$$

де $D_{\text{ДКМ}}$ – ефективний коефіцієнт дифузії ДКМ®, см²/с;

k – константа гідролітичної деструкції полімерної композиції, с⁻¹;

x – направлення дифузії, см;

τ – час дифузії, с.

Виключивши лінійну частину k із значень ординати рівняння, одержали другий закон Фіка, який характеризує зміну концентрації антисептика у часі і просторі:

$$\frac{\partial C_{\text{ДКМ}}}{\partial \tau} = D_{\text{ДКМ}} \frac{\partial^2 C_{\text{ДКМ}}}{\partial x^2} \quad (5)$$

Згідно з рівнянням, встановлено, що зміна концентрації ДКМ[®] при вивільненні його з текстильного матеріалу в просторі та часі відбувається завдяки гетерогенному процесу біля поверхні розподілу, де вивільняється антисептик.

Аналіз досліджуваного лікарського препарату ДКМ[®] на мікробіологічну чистоту показав, що після фільтрації, відповідно до методики, в 1 г препарату були відсутні бактерії родин *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* та гриби. Оскільки, 1 г досліджуваної субстанції ДКМ[®] не містив мікроорганізмів, це свідчить про те, що даний препарат за мікробіологічною чистотою відповідає вимогам ДФУ. Результати визначення протимікробної активності двох зразків ДКМ[®] показали їх відповідність ДФУ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Мікробіцидна активність ДКМ[®] щодо клінічних штамів
мікроорганізмів (мкг/мл)**

Клінічні штамів мікроорганізмів	Кількість штамів	Патентований ДКМ [®] (контроль)	ДКМ [®] ДВ ІОХ НАНУ
		M ± m	
<i>S. aureus</i>	65	1,19 ± 0,59	1,22 ± 0,63
<i>S. epidermidis</i>	15	1,16 ± 0,64	1,21 ± 0,67
<i>E. coli</i>	20	15,62 ± 11,8	16,72 ± 10,2
<i>P. aeruginosa</i>	10	36,5 ± 17,95	35,48 ± 15,4
<i>C. albicans</i>	12	13,39 ± 9,1	14,45 ± 8,4

Примітка. *- p > 0,05 порівняно з патентованим ДКМ[®]

Встановлено, що ДКМ[®] ДВ ІОХ НАН України проявляв високі протимікробні властивості щодо клінічних штамів мікроорганізмів, які достовірно не відрізнялись від активності патентованого ДКМ[®]. Мікробіцидно ДКМ[®] діє на штами *S. aureus* ((1,52 ± 0,67) мкг/мл), *S. epidermidis* ((1,21 ± 0,67) мкг/мл); *E. coli* ((16,72 ± 10,2) мкг/мл); *P. aeruginosa* ((35,48 ± 15,4) мкг/мл). *C. albicans* ((14,45 ± 8,4) мкг/мл) (табл. 3.2).

Таким чином, з наведених результатів дослідження препаратів видно, що декаметоксин, виготовлений на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії НАН України, ТОВ «Юрія-Фарм», відповідає стандарту для патентованого препарату за своїми медичними, фізичними, хімічними антимікробними властивостями: за забарвленням, прозорістю, розчинністю, питомим оптичним обертанням препарату (48–51°); серед домішок містить допустиму кількість ментилового ефіру хлороцтової кислоти (до 0,25 %), тетраметилдіамінодекану (до 0,4 %); серед залишкової кількості органічних речовин – допустимий вміст ацетону (до 0,2 %), етилацетату (до 0,2 %), ацетонітрилу (до 0,04 %); при висушуванні втрачає не більше 4,5 % маси. Має допустимі показники вмісту сульфатної золи (до 0,1 %), важких металів (менше 0,001 %).

Кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище з полімерної композиції є складною та відбувається повільно за дифузійно-кінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ[®] описує диференціальне рівняння, яке дозволяє розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії цього препарату, константу гідролітичної деструкції полімерної композиції. Взірці ДКМ[®] за мікробіцидною дією щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* не поступаються патентованому препарату. ДКМ[®] відповідають за фізико-хімічними, протимікробними властивостями патентованому оригінальному ДКМ[®].

Основні наукові результати досліджень розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Палій Г. К. Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату «Декаметоксин[®]» / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Медична та клінічна хімія. – 2016. Т. 18. № 1. – С. 36-44.

2. Paliy D. V. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / D. V. Paliy, B. M. Bereza, O. O. Gonchar, O. V. Yatsula, N. V. Zaderey // Microbiology and immunology – The Development Outlook in The 21st Century. Kyiv, 2016. Abstracts Book. – P. 88.

3. Палій Г. К., Назарчук О. А., Павлюк О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. / Протимікробні фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю від дня народження І. Й. Сидорчука. Чернівці, 29 січня 2018. Чернівці, 2018. – С. 130-131.

4. Назарчук О. А. Етіологічна структура, властивості збудників інфекційних ускладнень / О. В. Яцула, О. А. Назарчук, Н. І. Осадчук // Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення. – Збірник Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Вінниця, 2016. – С. 18-21.

5. Paliy D. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / A. Dudar, I. Kovalenko // Molecular microbiology and biotechnology. International scientific conference. June 21st-23rd 2016. Odessa. 2016. – P. 34.

6. Гончар О. О. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин[®] / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Український біофармацевтичний журнал. Харків. НФаУ. 2016, № 1 (42). – С. 74-77.

7. Римша О. В. Ефективність декасану у комплексному лікуванні хворих із запаленням хронічного циститу / О. В. Римша, О. О. Гончар // *Biosocial and Biomedical Anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 140-143.

8. Палій Г. К. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. В. Яцула, Ю. Й. Салдан // *Перелік науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*. – Київ, 2016. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184.

9. Яцула О. В. Мікробіологічне дослідження знезаражуючих властивостей лікарських антисептичних засобів / О. В. Яцула // *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017»* (26-28 квітня 2017 р.). Вінниця, 2017. – С. 105.

10. Дудар А. О. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами / А. О. Дудар, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк // *Матеріали Першої міжнародної науково-практичної конференції 30-31 березня 2017 р.* Харків, 2017. – С. 106-107.

11. Палій Г. К. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, О. В. Яцула, А. О. Дудар, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк // *Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я»* (27-28 квітня 2017 р.). Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига». 2017. – С. 200-201.

12. Яцула О. В. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту® / О. В. Яцула, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, А. О. Дудар // *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика «Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених»* (18 травня 2017 р.). Київ, 2017. – С. 64-65.

13. Paliy D. V. The influence of pammosept on a course of the anaphylactic shock / D. V. Paliy, O. V. Yatsula // Annals of Mechnikov's Institute. 2017, № 2. – P. 76.

14. Палій Г. К. Вплив паммосепту[®] на перебіг анафілактичного шоку / Г. К. Палій, О. В. Яцула, Д. В. Палій // Матеріали науково-практичної конференції «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація)» 18 травня 2017 р. – Харків, 2017. – С. 34.

15. Дудар А. О. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк, А. В. Кулик // Перспективи розвитку медичної науки і освіти. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції Медичного інституту Сумського державного університету (16-17 листопада 2017 р.). – Суми, 2017. – С. 14.

16. Палій Г. К. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. В. Яцула, М. О. Фаустова, В. Г. Палій // Вісник проблем біології і медицини. 2015. – Вип. 4, Т. 2 (125). – С. 220-225.

17. Paliy D. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / D. Paliy, O. Yatsula, N. Zaderey, A. Dudar, I. Kovalenko // Molecular Microbiology and Biotechnology. International scientific conference. Odessa. 2016. – P. 34.

РОЗДІЛ 4

ФОРМУВАННЯ, ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗИСТЕНТОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У БАКТЕРІЙ

Формування мікроорганізмами стійкості до лікарських антисептичних препаратів потрібно розглядати як універсальне біологічне явище, що забезпечує збереження видів у несприятливих умовах існування. Збудники інфекційних хвороб людини володіють природною здатністю набувати резистентність до різних фізичних, хімічних, біологічних факторів та чинників. У бактерій захисна здатність реалізується швидше, ніж у інших видів мікроорганізмів. Антисептичні лікарські препарати згубно впливають на мікроорганізми, тому їх адаптаційна здатність реалізується через резистентність до цих засобів.

Набуту стійкість бактерій до антисептиків, антибіотиків забезпечують модифікація мішеней, інактивація антисептичних препаратів, порушення проникності анатомічних зовнішніх структур мікроорганізмів. Внаслідок селективної дії антимікробних засобів відбувається елімінація чутливих особин мікробної популяції і розмноження резистентних варіантів збудників захворювань.

З високим ступенем вірогідності доведено поширення стійких варіантів мікроорганізмів, їх циркуляцію в лікувальних закладах. Резистентність до антибіотиків, антисептиків супроводжується зміною властивостей мікроорганізмів. Одночасно можливе поступове формування стійкості до лікарських антисептичних препаратів, яке виникає внаслідок багатоступеневих мутацій повільно (пеніциліновий тип резистентності). Резистентні мутанти бактерій виявляють в процесі тривалого пасажування їх на поживних середовищах з наростаючими концентраціями антимікробних препаратів [278,279,284].

В сучасних умовах актуальним є подальше дослідження процесів формування резистентних варіантів стафілококів, *Candida albicans* та інших мікроорганізмів до лікарських препаратів, в тому числі вітчизняного протимікробного лікарського засобу декаметоксин[®]. Необхідно наголосити, що такі відомості важливі для раціонального застосування антисептиків.

В результаті проведених досліджень встановлено, що штами стафілококів повільно формували стійкість до ДКМ[®]. Після п'яти пасажів резистентність двох штамів стафілококу збільшилась у два рази, після 10 пасажів – у чотири рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів – у 8-16 разів, після 25 пасажів – у 32 рази. Тридцяти кратне пасажування показало, що резистентність до ДКМ[®] у *S. aureus* ATCC 25923 зросла в 64 рази в *S. aureus* 27 – у 32 рази (табл. 4.1, рис. 4.1).

Таблиця 4.1

Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів стафілококу до ДКМ[®] в процесі пасажування

Пасажі	S. aureus ATCC 25923		S. aureus 27	
	МБсК, мкг/мл	Кратність до контролю	МБсК, мкг/мл	Кратність до контролю
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	-	0,12	-
Чутливість після 5 пасажів	0,24	2	0,12	-
Чутливість після 10 пасажів	0,48	4	0,48	4
Чутливість після 15 пасажів	0,96	8	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	1,95	16	0,96	8
Чутливість після 25 пасажів	3,90	32	3,90	32
Чутливість після 30 пасажів	7,80	64	3,90	32

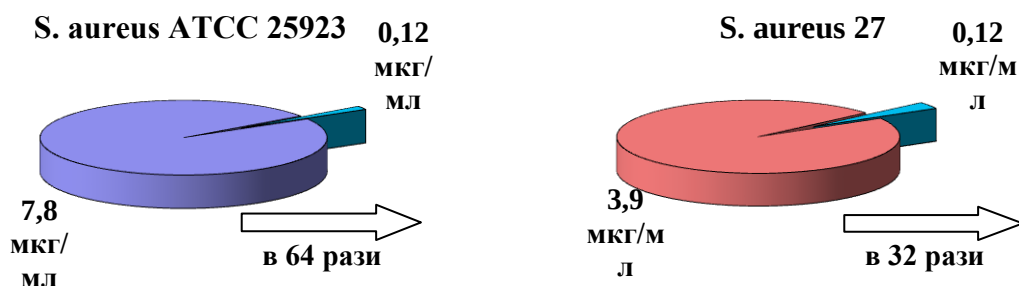


Рис. 4.1. Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів стафілококу до ДКМ[®] в процесі пасажування

Як видно з даних табл. 4.1, рис. 4.1, резистентність штамів стафілококу до ДКМ[®] повільно формувалась в результаті багатоступеневих мутацій. Встановлено, що чутливість штамів стафілококу до ДКМ[®] в присутності мінімальних бактерицидних концентрацій знаходилась в межах 3,9-7,8 мкг/мл, які забезпечували ефективне застосування в клініці.

Відомо, що крім бактерій (стафілококи, стрептококи, корінебактерії) з високою чутливістю до лікарських антисептичних засобів, які містять в молекулі чотирьохвалентний азот, існують інші мікроорганізми з природною чутливістю до цих препаратів. До них належать *Candida albicans*, які мають інші біологічні ознаки, тому цікаво було дослідити формування резистентності у штамів *Candida albicans* до препаратів ДКМ[®].

Доведено, що резистентність до ДКМ[®] у *Candida albicans* формувалася повільно. Так, після 30 пасажів на поживних середовищах в присутності ДКМ[®] стійкість у *Candida albicans* зросла в 16 разів (табл. 4.2, рис. 4.2).

Таблиця 4.2

**Мікробіологічна характеристика формування резистентності до ДКМ®
у штамів *Candida albicans***

Пасажі	C. albicans - 14		C. albicans - 51	
	МФсК, мкг/мл	Кратність до контролю	МФсК, мкг/мл	Кратність до контролю
Вихідна чутливість (контроль)	1,95	—	3,90	—
Чутливість після 5 пасажів	1,95	—	3,90	—
Чутливість після 10 пасажів	3,90	2	7,80	2
Чутливість після 15 пасажів	3,90	2	7,80	2
Чутливість після 20 пасажів	7,80	4	15,60	4
Чутливість після 25 пасажів	15,60	8	31,25	8
Чутливість після 30 пасажів	31,25	16	62,50	16

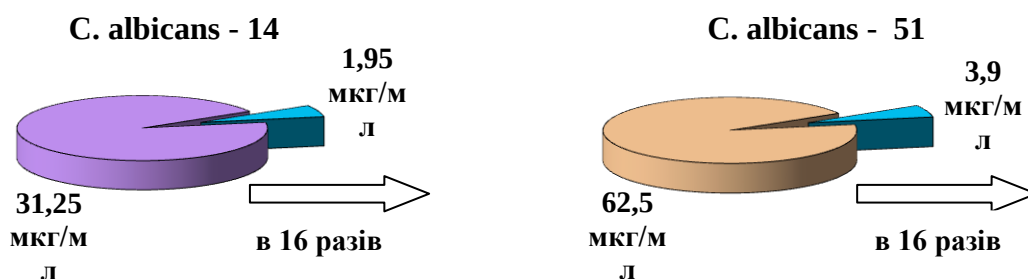


Рис. 4.2. Мікробіологічна характеристика формування резистентності до ДКМ® у штамів *Candida albicans*

Як видно з даних табл. 4.2, рис. 4.2, в процесі формування резистентності до ДКМ® стійкість у двох штамів грибів збільшилась у 16 разів. Доведено зміни морфології мікроорганізмів з утворенням поліморфних мікробних клітин.

Важливо зазначити, що резистентні біовари стафілококу втрачали здатність утворювати золотистий пігмент. На твердих поживних середовищах повільно протягом 2-3 діб утворювали в 2 рази дрібніші колонії в порівнянні з колоніями в контрольних посівах без антисептиків. Крім того, в процесі формування резистентності штами стафілококу втрачали здатність утворювати гемолізину, лецитовітєлазу; повільно гідролізували вуглеводи, багатоатомні спирти в порівнянні з контрольними дослідями.

Встановлено, що два дослідні штами *Candida albicans* в процесі формування резистентності до ДКМ[®] змінювали морфологію, культуральні властивості на середовищах з антисептиком. Гриби характеризувались повільним ростом. Мікроскопічно визначали поліморфні за формою та розмірами клітини грибів (гігантські, сигароподібні клітини, ниткоподібні форми). Резистентні штами грибів давали видимий ріст в два рази повільніше в порівнянні з контролем. На щільному поживному середовищі Сабуро констатували дисоціацію штамів *Candida albicans* з гладеньких (S-форма) в шорсткі (R-форма). Важливо, що штами *Candida albicans* повільніше на 6-7 добу – ферментували вуглеводи. В контролі гриби гідролізували вуглеводи через 24-48 годин.

На лікувальну та профілактичну активність ліків можуть впливати технологія виготовлення лікарських препаратів, їх склад, лікарська форма (таблетки, капсули, розчини, мазі, супозиторії), тому важливо було дослідити формування резистентності мікроорганізмів до ГС[®], ДС[®], СФ. Результати дослідження формування стійкості до лікарських препаратів показало, що *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 формували резистентність до горостену[®], яка зросла в 4-8 разів (1,95 мкг/мл) після 10 пасажів культивування. Так, після 20 пасажів стійкість стафілококів до ГС[®] зростала в 16 разів (МБсК – 3,90 мкг/мл); після 30 пасажів зросла в 64 рази, відповідно. МБсК ГС[®] при цьому не перевищувала – 15,60 мкг/мл (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Мікробіологічна характеристика формування резистентності у штамів
стафілококу до ГС[®], ДС[®], СФ**

Пасажі	S. aureus ATCC 25923		S. aureus - 27	
	МБсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)	МБсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)
1	2	3	4	5
Горостен[®]				
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	-	0,12	-
Чутливість після 5 пасажів	0,48	4	0,48	4
Чутливість після 10 пасажів	1,95	8	0,96	8
Чутливість після 15 пасажів	1,95	8	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	3,90	16	1,95	16
Чутливість після 25 пасажів	7,80	32	1,95	16
Чутливість після 30 пасажів	15,60	64	3,90	32
Декасан[®]				
Вихідна чутливість (контроль)	0,12	—	0,12	—
Чутливість після 5 пасажів	0,48	4	0,24	2
Чутливість після 10 пасажів	0,96	8	0,48	4
Чутливість після 15 пасажів	1,95	16	0,96	8
Чутливість після 20 пасажів	3,90	32	0,96	8
Чутливість після 25 пасажів	3,90	32	3,90	32
Чутливість після 30 пасажів	7,80	64	7,80	64

продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5
Септефрил				
Вихідна чутливість (контроль)	0,24	–	0,24	–
Чутливість після 5 пасажів	0,96	4	0,48	2
Чутливість після 10 пасажів	1,95	4	0,96	4
Чутливість після 15 пасажів	3,90	8	1,95	8
Чутливість після 20 пасажів	7,80	16	3,90	16
Чутливість після 25 пасажів	15,60	32	7,80	32
Чутливість після 30 пасажів	31,25	64	15,60	64

Так, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 після 5 пасажу збільшили резистентність до декасану[®] в 2 і 4 рази (МБсК – 0,48 мкг/мл) в порівнянні з вихідним рівнем чутливості. Після 10 і 15 пасажів стійкість до ДС[®] зросла в 4 рази 8 і 16 (1,95 мкг/мл); після 20 пасажів – в 8 та 32 рази, після 25 пасажів – 32 рази; після 30 пасажів – в 64 рази. Резистентні варіанти стафілококів були чутливі до 7,80 мкг/мл декасану[®].

Резистентність до септефрилу стафілококи формували повільно. Так, після п'яти, 10-ти кратного пасажування стійкість *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 зросла лише в 4 рази. Діючі концентрації препарату септефрилу для *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 МБсК не перевищували 1,95 мкг/мл в цих випадках. Подальше пасажування показало поступове формування стійкості *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 до СФ. Після 30 пасажів резистентність зросла в 64 рази в обох випадках (МБсК до 31,25 мкг/мл).

В наступних дослідженнях формування резистентності штамів *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 до ГС[®] доведено, що їх стійкість збільшилась після 10 пасажу лише в 2 рази; після 15-20 в 4-16 разів (МФцК 7,80-31,25 мкг/мл). Після 30 пасажу у тест-штамів *C. albicans* стійкість зросла у 16-32 рази в порівнянні з вихідним рівнем. МФцК щодо досліджуваних штамів грибів становили 31,25-62,50 мкг/мл (табл. 4.4).

Одержані результати вивчення стійкості до ДС[®] показали, що стійкість штамів *C. albicans* збільшилась після 30 пасажу в 32 рази; МФцК знаходилась на рівні 62,50 мкг/мл, що свідчило про ефективну діючу концентрацію лікарського препарату ДС[®] для профілактики, лікування хворих.

Таблиця 4.4

**Мікробіологічна характеристика формування стійкості у штамів
C. albicans до горостену[®], декасану[®], септефрилу**

Пасажі	<i>C. albicans</i> - 14		<i>C. albicans</i> - 51	
	МФсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)	МФсК, мкг/мл	Зміна чутливості до контролю (разів)
1	2	3	4	5
Горостен[®]				
Вихідна чутливість(контроль)	1,95	—	1,95	—
Чутливість після 5 пасажів	1,95	—	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	3,90	2	3,90	2
Чутливість після 15 пасажів	7,80	4	7,80	4
Чутливість після 20 пасажів	7,80	4	31,25	16
Чутливість після 25 пасажів	15,60	8	31,25	16
Чутливість після 30 пасажів	31,25	16	62,50	32
Декасан[®]				
Вихідна чутливість(контроль)	1,95	—	1,95	—
Чутливість після 5 пасажів	7,80	4	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	15,60	4	3,90	2
Чутливість після 15 пасажів	15,60	4	7,80	4
Чутливість після 20 пасажів	31,25	8	15,60	8
Чутливість після 25 пасажів	62,50	16	31,25	16

продовження табл. 4.4.

1	2	3	4	5
Чутливість після 30 пасажів	62,50	32	62,50	32
Септефрил				
Вихідна чутливість (контроль)	3,90	–	1,95	–
Чутливість після 5 пасажів	7,80	2	3,90	2
Чутливість після 10 пасажів	15,60	4	7,80	4
Чутливість після 15 пасажів	31,25	8	15,60	8
Чутливість після 20 пасажів	62,50	16	31,25	16
Чутливість після 25 пасажів	62,50	16	31,25	16
Чутливість після 30 пасажів	125	32	62,50	32

З наведених в табл. 4.4 видно, що вихідна чутливість *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 до септефрилу становила 3,90 та 1,95 мкг/мл. Культивування *C. albicans* в рідкому поживному середовищі Сабуро з септефрилом виявило повільне формування у *C. albicans* резистентності до лікарського препарату СФ. Доведено, що стійкість *C. albicans* до септефрилу після 5 пасажів збільшилась в два рази і досягла 3,90 та 7,80 мкг/мл; після 10 пасажу зросла в 4 рази, після 15 пасажу – в 8 разів; після 20; 25 та 30 пасажів – в 16-32 рази та дорівнювала 62,50-125 мкг/мл відповідно.

Застосування антибіотиків призвело до зростання лікарської стійкості збудників до протимікробних засобів. Важливе місце в етіології ранової інфекції посідають умовнопатогенні мікроорганізми *Pseudomonas aeruginosa*, які наділені високими адаптивними властивостями до формування антибіотикорезистентності. В таких умовах значно ускладнюється вибір раціонального антибіотика. Прогресуюча поліантибіотикорезистентність в межах популяції і на рівні медичних закладів спонукає до глибокого дослідження проблеми чутливості *P. aeruginosa* до бета-лактамних антибіотиків як найбільш широковживаних.

Актуальним залишається прогнозування чутливості клінічних штамів синьо-гнійної палички за допомогою сучасного методу математичного прогнозування.

Шляхом здійснення математико-аналітичного прогнозу чутливості до бета-лактамних антибіотиків клінічних штамів *P. aeruginosa* [257]. Мікробіологічне обстеження 295 хворих передбачало виділення, ідентифікацію чистої культури збудника за його морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями та визначали чутливість до антибіотиків, антисептиків на початку лікування. Від хворих виділили 127 штамів *P. aeruginosa*, які володіли типовими тинкторіальними, морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями. Чутливість до антибіотиків досліджували загальноприйнятим методом стандартних паперових дисків на щільному поживному середовищі, відповідно до рекомендацій МОЗ України та EUCAST [55,258]. Чутливість визначали до наступних бета-лактамних антибіотиків (ампіциліну/сульбактам, амоксициліну/клавуланат, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, меропенем, іміпенем).

Результати дослідження чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків аналізували за допомогою математико-статистичних методів, що дозволило знайти цілком закономірний зв'язок між числовими значеннями ознак, які змінювались та ймовірністю реалізації цих значень у масі проведених спостережень [259]. Математично-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості *P. aeruginosa* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей прогнозованої чутливості синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму.

Розроблено було прогностичні моделі. Таке прогностичне моделювання реальної чутливості *P. aeruginosa* до антибіотиків представляло

сукупність математичних формул, що визначали такі властивості у збудників інфекційних ускладнень залежно від їх значень, зовнішніх та початкових умов і часу. Оцінку достовірності і точності кожної розробленої математичної моделі, обґрунтування прогнозу чутливості до протимікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм «STATISTICA 7»; «Matlab 7.11» [260].

Для кожної вибірки клінічних штамів *P. aeruginosa* з інтервалом в один рік визначали середньоарифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної (m), середнє квадратичне відхилення (σ). В ході досліджень за допомогою методів прикладної математики було проведено апроксимацію та інтерполяцію даних і на їх основі вперше отримано аналітичні залежності динамічних прогностичних показників зміни чутливості клінічних ізолятів *P. aeruginosa*.

Математична обробка результатів багаторічного дослідження чутливості *P. aeruginosa* до захищених амінопеніцилінів дозволила побудувати прогностичні моделі чутливості (формула 1).

$$\text{Ампіцилін / сульбактам} = (a + cx) / (1 + bx + dx^2), \text{ де} \quad (1)$$

$$a=0.033253657; \quad b=-0.00099273558; \quad c=-1.6500531e-5; \quad d=2.4638113e-7$$

Встановлені експоненційно згладжені показники за три роки спостереження (2011 – 2013 рр.) екстраполюють слабку тенденцію відновлення рівня чутливості *P. aeruginosa*, що колонізує опікові рани, до захищеного сульбактамом ампіциліну лише до 30,76 %. Проте, подальший аналіз продемонстрував прогностичну тенденцію до різкого зниження загальної чутливості *P. aeruginosa* до ампіциліну/сульбактаму в найближчому майбутньому. Це свідчить про очікуване зниження ефективності даного антибіотика для профілактики, лікування інфекційних ускладнень у важкохворих з опіками, спричинених *P. aeruginosa* (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до ампіциліну/сульбактаму

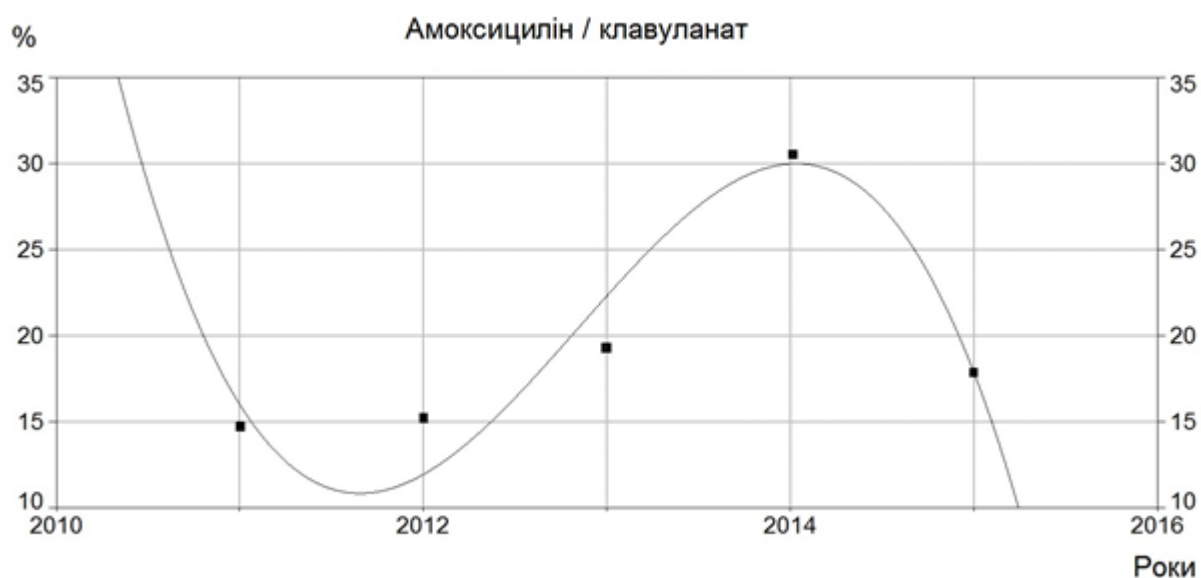


Рис. 4.4. Прогностична модель чутливості *P. aeruginosa* до амоксициліну/клавуланату

Встановлено, що кількість чутливих штамів *P. aeruginosa* до напівсинтетичного пеніцилінового антибіотика (амоксициліну/клавуланат) за період дослідження була низькою та не перевищувала 30,76 %. Математичний аналіз одержаних даних показав синусоїдальний характер

зміни чутливості *P. aeruginosa* з прогностичною тенденцією до зниження ефективності амоксициліну/клавуланату (формула 2; рис. 4.4).

$$\text{Амоксицилін / клавуланат} = a + bx \ln x + cx^2 \ln x + d \ln x / x^2, \text{ де } (2)$$

$$a=-3.1163201e+10; \quad b=2690122.6; \quad c=-530.03988; \quad d=3.3593979e+15$$

У результаті проведеного комплексного математичного аналізу результатів мікробіологічного дослідження чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до цефалоспоринових антибіотиків, встановлено зниження чутливості цих бактерій до цефоперазону в 2011–2015 рр. в 1,85 разів. Подальший аналіз результатів за період дозволив одержати математичну формулу (3), яка описує тенденцію чутливості *P. aeruginosa* до цефоперазону, з характерним зниженням чутливості. Чутливість *P.aeruginosa* до захищеного сульбактамом цефоперазону була дещо вищою (20 – 44, 4 %). Проте, характер зміни чутливості збудника в динаміці був подібним до цефоперазону (рис. 4.5).

$$\text{Цефоперазон} = a + bx^{2.5} + cx^3 + d / x^2, \text{ де } (3)$$

$$a=3.7322684e+9; \quad b=-54.739109; \quad c=0.91501883; \quad d=-5.0415676e+15$$

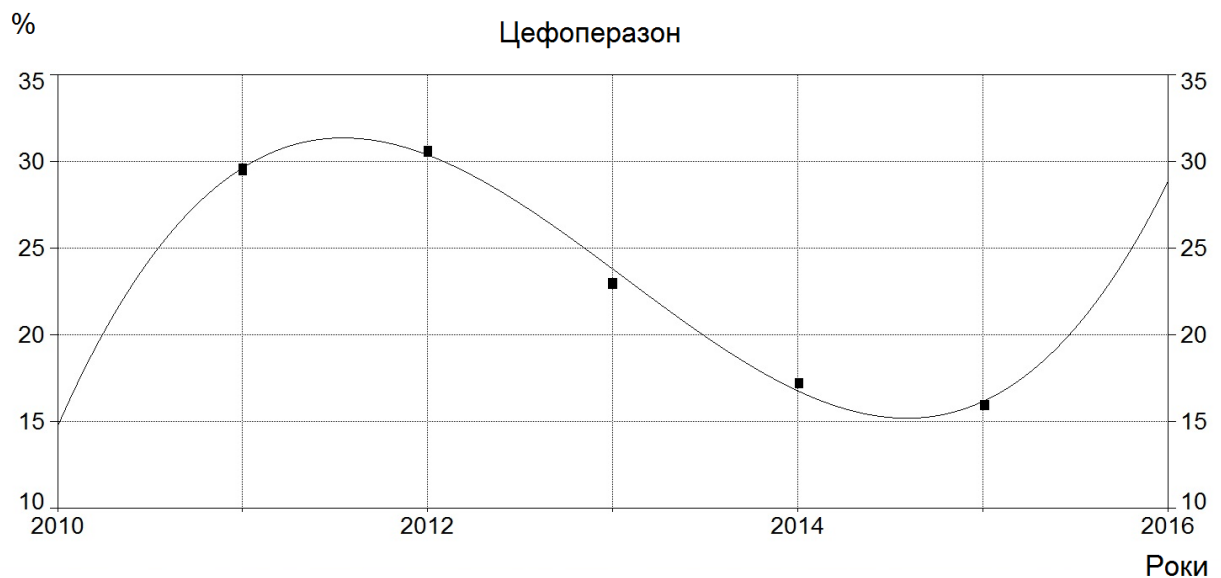


Рис. 4.5. Прогностична модель чутливості *P. aeruginosa* до цефоперазону

Математична екстраполяція закономірності характеру чутливості в майбутньому свідчить про зниження чутливості *P. aeruginosa* до цефоперазону навіть в присутності інгібітора бета-лактамаз сульбактаму. Одержані дані свідчать про очікувану низьку ефективність комбінованого цефалоспоринового антибіотика цефоперазону/сульбактаму при застосуванні його у хворих з інфекційними ускладненнями, спричиненими *P. aeruginosa* (рис. 4.5-4.6).

$$\text{Цефоперазон} \text{ _ сульбактам} = a + bx^{1.5} + c / x + d / x^{1.5}, \text{ де} \quad (4)$$

$$a=-4.157347e+10; \quad b=92060.457; \quad c=1.5063896e+14; \quad d=-3.7548185e+15$$

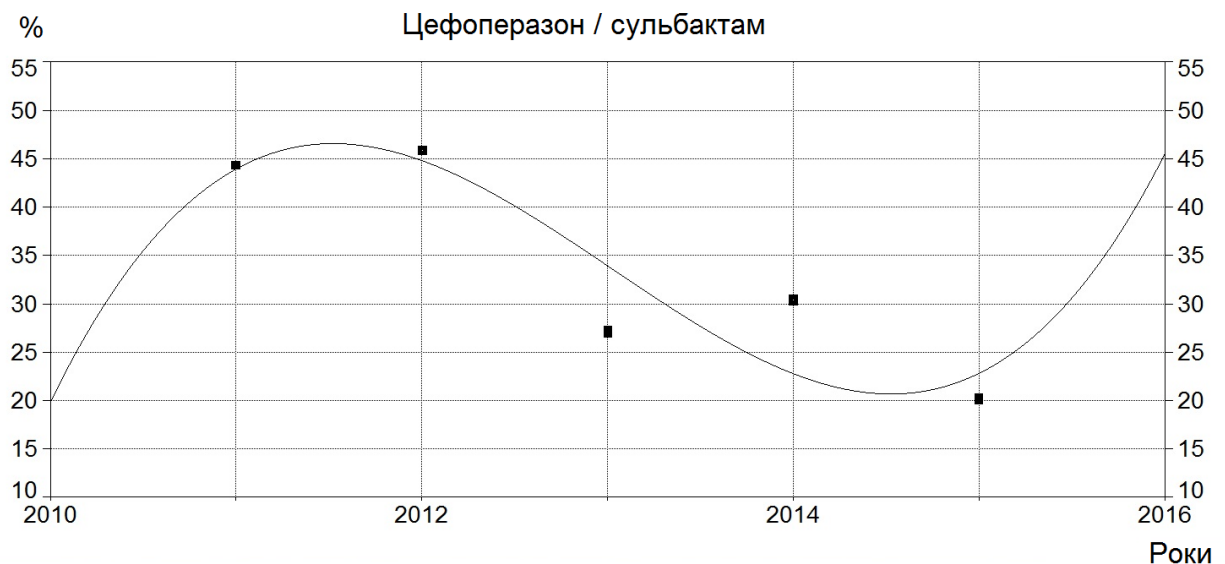


Рис. 4.6. Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до цефоперазону/сульбактаму

Математичний аналіз результатів чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до антибіотиків за період 2011-2015 рр. дозволив одержати математичну формулу (5), яка описує тенденцію чутливості *P. aeruginosa* до цефтазидиму у вигляді параболічної функції (рис. 4.7).

$$\text{Цефтазидим} = \frac{1}{a + bx \ln x + c \ln x / x^2}, \text{ де} \quad (5)$$

$$a=-55358,47; \quad b=2,2527981; \quad c=1,111315e+10;$$

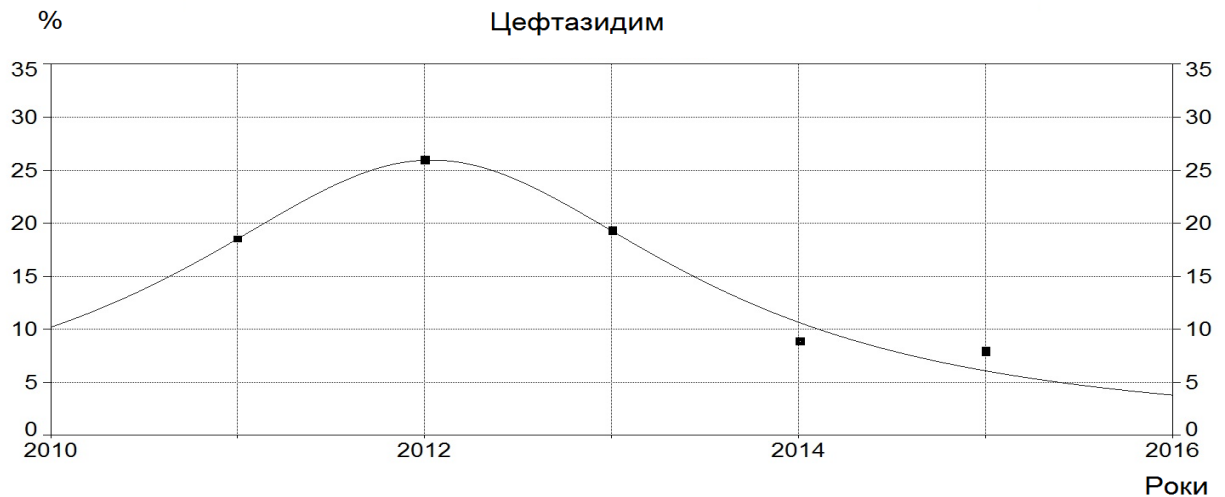


Рис. 4.7. Прогностична модель чутливості *P. aeruginosa* до цефтазидиму

Слабке відновлення чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до цефтазидиму у 2012 р. (25,92 %); подальша регресія кривої вказували на значне прогностичне зниження ефективності даного цефалоспоринового антибіотика в найближчому майбутньому в боротьбі з синьогнійною інфекцією у важкохворих з опіками (рис. 4.7).

Встановлені невтішні показники чутливості *P. aeruginosa* щодо цефепіму. Кількість чутливих штамів була найбільшою в 2012 р. і склала всього 30,76%. Мікробіологічні спостереження впродовж останніх п'яти років показали зниження ефективності цефепіму щодо *P. aeruginosa*, виділеної від пацієнтів. За допомогою математичного аналізу встановлено закономірне зниження чутливості *P. aeruginosa* до цефепіму починаючи з 2012 р., про що свідчить параболічний тип кривої, яка описує низьку прогнозовану чутливість в найближчому майбутньому (формула 6; рис. 4.8).

$$\text{Цефепім} = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad z = ax + bx + cx + d, \text{ де} \quad (6)$$

$a=20,74081$; $b=10,167192$; $c=2012,086$; $d=0,3389148$

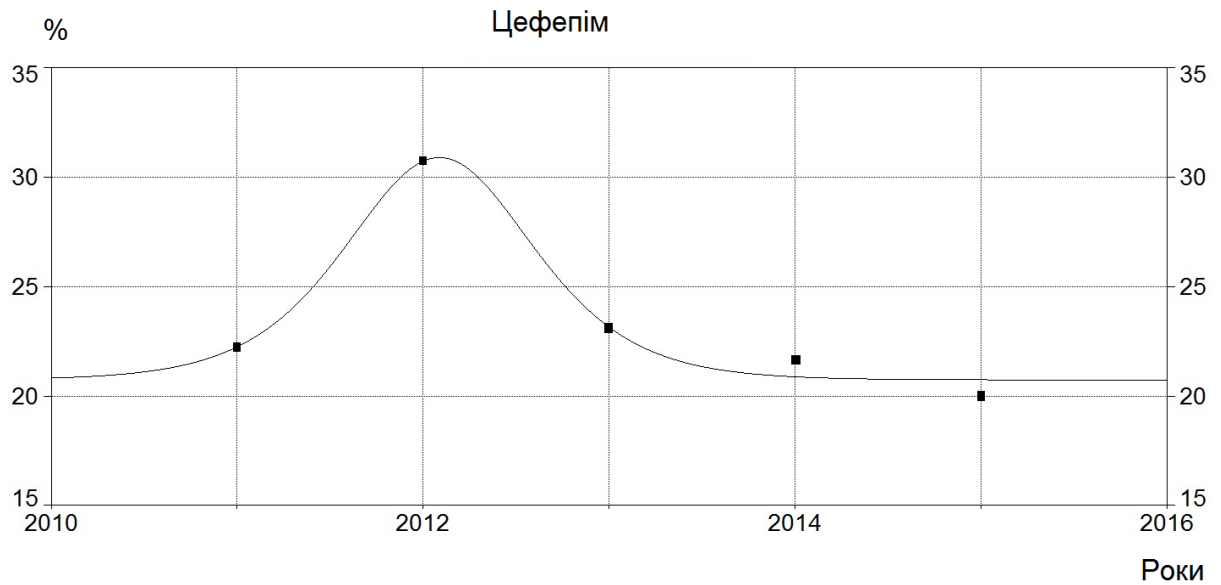


Рис. 4.8. Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до цефепіму

Експоненційно згладжені показники за період п'ятирічного спостереження (2011 – 2015 рр.) екстраполюють поступове зниження рівня чутливості *P. aeruginosa* та зростання резистентності штамів, що колонізують опікові рани, до іміпенему з прогностичною тенденцією до зниження загальної чутливості в найближчому майбутньому. Встановлено очікуване зниження ефективності профілактики, лікування інфекційних ускладнень, спричинених *P. aeruginosa*, у важкохворих з опіками (формула 7). Описана характеристика чутливості ставить під сумнів ефективність емпіричного призначення іміпенему без попереднього мікробіологічного підтвердження його протимікробної активності при виділенні *P. aeruginosa* від хворих (рис. 4.9).

$$I_{\text{іміпенем}} = a + bx + cx^2, \text{ де} \quad (7)$$

$$a = -5615151,8; \quad b = 4190,4153; \quad c = -0,00034572645$$

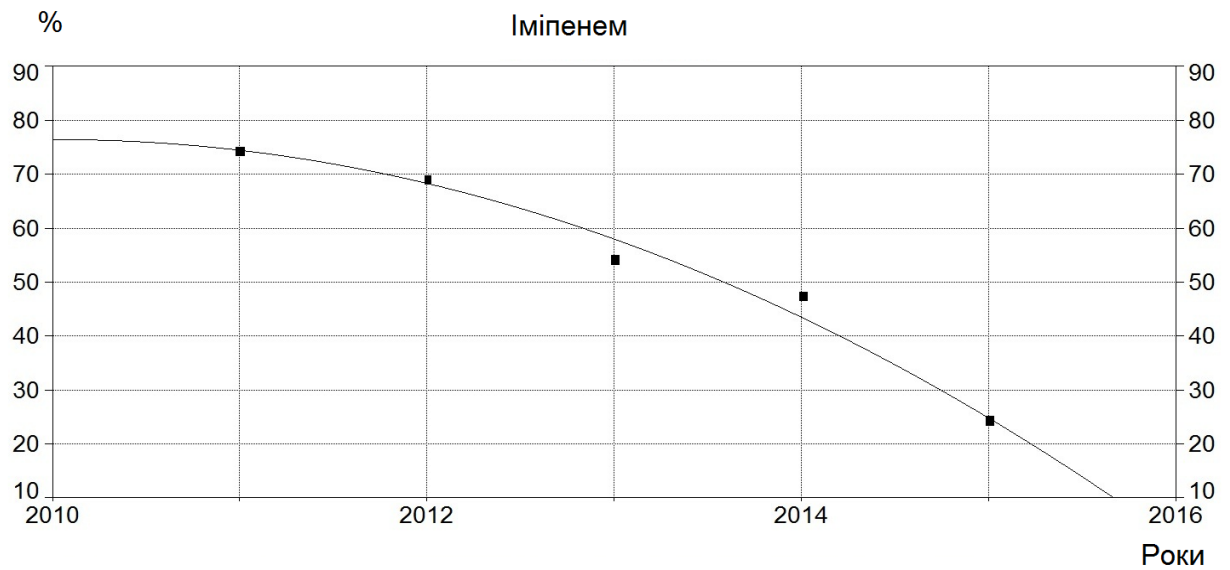


Рис. 4.9. Прогностична крива чутливості *P. aeruginosa* до іміпенему

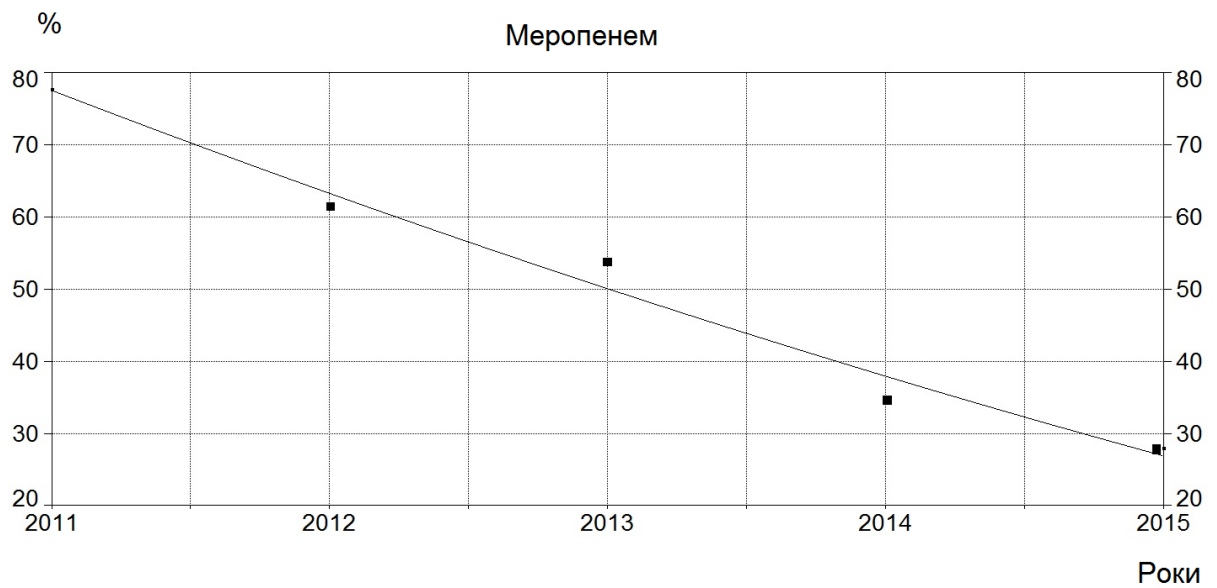


Рис. 4.10. Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до меропенему

Прогнозування рівня чутливості *P. aeruginosa*, що колонізувала опікові рани, також вказує на тенденцію поступового зниження чутливості до меропенему. Очікувані значення чутливості до меропенему знизились з 77,77% до 28,0%, що свідчить про можливу неефективність застосування меропенему без попереднього мікробіологічного визначення їх чутливості.

Прогностичний аналіз згладженого ряду показників чутливості до меропенему (2011 - 2015 рр.) показав, що динаміка даного показника в клінічних штамів *P. aeruginosa* має характер лінійного зниження (формула 8; рис. 4.10).

$$\text{Меропенем} = a + bx^3 + cx / \ln x, \text{ де} \quad (8)$$

$a=1719659,7$; $b=8,4437694e-05$; $c=-9101,5317$

Таким чином, низька чутливість *P. aeruginosa* та її прогностичне зниження свідчать про загрозу ефективного емпіричного призначення бета-лактамних антибіотиків без мікробіологічного визначення його протимікробної активності щодо цих бактерій.

Результати досліджень, представлених в даному розділі викладено в наступних працях:

1. Назарчук О. А. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко, О. О. Гончар, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – В. 4, Т. 2 (125). – С. 282-286.

2. Палій Г. К. Аналітичне прогнозування чутливості штамів *P. aeruginosa*, виділених від опікових хворих до бета-лактамних антибіотиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук, Н. І. Осадчук, Д. В. Палій, О. В. Яцула // Biosocial and Biomedical Anthropology, 2015, № 25. – С. 26-30.

3. Назарчук О. А. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясеневих борізд хворих гінгівітом / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Б. М. Береза, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, О. О. Гончар, В. П. Сорокоумов, М. О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2016, № 2 (Т.20). – С. 370-375.

4. Палій Г. К. Мікробіологічне обґрунтування ефективності антисептиків в боротьбі з госпітальною інфекцією / Г. К. Палій, О. В. Яцула // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я»,

присвяченої 30-річчю Чорнобильської катастрофи (22-23 квітня 2016 року) Тернопіль. ТДМУ «Укрмедкнига» 2016. – С. 145-147.

5. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Матеріали XIII міжнародної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку 2016» (7-8 квітня 2016 р.). – Вінниця, 2016. – С. 4-5.

6. Палій В. Г. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Матеріали міжнародної наукової конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти. Вінниця, 2015. – С. 48-49.

7. Палій В. Г. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / В. Г. Палій, А. О. Дудар, С. В. Павлюк, О. В. Яцула // Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист: матеріали науково-практичної конференції (12-13 жовтня 2016 р.). – К. – С. 89-90.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ДІЇ АНТИСЕПТИКІВ НА АДГЕЗІЮ МІКРООРГАНІЗМІВ

Однією з ранніх стадій патологічного процесу є адгезія збудника в тканинах. Адгезія та колонізація служать пусковими механізмами патологічного процесу. Мікроорганізми, активно долаючи природні захисні бар'єри макроорганізму, прикріплюються до поверхні клітин тканин, слизових оболонок за допомогою адгезинів, що взаємодіють з рецепторами клітин макроорганізму. Так, специфічна адгезія відбувається внаслідок молекулярної взаємодії між адгезинами мікробної клітини та рецепторами клітин господаря (ліганд-рецепторна взаємодія). Адгезини належать до поверхневих структур мікробних клітин, до складу яких входять макромолекули лектинів, протеїнів, які здатні зв'язувати карбогідрати. Рецептори адгезинів знаходяться на поверхні клітин у вигляді білкових фрагментів.

У грамнегативних мікроорганізмів (ешерихії, спльмонел та ін.) адгезини входять до складу ворсинок, фімбрій, пілей. Їх називають фімбріальними адгезинами. Грампозитивні бактерії (стафілококи, стрептококи) здійснюють адгезію за допомогою афімбріальних адгезинів. Структура афімбріальних адгезинів представлена білковими молекулами, що тісно зв'язані з цитоплазматичною мембраною бактеріальної клітини.

Адгезія сальмонел до поверхні є першим етапом формування біоплівки. Потрібно зазначити, що агресивність бактерій залежить від ступеня їх патогенності та вірулентності. Адгезія мікроорганізмів належить до факторів вірулентності, які реалізують перший етап колонізації. Адгезія бактерій може здійснюватись до компонентів позаклітинного матрикса (фібронектин, колаген тощо). Білки позаклітинного матрикса сприяють фіксації бактерій до клітин-мішеней. Адгезія мікроорганізмів до білків носить специфічний характер. Блокування адгезії бактерій бактеріостатичними концентраціями антибактеріальних лікарських препаратів наступає в період первинного

інфікування. З індексом адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) $\leq 1,75$ вважають їх неадгезивними; у випадках ІАМ від 1,75 до 2,50 бактерії рахують низькоадгезивними. З показниками ІАМ від 2,51 до 4,0 мікроорганізми відносять до середньоадгезивних. У високоадгезивних бактерій ІАМ складає більше 4,0.

Виходячи з актуальності методів діагностики, лікування в наукових центрах світу виконують фундаментальні дослідження, які стосуються діагностики та терапії інфекційних захворювань. Аналіз джерел літератури переконливо свідчить, що немає єдиних поглядів на ряд питань, які стосуються адгезії збудників, патогенезу, терапії інфекційних хвороб.

Провідна роль в здійсненні взаємодії мікроорганізмів із мішенями належить процесам міжмембранної адгезивної взаємодії, доцільно зосередити увагу на вивченні адгезії для вдосконалення методів діагностики, лікування, профілактики захворювань.

Відомо, що протимікробні лікарські засоби діють на структурні елементи клітинної стінки мікроорганізмів. Доведено, що лікарські антисептичні препарати локалізують збудників в рані; гальмують їх проникнення в кров і лімфу; блокують адгезію мікроорганізмів до клітин ранового ложа; пригнічують патогенність, гальмують проникнення, розмноження бактерій в тканинах пацієнтів.

Антисептики можливо блокують адгезію мікроорганізмів і суттєво впливають на перебіг захворювання у хворих. Пошук протимікробних засобів, які суттєво впливають на адгезію збудників захворювань продовжується та залишається актуальним і важливим. Важливо було дослідити вплив декаметоксину[®], горостену[®], декасану[®], ніфуроксазиду (НФ), ципрофлоксацину (ЦФ) на адгезивну здатність стафілококів, ешерихій, сальмонел [285,286].

В якості тест-мікроорганізмів використовували штами *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27; *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17; *Salmonella enteritidis* 3267, 3277; *Salmonella typhimutium* 3227, 3270. Для дослідження

застосовували лікарські антисептичні препарати декаметоксин[®] (ДКМ[®]), горостен[®] (ГС[®]), декасан[®] (ДС[®]), ніфуроксазид, ципрофлоксацин. Вплив бактеріостатичних (МБсК) і бактерицидних (МБцК) доз досліджували у ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], НФ, ЦФ. Лікарські препарати купували в аптеках.

Дослідження адгезивних властивостей мікроорганізмів проводили за загальноприйнятою методикою. Адгезію визначали на формалізованих еритроцитах людини О (1) групи Rh (+). Суспензію клітин активно ростучих бактерій готували в концентрації $1 \cdot 10^9$ /мл, еритроцитів – $1 \cdot 10^8$ /мл. В пробірки вносили по 0,5 мл суспензії мікроорганізмів; потім додавали в бактеріостатичній, бактерицидній дозах антибактеріальні препарати в об'ємі 0,1 мл. В контролі антибактеріальні препарати заміняли розчином натрій-фосфатного буферу. Завис інкубували протягом 30 хв при 37⁰С. Після експозиції готували мазки на предметних скельцях, висушували, фіксували та фарбували загальноприйнятими методами.

Під світловим мікроскопом на 50 еритроцитах визначали індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) – середня кількість адгезованих бактерій на одному еритроциті, який приймав участь в адгезивному процесі. Суттєвими вважали відмінності, які відрізнялися від контрольного досліду на 20 % та більше ($p \leq 0,05$). Досліди виконували на стафілококах (2 штами), ешерихіях (2 штами) чотирьох штаммах сальмонел. В роботі застосовували лікарські антимікробні препарати декаметоксин[®] (ДКМ[®]), горостен[®] (ГС[®]), декасан[®] (ДС[®]), ніфуроксазид (НФ), ципрофлоксацин (ЦФ).

В дослідах вивчали дію мінімальних бактеріостатичних концентрацій; мінімальних бактерицидних концентрацій ДКМ[®], горостену[®], декасану[®], ніфуроксазиду, ципрофлоксацину. Показник адгезії в контрольній системі (інтактні клітини) приймали за 100 %. Ступінь адгезії в присутності ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], ніфуроксазиду, ципрофлоксацину ілюструють табл. 5.1-5.5.

Таблиця 5.1

Показники дії ДКМ[®] на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел

Мікроорганізми	Контроль			Дослід (МБсК)				Дослід (МБцК)			
	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	518	5,18	100	0,96	310	3,10	59,84	1,90	136	1,36	26,25
<i>S. aureus 27</i>	517	5,17	100	0,48	298	2,98	57,64	3,80	126	1,26	24,37
<i>E. coli ATCC 25922</i>	524	5,24	100	1,90	358	3,58	68,32	7,60	128	1,28	24,42
<i>E. coli M-17</i>	526	5,26	100	3,80	348	3,48	66,15	15,20	116	1,16	22,05
<i>S. typhimutium 3227</i>	516	5,16	100	7,68	330	3,30	63,4	15	116	1,16	28,15
<i>S. enteritidis 3267</i>	520	5,20	100	15,36	340	3,40	65,28	30	124	1,24	16,42
<i>S. typhimutium 3270</i>	514	5,14	100	7,68	336	3,36	63,25	15	118	1,18	18,43
<i>S. enteritidis 3277</i>	521	5,21	100	15,36	346	3,46	68,40	32	120	1,20	26,6

*- кількість адгезованих клітин стафілококу, кишкової палички, сальмонел на одному еритроциті, який приймав участь в адгезії

Таблиця 5.2

Показники дії ніфуроксазиду на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел

Мікроорганізми	Контроль			Дослід (МБсК)				Дослід (МБцК)			
	кількість бактерій на 100 еритроц. на	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц. на	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц. на	ІАМ*	%
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	530	5,30	100	50	480	4,80	54,7	150	120	1,20	23,07
<i>S. aureus 27</i>	520	5,20	100	50	490	4,90	57,35	150	126	1,26	23,86
<i>E. coli ATCC 25922</i>	480	4,80	100	50	470	4,70	63,85	150	108	1,08	21,17
<i>E. coli M-17</i>	490	4,90	100	50	485	4,85	61,23	150	110	1,10	21,23
<i>S. typhimutium 3227</i>	345	3,45	100	50	340	3,40	48,60	150	96	0,96	19,50
<i>S. enteritidis 3267</i>	360	3,60	100	50	345	3,45	44,30	150	98	0,98	18,80
<i>S. typhimutium 3270</i>	355	3,55	100	50	350	3,50	49,20	150	102	1,02	20,30
<i>S. enteritidis 3277</i>	348	3,48	100	50	348	3,48	45,40	150	95	0,95	19,10

*- кількість адгезованих клітин стафілококу, кишкової палички, сальмонел на одному еритроциті, який приймав участь в адгезії

Таблиця 5.3

Показники дії горостену® на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел

Мікроорганізми	Контроль			Дослід (МБсК)				Дослід (МБцК)			
	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	ІАМ*	%
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	510	5,10	100	0,96	280	2,80	54,90	7,60	186	1,86	36,47
<i>S. aureus 27</i>	515	5,15	100	0,96	296	2,96	57,48	7,60	194	1,94	37,66
<i>E. coli ATCC 25922</i>	496	4,96	100	3,80	266	2,66	53,62	15,20	158	1,58	31,85
<i>E. coli M-17</i>	488	4,88	100	3,80	270	2,70	55,32	15,20	164	1,64	33,60
<i>S. typhimutium 3227</i>	365	3,65	100	10	320	3,20	48,23	20	210	2,10	44,23
<i>S. enteritidis 3267</i>	374	3,74	100	10	315	3,15	51,14	20	198	1,98	48,34
<i>S. typhimutium 3270</i>	372	3,72	100	10	318	3,18	49,42	20	215	2,15	43,84
<i>S. enteritidis 3277</i>	370	3,70	100	10	316	3,16	49,82	20	205	2,05	47,86

*- кількість адгезованих клітин стафілококу, кишкової палички, сальмонел на одному еритроциті, який приймав участь в адгезії

Таблиця 5.4

Показники дії декасану® на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел

Мікроорганізми	Контроль			Дослід (МБсК)				Дослід (МБцК)			
	кількість бактерій на 100 еритроц.	IAM*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	IAM*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц.	IAM*	%
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	500	5,0	100	1,90	298	2,98	59,60	3,80	114	1,14	22,80
<i>S. aureus 27</i>	496	4,96	100	1,90	290	2,90	58,46	3,80	110	1,10	22,17
<i>E. coli ATCC 25922</i>	396	3,96	100	3,80	310	3,10	78,28	15,20	105	1,05	26,51
<i>E. coli M-17</i>	389	3,89	100	3,80	296	2,96	76,09	15,20	103	1,03	26,48
<i>S. typhimutium 3227</i>	284	2,84	100	5,0	197	1,97	63,28	20,0	215	2,15	65,32
<i>S. enteritidis 3267</i>	296	2,96	100	5,0	210	2,10	58,34	20,0	208	2,08	61,82
<i>S. typhimutium 3270</i>	290	2,90	100	5,0	216	2,16	60,28	20,0	218	2,18	61,16
<i>S. enteritidis 3277</i>	310	3,10	100	5,0	228	2,28	64,53	20,0	214	2,14	62,54

*- кількість адгезованих клітин стафілококу, кишкової палички, сальмонел на одному еритроциті, який приймав участь в адгезії

Таблиця 5.5

Показники дії ципрофлоксацину на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел

Мікроорганізми	Контроль			Дослід (МБсК)				Дослід (МБцК)			
	кількість бактерій на 100 еритроц. 	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц. 	ІАМ*	%	доза препарату, мкг/мл	кількість бактерій на 100 еритроц. 	ІАМ*	%
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	450	4,50	100	0,25	298	2,98	59,60	3,80	114	1,14	22,80
<i>S. aureus 27</i>	490	4,90	100	0,25	290	2,90	58,46	3,80	110	1,10	22,17
<i>E. coli ATCC 25922</i>	390	3,90	100	0,25	310	3,10	78,28	15,20	105	1,05	26,51
<i>E. coli M-17</i>	392	3,92	100	0,25	296	2,96	76,09	15,20	103	1,03	26,48
<i>S. typhimutium 3227</i>	410	4,10	100	0,25	390	3,90	63,0	5,0	198	1,98	41,25
<i>S. enteritidis 3267</i>	408	4,08	100	0,25	386	3,86	61,18	5,0	189	1,89	54,23
<i>S. typhimutium 3270</i>	460	4,60	100	0,25	380	3,80	59,80	5,0	180	1,80	45,10
<i>S. enteritidis 3277</i>	390	3,90	100	0,25	310	3,10	60,23	5,0	210	2,10	59,32

*- кількість адгезованих клітин стафілококу, кишкової палички, сальмонел на одному еритроциті, який приймав участь в адгезії

Як видно з наведених в табл. 5.1-5.5 даних в контрольних дослідах клітини грампозитивних (стафілокок), грамнегативних (ешерихії, сальмонели) бактерій в 100% адгезувались на формалінізованих еритроцитах людини. Доведено, що в присутності МБсК антисептиків відсоток адгезованих бактеріальних клітин стафілококів зменшився в присутності ДКМ[®] (0,48 – 0,96 мкг/мл) на 57,64 – 63,07 % відповідно; в присутності горостену[®] (0,96 мкг/мл) на 53,87 – 57,48 % відповідно; в присутності декасану[®] (1,9 мкг/мл) 58,46 – 59,60 % відповідно; в присутності ніфуроксазиду (50 мкг/мл) 54,70 – 57,35 % відповідно; в присутності ципрофлоксацину (0,25 мкг/мл) 58,40 – 60,60 % відповідно. Спостерігали пригнічення адгезії у сальмонел від 59,80 % до 63,0 %.

Встановлено, що в присутності мінімальних бактериостатичних концентрацій лікарських препаратів відсоток бактеріальних клітин ешерихій, стафілококів суттєво зменшився у присутності ДКМ[®] (3,8 мкг/мл) на 57,64 – 68,40 % відповідно; горостену[®] (3,8 мкг/мл) на 42,52 – 46,38 % відповідно; декасану[®] (3,8 мкг/мл) на 53,62 – 57,48 % відповідно.

Доведено, що мінімальні бактерицидні концентрації лікарських антибактеріальних препаратів значно інтенсивніше пригнічували адгезивний процес ешерихій. В присутності ДКМ[®] (7,6 – 15,2 мкг/мл) пригнічували адгезію ешерихій на 22,05 – 24,42 %), горостен[®] (15,2 мкг/мл) на 31,85 – 33,6 %, декасан[®] (15,2 мкг/мл) 26,48 – 26,51 % відповідно.

Підсумок. Антисептичний препарат ДКМ[®], його лікарські форми (ГС[®], ДС[®]) ефективно діють на адгезини стафілококів, ешерихій. Доведено, що ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], ніфуроксазид, ципрофлоксацин в досліджуваних МБсК (0,48 – 3,8 мкг/мл), МБцК (7,6 – 15,2 мкг/мл) забезпечують потужну дію на адгезини бактерій, що може забезпечити високий профілактичний, лікувальний ефект в процесі застосування цих лікарських протимікробних засобів.

Матеріали досліджень представлені в п'ятому розділі, оприлюднені та опубліковані в наступних наукових роботах:

1. Гончар О. О. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко, О. В. Яцула, В. М. Буркот // Світ медицини та біології. 2015, № 4 (54). – С. 109-111.
2. Палій Д. В. Вивчення дії антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій / Д. В. Палій, О. В. Яцула, А. О. Дудар, І. В. Коваленко // Вісник проблем біології і медицини. 2016, вип. 2, Т. 3. – С. 174-177.

РОЗДІЛ 6

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ, ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕКАСАНУ[®], ГОРОСТЕНУ[®] НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ БАКТЕРІЙ

Антисептики мають високу протимікробну активність на віруси, гриби бактерії. Відомо, що у антисептикорезистентних варіантів бактерій в більшості випадків відрізняють недостатність обмінних процесів в порівнянні з чутливими штамами. Проте, механізм антимікробної дії потребує подальшого дослідження на грампозитивних і грамнегативних бактеріях з використанням сучасних мікробіологічних, електронно-мікроскопічних даних. Продиктовано це широким використанням лікарських антисептичних препаратів декасану[®], горостену[®], які не мають аналогів [278-284].

Вченими наведено дані ефективних мікробостатичних, мікробоцидних концентрацій декасану[®], горостену[®] щодо збудників захворювань. Механізм дії декаметоксину[®], який належить до поверхнево активних четвертинного амонію, реалізується за рахунок взаємодії препарату з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичної мембрани грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у яких порушується проникність, функціонування цієї структури. Необхідно зазначити, що залишається актуальним розширення відомостей про механізм дії лікарських антисептичних препаратів декасану[®], горостену[®]. Важливий науковий інтерес представляє дослідження дії декасану[®] (ДС[®]), горостену[®] (ГС[®]) на ультраструктуру клітин грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів [287]. Накопичені дані, які висвітлюють особливості протимікробної активності антисептика декаметоксину[®] щодо бактерій, очевидно можуть поширюватись на ширший спектр бактерій. Мікробна клітина представляє собою складну динамічну систему, компоненти якої постійно взаємодіють з оточуючим середовищем. Водночас із дослідженням

бактеріостатичних, бактерицидних властивостей антисептичних засобів на мікроорганізми стандартними мікробіологічними методами, важливо було вивчити морфологічні зміни у ряду бактерій. Дослідження впливу антисептичних лікарських засобів на клітину допоможе розкрити нові механізми антимікробної дії на бактерії, ультраструктурні зміни їх морфології, доповнюючи уявлення про дію препарату. Сучасним, високоінформативним методом, який дозволяє визначити ультраструктурні зміни морфології бактерій є електронна мікроскопія. На підставі викладеного вище, доцільно поглибити уявлення щодо дії ДС[®], ГС[®] на клітини грампозитивних та грамнегативних бактерій. З цих позицій цікаво дослідити за допомогою електронної мікроскопії ультраструктурні зміни у *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, які виникають в результаті дії ДС[®], ГС[®] на них.

Дослідження проводили на референс-штамах *S. aureus* ATCC 25923; *S. typhimurium* 03270, одержаних з музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України та клінічних штамів *S. aureus* (n 53), *S. typhimurium* (n 15). В дослідженні застосовували антисептичні лікарські препарати декасан[®], горостен[®].

Дослідження чутливості стафілококів, сальмонел проводили згідно стандартного методу двократних серійних розведень, визначаючи мінімальну бактеріостатичні концентрації (МБсК) препаратів в мкг/мл. Бактерицидні концентрації (МБцК) ДС[®], ГС[®] визначали шляхом висіву на щільні поживні середовища, яке описано в попередніх розділах.

Вивчення впливу антисептичних препаратів на ультраструктуру бактерій проводили за допомогою електронної мікроскопії. Попередньо культури *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270 культивували протягом 24 год при температурі 37° С на м'ясо-пептонному агарі. Після завершення експозиції готували зависі бактерій в 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду відповідно до стандарту мутності (10⁸ КУО/мл). До одержаних зависів

мікроорганізмів додавали мінімальні бактеріостатичні концентрації ДС[®], ГС[®]. Так, до кожного зразка завису *S. aureus* ATCC 25923 і *S. typhimurium* 03270 додавали МБсК концентрації ДС[®], ГС[®]. Через дві години експозиції проводили фіксацію, зневоднення та виготовлення зразків *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270 для електронної мікроскопії.

Досліджувані зразки піддавали негативному контрастуванню, в якості контрастерів використовували 1-2% розчини фосфорно-вольфрамової кислоти. При цьому об'єкти наносили на плівку-підложку крапельним способом. Для проведення просвічуючої електронної мікроскопії плівки-підложки готували із формвару, їх зміцнювали шляхом напилювання вуглецю в вакуумі. Для зменшення гідрофобності плівок - підложок, опорні сітки з підложками піддавали ультрафіолетовому опромінюванню. Як правило, використовували опорні сітки 200-300 mesh.

Дослідження проводили з використанням електронного мікроскопу Jeol JEM 100 CX II (Японія) з переведенням зображення у цифровий формат та комп'ютерним аналізом отриманих знімків. На усіх електронограмах вказано збільшення, при якому проводили фотозйомку.

Визначення ультраструктурних змін проводили в порівнянні з контрольними зразками *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270, які не піддавали дії лікарських антисептичних препаратів.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності отриманих результатів дослідження використано варіаційно-статистичний метод аналізу із застосуванням пакету статистичних програм "Microsoft Excel – 2013" і "Statistica-6.0". Статистичну обробку одержаних числових даних проводили, обчислюючи середні арифметичні значення (M), середню похибку середньої арифметичної (m), середню похибку (t), достовірність різниці результатів.

Дослідженням встановлено високу чутливість музейних та клінічних штамів золотистого стафілококу, сальмонел до лікарських засобів ДС[®], ГС[®] (рис. 6.1).

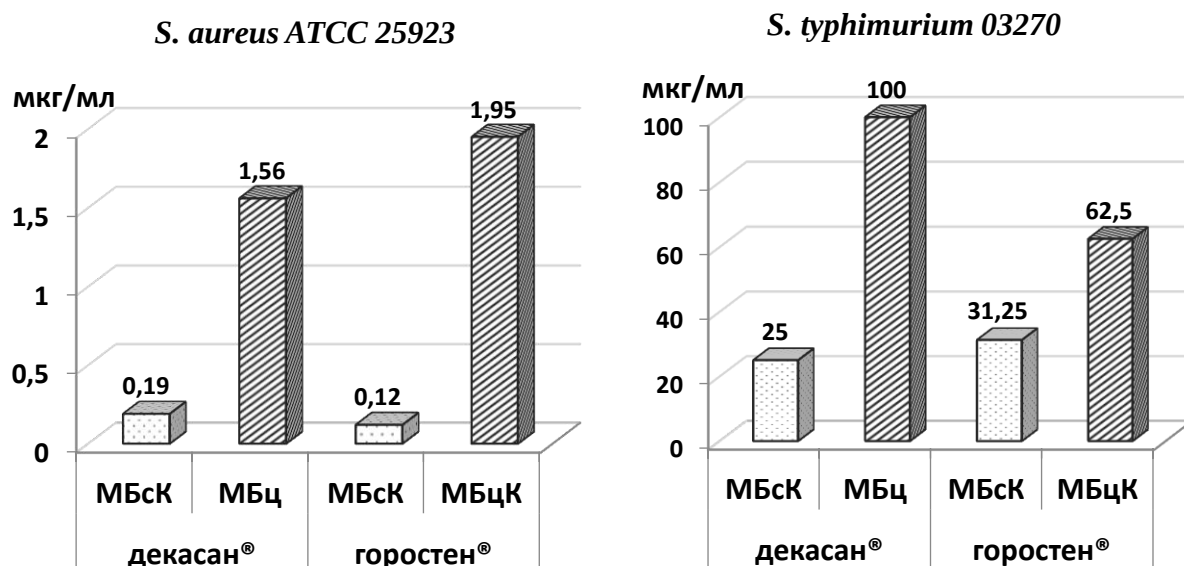


Рис. 6.1. Протимікробна дія декасану®, горостену® на *S. aureus* ATCC 25923, *S. typhimurium* 03270

Таблиця 6.1

Чутливість клінічних штамів *S. aureus* ATCC 25923; *S. typhimurium* 03270 до декасан® та горостен®

Мікроорганізми	Кількість штамів	Декасан®		Горостен®	
		МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл
<i>S. aureus</i>	53	1,31±0,14	2,68±0,29	1,01±0,1*	2,44±0,33*
<i>S. typhimurium</i>	16	18,75±3,52	35,94±7,29	13,66±1,95*	25,87±4,26*

*- $p > 0,05$ в порівнянні з декасаном®

Бактеріостатичну дію ДС®, ГС® визначали на *S. aureus* ATCC 25923 в присутності МБсК, що не перевищували 0,12 та 0,19 мкг/мл, відповідно. Бактерицидна дія досліджуваних препаратів на *S. aureus* ATCC 25923 не перевищувала 1,95 мкг/мл. Штам *S. typhimurium* 03270 виявився більш витривалим до дії ДС®, ГС®.

На підставі дослідів доведено високу чутливість клінічних штамів золотистого стафілококу до цих антисептиків. Відмінності чутливості клінічних ізолятів *S. aureus* до ДС®, ГС® не встановлено (табл. 6.1; $p > 0,05$).

Клінічні штами *S. typhimurium* проявляли однакову чутливість до ДС[®], ГС[®] ($p > 0,05$).

В результаті електронномікроскопічного дослідження морфології бактерій встановлено, що контрольні зразки *S. aureus* мали типову ультраструктурну організацію, притаманну для стафілококів. На електронограмах визначали кокоподібну форму бактерій, притаманну потовщену тришарову клітинну стінку. В полі зору визначали від 5-10 бактерій, які знаходились в стадії поділу (рис. 6.2, а).

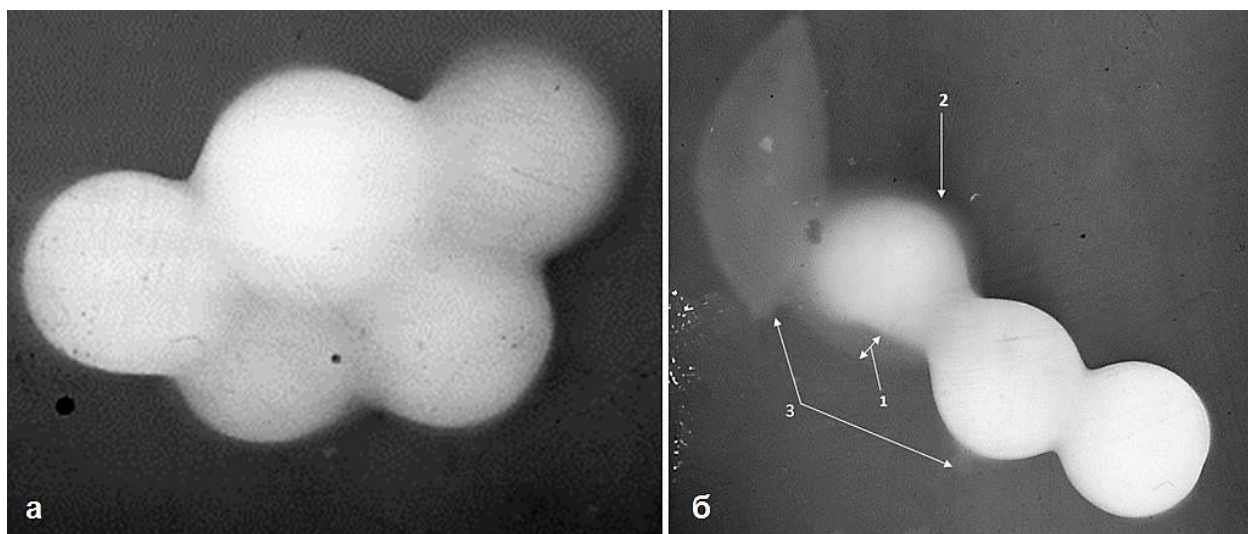


Рис. 6.2. Електронна мікроскопія. Збільшення 6200. Вплив декасану[®] на ультраструктуру *S. aureus*; а) контрольна культура *S. aureus* ATCC 25923; б) *S. aureus* ATCC 25923 після дії МБсК декасану[®] протягом 2 год: 1 – вихід цитоплазми з клітини; 2 – клітина зі зміненою формою; 3 – збільшення периплазматичного простору

Дослідженням впливу антисептиків на ультраструктуру *S. aureus* ATCC 25923 зафіксували втрату типової будови бактеріальної клітини. В полі зору відмічали лише до трьох клітин. Вони знаходились на стадії незавершеного поділу, що свідчило про зниження репродукції золотистого стафілокока в присутності бактеріостатичних концентрацій декасану[®]. За рахунок декаметоксину[®], що міститься в ДС[®], виникала певна дезагрегація

екзополісахаридного матриксу, що сприяло відокремленню клітин та їх реорганізації на дрібніші кластери (рис. 6.2, б).

В окремих випадках визначали антимікробну дію ДС[®] у вигляді порушення цілісності клітинної стінки бактерій з виходом цитоплазми разом із генетичним матеріалом, що в ній містився, з клітини стафілокока в оточуюче середовище. В результаті дії бактеріостатичних концентрацій ДС[®] відмічали появу клітин кокоподібної форми, які втрачали типову кулясту форму. Реєстрували морфологічні зміни клітини у вигляді стоншення оболонки.

Клітинна оболонка бактерій погано контурувалась, в порівнянні з вихідною культурою. В проекції клітин бактерій реєстрували вогнища просвіту, які мали овальну форму, були подібними до зон лізису. Визначали ознаки підвищення електронної щільності і часткову гомогенізацію цитоплазми, її відходження від клітинної стінки бактеріальної клітини (рис. 6.2, б).

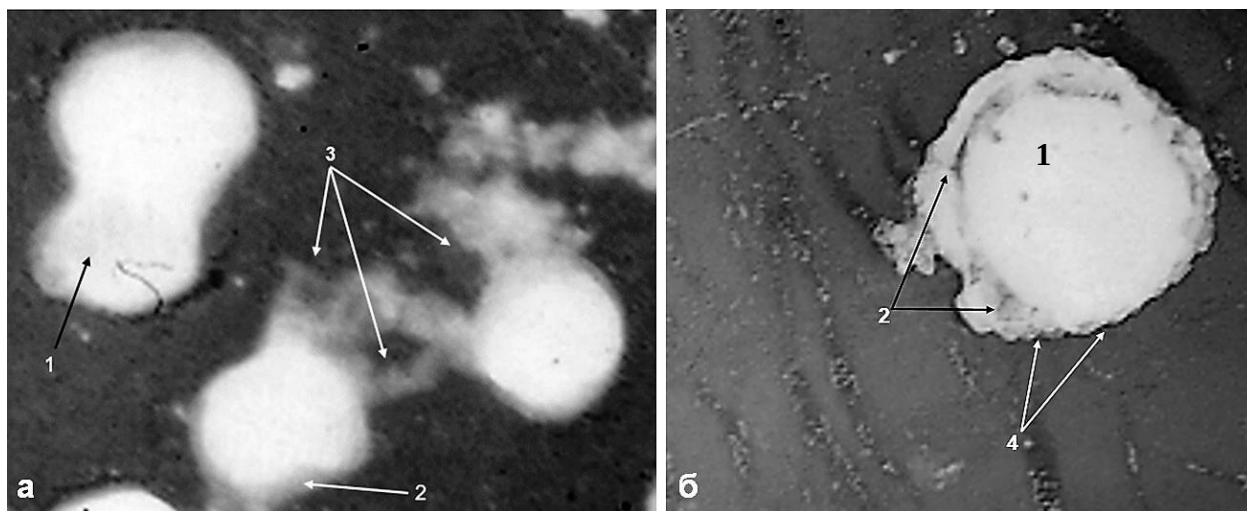


Рис. 6.3. Електронна мікроскопія. *S. aureus* ATCC 25923 після дії МБсК горостену[®] протягом 2 год (а, б). Збільшення 6200: 1 – ущільнення нуклеоїду; 2 – відходження цитоплазми від клітинної стінки; 3 – вивільнення інтрацелюлярного вмісту клітини; 4 – порушення гладкої поверхні бактеріальної клітини

В результаті дії ГС® на клітини стафілокока встановлено різке зменшення кількості клітин, здатних до поділу, деяке збільшення електронної щільності в ділянці нуклеоїда електронно-щільного матеріалу (агломерату), нечіткість клітинної стінки. Такі зміни притаманні для бактерій, які знаходились в стані спокою (рис. 6.3, а).

В результаті дії МБсК ГС® виявили так зване «зморщення» бактеріальної клітини. Свідченням цього була поява дрібних ендоцитолітичних везикул, що вказувало на виражені порушення периплазматичного простору. Такі зміни виникали в результаті відходження цитоплазми від клітинної стінки стафілокока під дією ГС®. На електронограмі чітко візуалізували нерівну поверхню клітинної стінки бактерій, що мала хвилясту форму (рис. 6.3, б).

На пошкодження бактерій вказували ознаки втрати класичної кокоподібної форми *S. aureus* ATCC 25923. Визначали деформацію окремих клітин, які набували овальної, з тенденцією до видовження одного з полюсів форми.

Преважна більшість клітин втрачали свою цілісність, про що свідчили ознаки виходу цитоплазми з клітини у вигляді нечітких, розповсюджених слабоелектроннощільних аморфних мас в полі зору. Зростання шорсткості поверхні окремих клітин стафілокока, поява аморфних мас можуть бути пов'язані з перфорацією клітинної стінки і наступним вивільненням інтрацелюлярного вмісту в результаті деформації, стоншення клітинної стінки (рис. 6.3, а).

В результаті дії бактеріостатичних концентрацій ДС®, ГС® виникало порушення фізичної цілісності бактеріальної клітини. Антисептики спричиняли зміни оболонки стафілокока, викликали дестабілізацію мембрани, підвищували її проникність для рідин. В результаті чого відбувалась пасивна втрата клітиною життєво важливих внутрішньоклітинних компонентів (іони, АТФ, нуклеїнові кислоти, цукри, ферменти, амінокислоти).

Вивчення за допомогою електронної мікроскопії морфології *S. typhimurium* показало типову для даних мікроорганізмів ультраструктурну будову контрольних зразків *S. typhimurium* 03270. В частини клітин визначали розширення периплазматичного простору на полюсах з наявністю в ньому аморфної речовини, що було свідченням екскреції вторинних метаболітів (рис. 6.4, а).

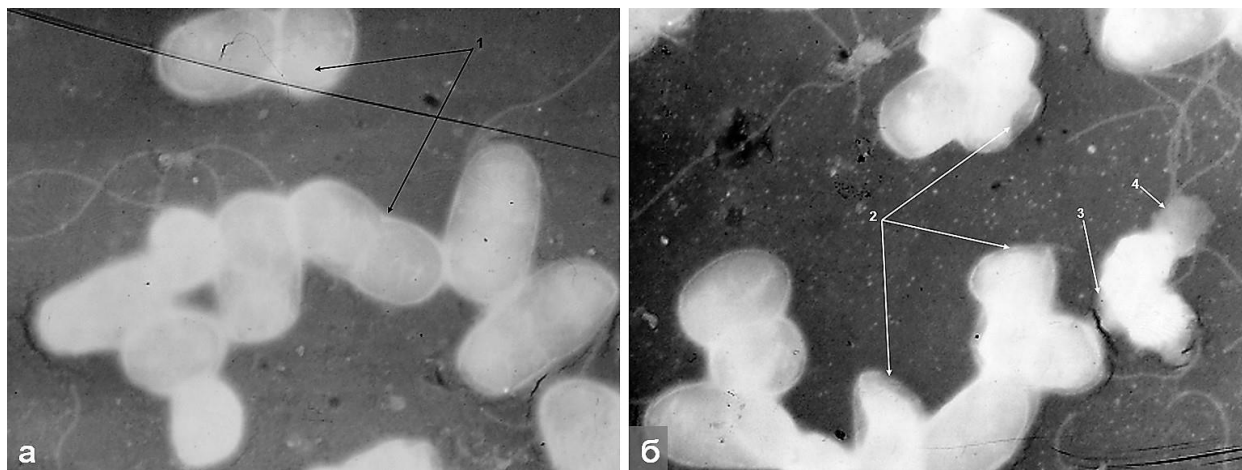


Рис. 6.4. Електронна мікроскопія. Вплив декасану® на ультраструктуру *S. typhimurium* 03270. Збільшення 3800: а) контрольна культура; б) після дії МБСК декасану® протягом 2 год : 1 – активний поділ клітин; 2 – зміна форми клітини, зміни оболонки з відшаруванням від цитоплазми; 3 – нечіткість країв бактерій; 4 – екстрацелюлярний вихід цитоплазми

У сальмонел в присутності бактеріостатичної концентрації ДС® спостерігали часті зміни в оболонці у вигляді випинів, з підвищеною електронною щільністю внутрішнього шару в порівнянні із сальмонелами, які не піддавали дії антисептиків. В окремих випадках визначали клітини з характерними сегментарними змінами оболонки, з втратою типової для неї чіткої структури. В результаті дії антисептичного лікарського препарату ДС® на *S. typhimurium* 03270 протягом двох годин встановлено електронномікроскопічні ознаки вираженої зміни форми, розмірів клітин та особливі зміни оболонки, яка в деяких клітин мала хвилясту форму і дещо відшаровувалась від цитоплазми. Реєстрували нечіткість країв бактерій,

екстрацелюлярний вихід цитоплазми в результаті порушення цілості бактеріальних клітин (рис. 6.4, б).

В присутності 31,25 мкг/мл ГС[®], що відповідало МБсК препарату, реєстрували чіткі зміни ультраструктури бактерій. В окремих клітин визначали ознаки лізису. Встановлено поліморфізм розмірів бактерій, зустрічали овоїдні, подовжені паличкоподібні форми. В останніх можна було розрізнити початкові ознаки формування перетинок, але типового бінарного поділу не відмічали, що вказувало на різке гальмування процесу розмноження сальмонел (рис. 6.5).

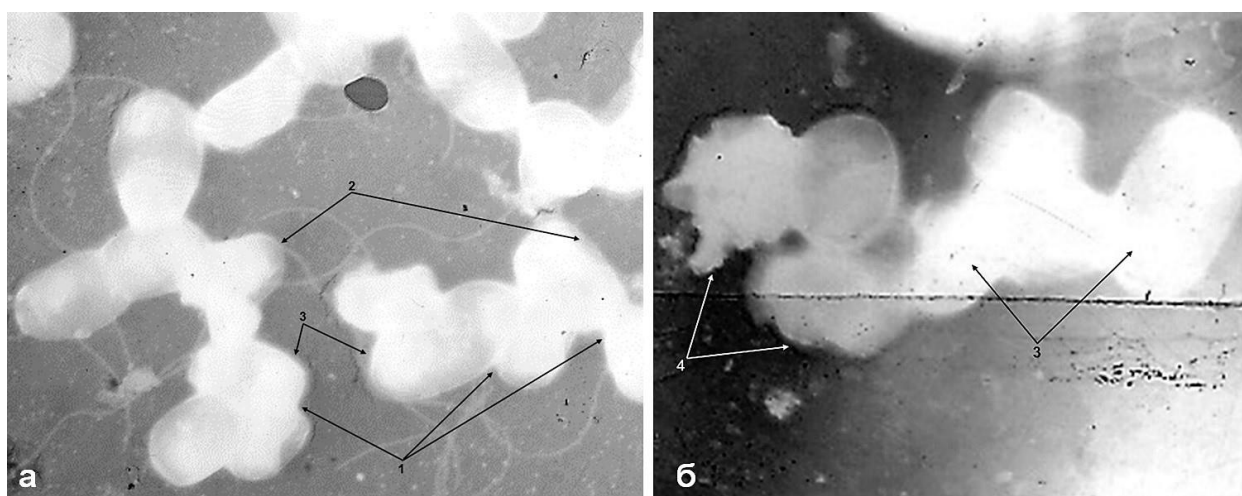


Рис. 6.5. Електронна мікроскопія. *S. typhimurium* 03270 після дії МБсК горостену[®] протягом 2 год (а,б). Збільшення 3800: 1 – поліморфізм, гальмування бінарного поділу; 2 – збільшення периплазматичного простору; 3 – вогнищевий лізис; 4 – пошкодження цілості клітинної оболонки

Спостерігали суттєві зміни клітинної стінки на значних ділянках у вигляді нечіткої будови, відшарування від цитоплазматичної мембрани. Після дії вказаної концентрації ГС[®] спостерігали зміни субмікроскопічної структури цитоплазми у вигляді збільшення периплазматичного простору, появи хвилястої поверхні бактеріальних клітин. Такі зміни спостерігали одночасно в різних ділянках бактеріальної клітини, багатьох клітинах, що вказувало на їх чутливість до препарату ГС[®].

Цитоплазма на цьому фоні мала виражений строкатий малюнок за рахунок нерівномірного розподілу органел. Зона нуклеоїду в більшості сальмонел була слабо візуалізована. В багатьох клітинах спостерігали вогнищевий лізис з утворенням овальних ділянок просвітлення цитоплазми. В окремих клітинах бактерій визначали крупновогнищевий лізис. Клітини сальмонел втрачали електронну щільність, набуваючи форми «тіней» клітин. У частини бактеріальних клітин реєстрували електронно-щільні агрегати (рис. 6.5).

Результати електронномікроскопічних досліджень засвідчили глибокі пошкодження структурно-функціональних комплексів *S. typhimurium* в результаті вираженої бактеріостатичної дії ГС[®] (31,25 мкг/мл). Зареєстровано пошкодження цілісності клітинної оболонки, яка мала нерівномірний вигляд з ділянками розривів та виходом цитоплазми назовні (рис. 6.5, б).

Висновки.

1. Антисептичні лікарські засоби декасан[®], горостен[®] проявляють високі протимікробні властивості щодо музейних та клінічних штамів *S. aureus*, *S. typhimurium*, не відрізняючись за ефективними бактеріостатичними, бактерицидними властивостями ($p > 0,05$).

2. Декасан[®], горостен[®] в бактеріостатичній концентрації чинять глибокі зміни ультраструктури бактеріальних клітин стафілококів, сальмонел. Зміни ультраструктури *S. aureus* ATCC 25923 та *S. typhimurium* 03270, що виникають в результаті дії декасану[®], горостену[®] приводять до поліморфізму клітин, пошкодження їх оболонки, втрати типової структури, до відшарування клітинної стінки, пригнічення поділу клітин, появи лізису клітин.

3. Відмінності у дії препарату на бактерії (стафілокок, сальмонелу) полягає в тому, що в стафілокока попередні морфологічні зміни оболонки менш виражені. Проте, частіше відбувається розрив оболонки з наступним виходом вмісту протоплазми у стафілокока ультраструктурні зміни мають більш альтернативний характер. У сальмонел розширення

периплазматичного простору передусь відшаруванню оболонки, відбувається сегментарна втрата типової структури. Дія декасану[®], горостену[®] на сальмонели, супроводжується градуїтованим ефектом, оскільки в чистій культурі окремі клітини перебувають на різних фазах розвитку.

Результати досліджень, представлені в даному розділі, викладені в друкованій праці:

Бобир В. В. Мікробіологічна, електронномікроскопічна оцінка дії декасану[®], горостену[®] на бактерії / В. В. Бобир, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, О. В. Яцула // *Acta medica Leopoliensia*. Львівський медичний часопис. Львів, 2017. Том XXIII, № 1-2. – С. 24-31.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зміни умов і способу життя людей, прискорили еволюцію мікроорганізмів, поширення поліантибіотикорезистентних збудників нозокоміальних і опортуністичних інфекцій. Застосування антибіотиків призвело до успішного розвитку медицини, в тому числі профілактики, лікування важких інфекційних захворювань. Завдяки досягненням значно зросли масштаби використання антибіотиків у медицині, інших галузях діяльності людей [1,2]. Одночасно з'явилися нові не відомі раніше проблеми. Так, формування стійкості у мікроорганізмів до антимікробних препаратів привело до появи метицилінрезистентних і коагулазонегативних штамів стафілококів (CNS). Виникнення складної проблеми медицини сприяли неконтрольоване застосування антибіотиків, інтенсивне використання інвазивних методів діагностики; лікування пацієнтів з використанням ендоскопії, катетеризації судин, інтубації трахеї, гемодіалізу; ожиріння серед пацієнтів з набутими імунodefіцитами; недотримання правил проти-мікробного режиму в лікарнях. Вартість лікування пацієнтів з стафілококовими захворюваннями обходиться у 293,4 \$ на добу [3,4].

Всебічне дослідження медичних, біологічних властивостей лікарських препаратів відкриває сприятливу перспективу для розвитку індустрії лікарських протимікробних засобів для потреб населення. Вивчення біологічних властивостей нових лікарських препаратів включає інтенсивне використання біоінформатики, біохімії, медичної біотехнології, логістики. Важливу роль в даній галузі відводять точковій, своєчасній доставці ліків до патологічного вогнища. Біологічну дію лікарських засобів обумовлюють їх хімічна будова, медичні, біологічні, фізико-хімічні властивості. Біоеквівалентність лікарських препаратів має важливе біологічне, економічне значення тому є потреба порівняння медичної, біологічної активності нових лікарських засобів [5-7].

Мета даної роботи - мікробіологічне, медичне, фізико-хімічне обґрунтування властивостей та використання лікарських антимікробних препаратів ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ, інших антисептиків, антибіотиків, фторхінолонів.

Відповідно до мети в роботі вирішували наступні завдання: дослідити медичні, мікробіологічні, фізико-хімічні властивості декаметоксину[®]; вивчити протимікробну активність декасану[®], горостену[®], септефрилу, антибіотиків, фторхінолонів; визначити формування резистентності до антисептиків ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ; здійснити математико-аналітичний прогноз резистентності клінічних штамів синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків; визначити вплив ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], НФ, ЦФ на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел; виконати мікробіологічне електронномікроскопічне визначення впливу ДС[®], ГС[®] на бактерії.

В нашій роботі використовували лікарські препарати декаметоксин[®] (реєстраційний № UA/12180/01/01), декасан[®] (реєстраційний № UA/5364/01/01), горостен[®] (реєстраційний № UA/2048/01/01), септефрил (реєстраційний № UA/6210/01/01), ніфуроксазид (реєстраційний № UA/14644/01/01), ципрофлоксацин (реєстраційний № UA/4759/02/01).

Визначення антимікробної активності виконували на 472 музейних та клінічних штамів мікроорганізмів. Грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми характеризували типові тинкторіальні, морфологічні, культуральні, біохімічні ознаки. Чутливість 98 клінічних штамів золотистого стафілококу до 17 антимікробних препаратів визначали диско-дифузійним методом. Штами стафілококу були високочутливими до гатіфлоксацину, левофлоксацину, - серед яких не виявили жодного стійкого штаму до гатіфлоксацину, левофлоксацину. Понад 70 % стійких штамів серед золотистих стафілококів були не чутливі до хлорамфеніколу (81,4 %), стрептоміцину (83 %), тетрацикліну (84,1 %).

Для визначення чутливості мікроорганізмів до АМП застосовували метод серійних розведень препаратів. В досліді in vitro резистентні варіанти

мікроорганізмів одержали за методом пасажів мікроорганізмів на поживних середовищах з наростаючими концентраціями препаратів. Дослідні пробірки з антимікробними препаратами інкубували протягом 24 годин. Культури мікроорганізмів виділяли з однієї клітини, що утворювала колонію на твердому поживному середовищі з препаратом. Всього провели 30 пасажів мікроорганізмів.

Пошук препаратів з антиадгезивними властивостями проводили на формалізованих еритроцитах людини О (І) групи Rh (+). Компоненти дослідних і контрольних пробірок інкубували 30 хв в термостаті з 37⁰. В препаратах під мікроскопом на 100 еритроцитах визначали індекс адгезії. Вплив ДС[®], ГС[®] на ультраструктуру мікроорганізмів визначали за допомогою електронної мікроскопії з використанням електронного мікроскопу Jeol JEM 100 CX II (Японія) з переведенням зображення у цифровий формат та комп'ютерним аналізом отриманих знімків. На електронограмах вказано збільшення, при якому виконували фотозйомку.

Одержані числові результати проаналізували з використанням статистичної обробки за загальноприйнятими методами. Створення та редагування первинної бази даних виконували в пакеті «Microsoft Excel». Статистичну обробку числових результатів проводили за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень (STATISTICA 6,0) на персональному комп'ютері метод варіаційного аналізу використовували з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності відмінностей (p), медіани, моди. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$, при значеннях $p < 0,01$ високодостовірними [256].

В роботі наведено дослідження математико-аналітичного прогнозування чутливості 127 штамів *P. aeruginosa* до бета-лактамних антибіотиків ампіциліну/сульбактаму, амоксициліну/клавуланату, цефатоксиму, цефтазидиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму,

меропенему, іміпенему. Математико-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості *P. aeruginosa* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей прогнозованої чутливості синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму.

Масштаби вивчення медичних, мікробіологічних, фізико-хімічних, біологічних властивостей антисептичних препаратів значно зросла в наш час. За цей період антисептики стали доступними, високоефективними безпечними засобами профілактики та лікування інфекційних захворювань. Тривале, використання антибіотиків не здолало зростання кількості місцевих інфекційних процесів, не знизило летальність серед людей від сепсису, не скоротило терміни лікування. Повсякденне застосування антибіотиків привело до поширення внутрішньолікарняних інфекційних захворювань; великої кількості стійких до антибіотиків варіантів бактерій. Антисептичні лікарські препарати мають стабільні мікробіологічні, фізичні, хімічні властивості. Важливо, що лікарські антисептичні засоби мають високу мікробостатичну, мікробоцидну дію на поверхні шкіри, в порожнинах тіла людини. Антисептики гарно розчиняються у воді, органічних розчинниках, ліпідах.

Дослідження медичних, фізико-хімічних властивостей вітчизняного антисептичного лікарського засобу «декаметоксину» залишається актуальним. Еквівалентний протимікробний лікарський антимікробний препарат різних виробників, повинен володіти однаковою біодоступністю [261,266-277]. Лікувальну, профілактичну, протимікробну активність ДКМ[®] зумовлюють медичні, мікробіологічні, фізичні та хімічні властивості. Субстанцію декаметоксину[®] (Decamethoxinum[®]) одержували з Дослідного виробництва Інституту органічної хімії Національної академії наук України, ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Дослідження медичних властивостей ДКМ[®] передбачало його випробування на мікробіологічну чистоту, яку проводили відповідно до вимог ДФУ (2.6.12; 2.6.13; 5.1.4). Посів на середовища № 1, № 2, № 3 і № 8 здійснювали методом мембранної фільтрації.

Для всебічного вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДКМ[®] досліджували кінетику його вивільнення з імпрегнованих антисептиком текстильних медичних матеріалів. Вивільнення ДКМ[®] з імпрегнованих протимікробних текстильних засобів відбувалося при контакті з рідким середовищем, тому кінетику ДКМ[®] вивчали на моделі протимікробних матеріалів. Кількість ДКМ[®], виділеного у водне середовище, визначали на спектрофотометрі (довжина хвилі – 540 нм; товщина кювети – 10 мм). Вміст ДКМ (мг/мл) розраховували за формулою.

Субстанції ДКМ[®] ДВ ІОХ НАН України, ТОВ «Юрія-Фарм» являють собою білий дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді Р та 96 % спирті. рН досліджуваного зразка ДКМ[®] визначали в межах 5,5 до 7,5. Встановлено, що цей зразок має питоме оптичне обертання від 48 до 51⁰, що відповідає стандарту даного лікарського засобу за ДФУ. Температура плавлення ДКМ[®] перебувала в межах 163-168⁰С із повним розкладанням при температурі вищезазначеного діапазону. Встановлено, що інфрачервоний спектр поглинання досліджуваної субстанції препарату ДКМ[®], попередньо висушеної до постійної маси, отриманий в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду), перебував у межах 400 – 4000 см⁻¹. Одержані дані свідчили про повний збіг смуг поглинання досліджуваного зразка зі смугами поглинання спектра.

Серед супровідних домішок ДКМ[®] визначали допустимий вміст ментилового ефіру хлороцтової кислоти. На хроматограмі випробовуваного розчину, крім основної плями, відмічали додаткову пляму, розташовану на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) та (б). Її інтенсивність була меншою порівняно з плямою на хроматограмі розчину порівняння (а)

(не більше 0,25 %). Хроматографічна система була придатною, оскільки на хроматограмі суміші для перевірки придатності хроматографічної системи плями чітко розділялися. При визначенні тетраметилдіамінодекану встановлено придатність хроматографічної системи, про що свідчило чітке розділення плям на хроматограмі суміші для перевірки придатності даної системи. На хроматограмі випробовуваного розчину ДКМ[®], крім основної плями, визначали наявність додаткової плями, розташованої на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (b) та (c). Її інтенсивність не перевищувала інтенсивності плям на хроматограмі розчину порівняння (a) (менше 0,4 %). Кількісне визначення показало, що ДКМ[®] (C₃₈H₇₄Cl₂N₂O₄) становив не менше 99,0 % в перерахунку на суху речовину досліджуваної субстанції.

Дослідженням вивільнення ДКМ[®] встановлено, що препарат мав пролонговану елюцію з текстильного носія з його композиції з полімерами. Триразове повторення кожної експериментальної точки для підтвердження достовірності експериментальних результатів дало можливість встановити, що вивільнення ДКМ[®] з медичної бязі відбувалось протягом 15 діб. Про статистичну достовірність свідчила похибка, яка не перевищувала 5 %. Протягом 15 діб спостерігали поступове вивільнення ДКМ[®] з матеріалів. На це вказувало поступове наростання концентрації ДКМ[®] у розчині через вказані проміжки часу. Спектрофотометричне дослідження оптичної густини розчину, в якому відбувалось накопичення ДКМ[®], що вивільнявся, дозволило визначити зміну його концентрації. Впродовж однакового проміжку часу процес вивільнення антисептичного препарату з медичної бязі, обробленої лише водними розчинами ДКМ[®] (0,1 %), був менш вираженим. Зростання концентрацій ДКМ[®] у водній фазі відбувалось у 2 рази повільніше в даному випадку, ніж у моделі ДКМ[®] з полімерами.

При контакті текстильних матеріалів, імпрегнованих лише ДКМ[®] (0,1 %), кінетична крива вивільнення мала межу, яку спостерігали в часі, а її характер відповідав кінетиці десорбції антисептика препарату за механізмом

пасивної дифузії. Для кривої вивільнення ДКМ[®] із матеріалів, імпрегнованих його композицією з біополімерами, були відсутні кінетичні межі, які притаманні десорбції за дифузійним механізмом. Дану криву характеризували початковий, не лінійний від часу відрізок і кінцевий відрізок, де концентрація ДКМ[®] зростала лінійно. Лінійний характер кривих чітко спостерігали після завершення стадії дифузії.

Аналіз досліджуваного лікарського препарату ДКМ[®] на мікробіологічну чистоту показав, що після фільтрації, відповідно до методики, в 1 г препарату були відсутні бактерії родин *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* та гриби. Оскільки, 1 г досліджуваної субстанції ДКМ[®] не містив мікроорганізмів, це свідчить про те, що даний препарат за мікробіологічною чистотою відповідає вимогам ДФУ. Результати визначення протимікробної активності двох зразків ДКМ[®] показали їх відповідність ДФУ.

Встановлено, що ДКМ[®] ДВ ІОХ НАН, ТОВ «Юрія-Фарм» Україна проявляли високі протимікробні властивості щодо клінічних штамів мікроорганізмів, які достовірно не відрізнялись від активності патентованого ДКМ[®]. Мікробоцидно ДКМ[®] діє на штами *S. aureus* ((1,52 ± 0,67) мкг/мл), *S. epidermidis* ((1,21 ± 0,67) мкг/мл); *E. coli* ((16,72 ± 10,2) мкг/мл); *P. aeruginosa* ((35,48 ± 15,4) мкг/мл). *C. albicans* ((14,45 ± 8,4) мкг/мл).

Таким чином, декаметоксин, виготовлений на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії НАН України, ТОВ «Юрія-Фарм», відповідає стандарту для патентованого препарату за своїми медичними, антимікробними, фізичними, хімічними властивостями (забарвлення, прозорість, розчинність, питоме оптичне обертання препарату); серед домішок ДКМ[®] містив допустиму кількість ментилового ефіру хлороцтової кислоти (до 0,25 %), тетраметилдіамінодекану (до 0,4 %); ацетону (до 0,2 %), етилацетату (до 0,2 %), ацетонітрилу (до 0,04 %); сульфатної золи (до 0,1 %), важких металів (менше 0,001 %). При висушуванні препарат втрачав не більше 4,5 % маси.

Кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище з полімерної композиції є складною та відбувалась повільно за дифузійно-кінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ[®] описувало диференціальне рівняння, яке дозволяло розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії цього препарату, константу гідролітичної деструкції полімерної композиції. Взірці ДКМ[®] за мікробіцидною дією щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* не поступались патентованому препарату ДКМ[®].

В сучасних умовах актуальним є подальше дослідження процесів формування резистентних варіантів стафілококів, *Candida albicans* та інших мікроорганізмів до лікарських препаратів, в тому числі, до декаметоксину[®]. Необхідно наголосити, що такі відомості важливі для раціонального застосування антисептиків. В результаті проведених досліджень встановлено, що штами стафілококів повільно формували стійкість до ДКМ[®]. Після п'яти пасажів резистентність двох штамів стафілококу збільшилась у два рази, після 10 пасажів – у чотири рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів – у 8-16 разів, після 25 пасажів – у 32 рази. Тридцятикратне пасажування показало, що резистентність до ДКМ[®] у *S. aureus* ATCC 25923 зросла в 64 рази в *S. aureus* 27 – у 32 рази. Резистентність штамів стафілококу до ДКМ[®] формувалась повільно в результаті багатоступеневих мутацій. Встановлено, що чутливість штамів стафілококу до ДКМ[®] в присутності мінімальних бактерицидних концентрацій знаходилась в межах 3,9-7,8 мкг/мл, які забезпечували ефективне застосування в клініці.

Резистентні біовари стафілококу втрачали здатність утворювати золотистий пігмент. На твердих поживних середовищах повільно протягом 2-3 діб утворювали дрібні колонії в порівнянні з колоніями в контрольних посівах без антисептиків. Крім того, в процесі формування резистентності штами стафілококу втрачали здатність утворювати гемолізину, лецитовітелазу; повільно гідролізували вуглеводи, багатоатомні спирти в порівнянні з контрольними дослідями. Встановлено, що дослідні штами *Candida albicans* в процесі формування резистентності до ДКМ[®] змінювали

морфологію, культуральні властивості на середовищах з антисептиком. Гриби характеризувались повільним ростом. Мікроскопічно визначали поліморфні за формою та розмірами клітини грибів (гігантські, сигароподібні клітини, ниткоподібні форми). Резистентні штами дріжджоподібних грибів давали видимий ріст в два рази повільніше в порівнянні з контролем. На щільному поживному середовищі Сабуро констатували дисоціацію штамів *Candida albicans* з гладеньких (S-форма) в шорсткі (R-форми). Важливо, що штами *Candida albicans* повільно на 6-7 добу ферментували вуглеводи. В контролі гриби гідролізували вуглеводи через 24-48 годин.

Лікувальну та профілактичну активність ліків можуть змінювати технологія виготовлення лікарських препаратів, їх склад, лікарська форма (таблетки, капсули, розчини, мазі, супозиторії), тому важливо було дослідити формування резистентності мікроорганізмів до препаратів ГС[®], ДС[®], СФ. Результати дослідження формування стійкості до лікарських препаратів показало, що *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 формували резистентність до горостену[®], яка зросла в 4-8 разів (1,95 мкг/мл) після 10 пасажів культивування. Так, після 20 пасажів стійкість стафілококів до ГС[®] збільшилась у 16 разів (МБсК – 3,90 мкг/мл); після 30 пасажів зросла в 64 рази, відповідно. МБсК ГС[®] при цьому не перевищувала – 15,60 мкг/мл. До декасану[®] *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 після 5 пасажу збільшили резистентність в 2 і 4 рази (МБсК – 0,48 мкг/мл). Після 10 і 15 пасажів стійкість до ДС[®] зросла в 4 рази 8 і 16 (1,95 мкг/мл); після 30 пасажів – в 64 рази. Резистентні варіанти стафілококів були чутливі до 7,80 мкг/мл декасану[®]. Резистентність до септефрилу стафілококи формували повільно. Так, після 10-ти кратного пасажування стійкість *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 зросла в 4 рази. Діючі концентрації препарату септефрилу для *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 МБсК не перевищували 1,95 мкг/мл в цьому випадку. Подальше пасажування показало поступове формування стійкості *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 до СФ. Після 30 пасажів резистентність зросла в 64 рази (МБсК 31,25 мкг/мл).

В наступних дослідженнях формування резистентності штамів *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 до ГС[®] доведено, що їх стійкість збільшилась після 10 пасажу лише в 2 рази. Після 30 пасажу у тест-штамів *C. albicans* стійкість зросла у 16-32 рази в порівнянні з вихідним рівнем і МФЦК щодо досліджуваних штамів грибів становили 31,25-62,50 мкг/мл.

Актуальним залишається прогнозування чутливості клінічних штамів синьогнійної палички за допомогою сучасного математичного прогнозування. Шляхом здійснення математико-аналітичного прогнозу чутливості до бета-лактамних антибіотиків клінічних штамів *P. aeruginosa* [257]. Мікробіологічне обстеження хворих передбачало виділення, ідентифікацію чистої культури збудника за його морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями та визначали чутливість до антибіотиків, антисептиків на початку лікування. Всього від хворих виділили 127 штамів *P. aeruginosa*, які володіли типовими тинкторіальними, морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями. Чутливість до антибіотиків досліджували загальноприйнятим ДДМ на щільному поживному середовищі відповідно до рекомендацій МОЗ України та EUCAST [55,258]. Чутливість визначали до бета-лактамних антибіотиків (ампіциліну/сульбактам, амоксициліну/клавуланат, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, меропенем, іміпенем).

Результати дослідження чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків аналізували за допомогою математико-статистичних методів, що дозволило знайти цілком закономірний зв'язок між числовими значеннями ознак, які змінювались та ймовірністю реалізації цих значень у масі проведених спостережень. Математично-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості *P. aeruginosa* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей прогнозованої чутливості синьогнійної палички до бета-лактамних антибіотиків методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму. Розроблено

було прогностичні моделі. Таке прогностичне моделювання реальної чутливості *P. aeruginosa* до антибіотиків представляло сукупність математичних формул, що визначали такі властивості у збудників інфекційних ускладнень залежно від їх значень, зовнішніх та початкових умов і часу. Оцінку достовірності і точності кожної розробленої математичної моделі, обґрунтування прогнозу чутливості до протимікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм «STATISTICA 7»; «Matlab 7.11».

Для кожної вибірки клінічних штамів *P. aeruginosa* з інтервалом в один рік визначали середньоарифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної (m), середнє квадратичне відхилення (σ). В ході досліджень за допомогою методів прикладної математики було проведено апроксимацію та інтерполяцію даних і на їх основі вперше отримано аналітичні залежності динамічних прогностичних показників зміни чутливості клінічних ізолятів *P. aeruginosa*. Таким чином, прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до ампіциліну/сульбактаму, амоксициліну/клавуланату, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефтазидиму, цефепіму, іміпенему, меропенему показала низьку чутливість псевдомонад та її прогнозне зниження до беталактамів, що свідчать про загрозу ефективного емпіричного призначення цих антибіотиків без мікробіологічного визначення їх протимікробної активності до цих бактерій.

Протимікробні лікарські засоби діють на структурні елементи клітинної стінки мікроорганізмів. Лікарські антисептичні препарати локалізують збудників в рані; гальмують їх проникнення в кров і лімфу; блокують адгезію мікроорганізмів до клітин ранового ложа; пригнічують патогенність, гальмують проникнення, розмноження бактерій в тканинах пацієнтів. Антисептики блокують адгезію мікроорганізмів і суттєво впливають на перебіг захворювання у хворих. Протимікробні засоби суттєво впливають на адгезію збудників захворювань, тому важливо дослідити вплив

декаметоксину[®], горостену[®], декасану[®], ніфуроксазиду (НФ), ципрофлоксацину (ЦФ) на адгезивну здатність стафілококів, ешерихій, сальмонел [285-286].

В контрольних дослідах клітини стафілокока, ешерихій, сальмонели в 100% адгезувались на формалінізованих еритроцитах людини. В присутності МБсК антисептиків відсоток адгезованих бактеріальних клітин стафілококів зменшився в присутності ДКМ[®] (0,48 – 0,96 мкг/мл) на 57,64 – 63,07 % відповідно; в присутності горостену[®] (0,96 мкг/мл) на 53,87 – 57,48 % відповідно; в присутності декасану[®] (1,9 мкг/мл) 58,46 – 59,60 % відповідно; в присутності ніфуроксазиду (50 мкг/мл) 54,70 – 57,35 % відповідно; в присутності ципрофлоксацину (0,25 мкг/мл) 58,40 – 60,60 % відповідно. Спостерігали пригнічення адгезії у сальмонел від 59,80 % до 63,0 %.

Встановлено, що в присутності мінімальних бактеріостатичних концентрацій лікарських препаратів відсоток бактеріальних клітин ешерихій, стафілококів суттєво зменшився у присутності ДКМ[®] (3,8 мкг/мл) на 57,64 – 68,40 % відповідно; горостену[®] (3,8 мкг/мл) на 42,52 – 46,38 % відповідно; декасану[®] (3,8 мкг/мл) на 53,62 – 57,48 % відповідно.

Доведено, що МБцК лікарських антибактеріальних препаратів значно інтенсивніше пригнічувала адгезивний процес ешерихій, в присутності ДКМ[®] (7,6 – 15,2 мкг/мл) пригнічували адгезію ешерихій на 22,05 – 24,42 %), горостену[®] (15,2 мкг/мл) на 31,85 – 33,6 %, декасану[®] (15,2 мкг/мл) на 26,48 – 26,51 % відповідно.

Антисептичний препарат ДКМ[®] і в лікарських формах (ГС[®], ДС[®]) ефективно діють на адгезини стафілококів, ешерихій, сальмонел. Доведено, що ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], ніфуроксазид, ципрофлоксацин в досліджуваних МБсК (0,48 – 3,8 мкг/мл), МБцК (7,6 – 15,2 мкг/мл) забезпечують потужну дію на адгезини бактерій.

Електронномікроскопічне дослідження впливу антисептичних лікарських засобів на клітину додатково розкриває нові механізми антимікробної дії на ультраструктури бактерій, їх морфологію, розширює

уявлення про дію препаратів. На підставі викладеного вище, доцільно поглибити уявлення щодо дії ДС[®], ГС[®] на клітини грампозитивних та грамнегативних бактерій. З цих позицій було цікаво дослідити за допомогою електронної мікроскопії ультраструктурні зміни у *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, які виникають під впливом ДС[®], ГС[®].

В результаті дії ГС[®] на клітини стафілокока встановлено різке зменшення кількості клітин, здатних до поділу, деяке збільшення електронної щільності в ділянці нуклеоїда електронно-щільного матеріалу (агломерату), нечіткість клітинної стінки. Такі зміни притаманні для бактерій, які знаходились в стані спокою.

Внаслідок дії МБсК ГС[®] виявили так зване «зморщення» бактеріальної клітини. Свідченням цього була поява дрібних ендочитолітичних везикул, що вказувало на виражені порушення периплазматичного простору. Такі зміни виникали в результаті відходження цитоплазми від клітинної стінки стафілокока під дією ГС[®]. На електронограмі чітко візуалізували нерівну поверхню клітинної стінки бактерій, що мала хвилясту форму. На пошкодження бактерій вказували ознаки втрати класичної кокоподібної форми *S. aureus* ATCC 25923. Визначали деформацію окремих клітин, які набували овальної, з тенденцією до видовження одного з полюсів форми. Преважна більшість клітин втрачали свою цілісність, про що свідчили ознаки виходу цитоплазми з клітини у вигляді нечітких, розповсюджених слабоелектроннощільних аморфних мас в полі зору. Зростання шорсткості поверхні окремих клітин стафілокока, поява аморфних мас можуть бути пов'язані з перфорацією клітинної стінки і наступним вивільненням інтрацелюлярного вмісту в результаті деформації, стоншення клітинної стінки.

В результаті дії бактеріостатичних концентрацій ДС[®], ГС[®] виникало порушення фізичної цілісності бактеріальної клітини. Антисептики спричиняли зміни оболонки стафілокока, викликали дестабілізацію мембрани, підвищували її проникність для рідин. В результаті чого

відбувалась пасивна втрата клітиною життєво важливих внутрішньоклітинних компонентів (іони, АТФ, нуклеїнові кислоти, цукри, ферменти, амінокислоти).

У сальмонел в присутності бактеріостатичної концентрації ДС[®] спостерігали часті зміни в оболонці у вигляді випинів, з підвищеною електронною щільністю внутрішнього шару в порівнянні із сальмонелами, які не піддавали дії антисептиків. В окремих випадках визначали клітини з характерними сегментарними змінами оболонки, з втратою типової для неї чіткої структури. В результаті дії антисептичного лікарського препарату ДС[®] на *S. typhimurium* 03270 протягом двох годин встановлено електронномікроскопічні ознаки вираженої зміни форми, розмірів клітин та особливі зміни оболонки, яка в деяких клітин мала хвилясту форму і дещо відшаровувалась від цитоплазми. Реєстрували нечіткість країв бактерій, екстрацелюлярний вихід цитоплазми в результаті порушення цілісності бактеріальних клітин.

Висновки. Антисептичні лікарські засоби декасан[®], горостен[®] проявляють високі протимікробні властивості щодо музейних та клінічних штамів *S. aureus*, *S. typhimurium*, не відрізняючись за ефективними бактеріостатичними, бактерицидними властивостями ($p > 0,05$).

Декасан[®], горостен[®] в бактеріостатичній концентрації чинять глибокі зміни ультраструктури бактеріальних клітин стафілококів, сальмонел. Зміни ультраструктури *S. aureus* ATCC 25923 та *S. typhimurium* 03270, що виникають в результаті дії декасану[®], горостену[®] приводять до поліморфізму клітин, пошкодження їх оболонки, втрати типової структури, до відшарування клітинної стінки, пригнічення поділу клітин, появи лізису клітин.

Відмінності у дії препарату на бактерії (стафілокок, сальмонелу) полягає в тому, що в стафілокока попередні морфологічні зміни оболонки менш виражені. Проте, частіше відбувається розрив оболонки з наступним виходом вмісту протоплазми у стафілокока. Ультраструктурні зміни мають

більш альтернативний характер. У сальмонел розширення периплазматичного простору передуює відшаруванню оболонки, відбувається сегментарна втрата типової структури. Дія декасану[®], горостену[®] на сальмонели, супроводжується градуїованим ефектом, оскільки в чистій культурі окремі клітини перебувають на різних фазах розвитку.

Таким чином, результати виконаного дослідження є новим науковим обґрунтуванням практичного використання антисептичних препаратів. Рішенням про державну перереєстрацію лікарського засібу декамтоксину[®] (порошок, субстанція) затверджено наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. під № 341. Лікарський засіб декамтоксин[®] перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/12180/01/01 на території України **необмежений**.

Лікарський засіб декасан[®] перереєстровано в Україні 22.12.2016 р. під наказом № 1391 **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/5364/01/01 на території України **необмежений**.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та науково-обґрунтоване вирішення щодо мікробіологічного дослідження антимікробних властивостей лікарських антимікробних препаратів ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ, НФ, ЦФ; означені медичні, мікробіологічні, фізико-хімічні, антимікробні властивості ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], СФ, ЦФ; вивчено формування резистентності в стафілококів, *Candida albicans*, сальмонел до антимікробних препаратів; проведено аналітичний прогноз резистентності клінічних штамів синьогнійної палички до беталактамних антибіотиків; вивчено вплив ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], НФ, ЦФ на адгезію стафілококів, ешерихій, сальмонел; проведено мікробіологічне електронномікроскопічне визначення дії ГС[®], ДС[®] на бактерії.

1. Декаметоксин[®], виготовлений на промислових підприємствах України відповідає сучасному стандарту за своїми фізичними, хімічними властивостями: за забарвленням, прозорістю, розчинністю, питомим оптичним обертянням препарату (48–51°); серед супровідних домішок містить допустиму кількість ментилового ефіру хлороцтової кислоти (до 0,25 %), тетраметилдіамінодекану (до 0,4 %); ацетону (до 0,2 %), етилацетату (до 0,2 %), ацетонітрилу (до 0,04 %). При висушуванні втрачає не більше 4,5 % маси. Препарат має допустимі показники сульфатної золи (до 0,1 %), важких металів (менше 0,001 %).

2. Кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище з полімерної композиції є складною та відбувається повільно за дифузійнокінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ[®] описує диференційне рівняння, яке дозволяє розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії цього препарату. Доведено, що у стафілококів, сальмонел, *S. albicans* повільно формується стійкість *in vitro* до декаметоксину[®], горостену[®], декасану[®], септефрилу, яка після 30 пасажів збільшується у 16-64 рази. В процесі формування резистентності у мікроорганізмів мають місце зміни

морфології, культуральних, біохімічних властивостей, що зумовлює порушення функціональної активності мікробних клітин.

3. Прогностичні аналітичні вирази динаміки стійкості клінічних штамів *P. aeruginosa* у хворих з гнійно-запальними ускладненнями, характеризують низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму, цефтазидиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, що має тенденцію до подальшого її зниження в майбутньому. Чутливість *P. aeruginosa* експоненційно знижується до іміпенему та лінійно зменшується до меропенему.

4. Лікарські антисептичні препарати ДКМ[®], ГС[®], ДС[®] ефективно діють на адгезини стафілококів, сальмонел, ешерихій. Доведено, що ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], НФ, ЦФ в досліджуваних МБсК (0,48 – 3,8 мкг/мл) і МБцК (7,6 – 15,2 мкг/мл) забезпечують ефективну дію на адгезини бактерій.

5. Антисептичні лікарські засоби декасан[®], горостен[®] проявляють протимікробні властивості щодо штамів *S. aureus*, *S. typhimurium*. Декасан[®], горостен[®] в бактеріостатичній концентрації викликають зміни в ультраструктурі стафілококів, сальмонел. Зміни ультраструктури *S. aureus* та *S. typhimurium*, характеризуються поліморфізмом клітин, пошкодженням клітинної оболонки, втратою типових структур, пригніченням поділу клітин, їх лізисом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві лікарських засобів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] на фармацевтичних підприємствах України рекомендовано застосовувати наступну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин[®] № UA/12180/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів

збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» лікарський засіб **декаметоксин** (порошок, субстанція) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб **декасан**[®] № UA/5364/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 1391. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» лікарський засіб **декасан**[®] (розчин, 0,2 мг/мл) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб **горостен**[®] № UA/2048/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 19.05.2014 р. № 340. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» лікарський засіб **горостен**[®] (розчин для зовнішнього застосування, 0,25 мг/мл) перереєстровано в Україні терміном на **5 років**. Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 19.05.2019 р. Інструкції по медичному застосуванню лікарських антимікробних препаратів **декаметоксину**[®], **декасану**[®], **горостену**[®] затверджено Фармакологічним центром МОЗ України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / [под ред. засл. деятеля науки и техники Украины, академика НАН и НАМН Украины В. П. Широбокова]. – Винница : Нова Книга, 2015. – 856 с. : илл.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебник / [Л. Б. Борисов, А. М. Смирнова, И. С. Фрейдлин и др.]. – М. : Медицина, 1994. – С. 528, 121.
3. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій / [за ред. академіка АН ВШ України, засл. діяча науки і техніки України проф. Г. К. Палія]. – К. : Здоров'я, 1997. – 201 с.
4. Палій Г. К. Характеристика сучасного арсеналу дезінфекційних засобів та проблеми дезінфектології / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. С. Фоміна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 82-85.
5. Назарчук О. А. Обґрунтування застосування антимікробних перев'язувальних матеріалів в хірургії / О. А. Назарчук, О. І. Кулаков, О. О. Гончар // Медичні перспективи. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 152-158.
6. Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. К. Стукан [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 125-128.
7. Державна фармакопея України / [1-е вид.]. – Харків, 2001. – 530с.
8. Decamethoxinum. Декаметоксин (порошок, субстанція) перереєстровано в Україні безстроково / Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/12180/01/01 ; Державну перереєстрацію затверджено наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. – (Термін дії посвідчення необмежено).
9. Декасан® / Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України ; Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 ; Наказ № 2.

10. Противірусна дія біс-четвертинних солей амонію у відношенні збудників масових захворювань людей та птиці з групи міксовірусів / В. П. Лозицький, Т. Л. Гридіна, В. Г. Палій [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 437-440.
11. Пат. 9118. Україна, МПК (2005), А 01№1/02. Спосіб консервування амніотичної оболонки для використання в офтальмохірургії та трансплантології / Салдан Й. Р., Присяжна С. В., Салдан Ю. Й., Палій В. Г., Палій Д. В. – № u200500417 ; заявл. 17.01.2005 ; опубл. 15.09.2005, Бюл. № 9. – 4 с.
12. Деякі аспекти створення комплексних антимікробних препаратів з анти-селективними властивостями / І. П. Дикий, Н. І. Філімонова, О. Г. Гейдеріх [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 6. – С. 32-35.
13. Методологічні та методичні аспекти щодо синтезу і скринінгу хімічних речовин протимікробної спрямованості / Ю. В. Шаптило, А. Ю. Волянський, А. Ю. Воропай [та ін.] // Ветеринарна медицина. – 2009. – № 92. – С. 524-527.
14. Римша О. В. Антибактеріальна профілактика післяопераційних ускладнень / О. В. Римша, В. В. Сухляк // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2011. – № 17. – С. 113-115.
15. Римша О. В. Антибактеріальна профілактика післяопераційних ускладнень / О. В. Римша, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 38-41.
16. Сухляк В. В. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами / В. В. Сухляк, О. О. Гончар // Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу: матеріали наук.-практ. конф. – Львів, 2013. – С. 63-65.
17. Сухляк В. В. Дослідження формування резистентності до антисептичних препаратів у мікроорганізмів, виділених від хворих

стоматитами / В. В. Сухляк // Довкілля здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2012 р. – Тернопіль, 2013. – С. 189–190.

18. Tetz V.V. Extracellular phospholipids of isolated bacterial communities / V.V. Tetz, V.P. Kozobov, N.K. Artemenko // Biofilms. – 2004. – P. 1-7.

19. Wise R.A. Study to determine the pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of gatifloxacin following a single oral dose / R. Wise, J.M. Andrews, J.P. Ashby // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – Vol. 44. – P. 701-704.

20. Игнатъева В. И. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гайморо-этмоидита / В. И. Игнатъева, Г. Л. Гуменюк, Г. Б. Капитан // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2010. – № 1. – 2 (23). – С. 54.

21. Протимікробна дія та біологічна активність антисептика декаметоксину і деяких хінолінів / В. М. Бойко, О. К. Стукан, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – №15. – С. 51-57.

22. Вивчення протимікробних властивостей сучасних імпрегнованих антисептиками матеріалів / Ю. Л. Волянський, О. А. Назарчук, І. М. Вовк [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – №15. – С. 36-39.

23. Paliy G. K. Antimicrobial activity and horosten® stability study / G. K. Paliy, Y. V. Kordon // Microbiology on service for human : 3rd Ukrainian-Polish Weigl conf., 14-17 Sep. 2009. – Odessa, 2009. – P. 218.

24. Zhornyak O. I. Antiseptic medicinal preparation antimicrobial activity research / O. I. Zhornyak // Microbiology on service for human : 3rd Ukrainian-Polish Weigl conf., 14-17 Sep. 2009. – Odessa, 2009. – P. 232.

25. Жорняк О. І. Вплив септефрилу на адгезивні властивості стафілококів / О. І. Жорняк, В. В. Сухляк // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. 22 квіт. 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С. 28-29.

26. Жорняк О. І. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів / О. І. Жорняк, О.К. Стукан // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 122-124.

27. Жорняк Е. И. Влияние неблагоприятных условий на противомикробную активность препарата «септефрил» / Е. И. Жорняк / Вестник РГМУ : V Междунар. Пироговская научн. мед. конф. студентов и молодых ученых. – Москва, 2010. – № 2. – С. 488-489.

28. Вивчення формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів / О. І. Жорняк, В. М. Мруг, І. Ю. Кучма [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 57-60.

29. Жорняк О. І. Вивчення антимікробної активності антисептичних препаратів / О. І. Жорняк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 262.

30. Жорняк О. І. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів септефрилу, септолете та аджисепти / О. І. Жорняк // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 3 (55). – С. 103 – 105.

31. Жорняк О. І. Дослідження антимікробної активності таблетованих антисептичних препаратів / О. І. Жорняк // Annals of Mechnicov Institute. – 2010. – № 2. – С. 32 – 37.

32. Жорняк О. І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій [Електронний ресурс] / О. І. Жорняк, О. К. Стукан, В. В. Сухляк // Annals of Mechnicov Institute. – 2010. – № 4. – С. 53 – 58. – Режим доступу до журн. : http://www.imiamn.org.ua/journal/4_2010/zmist4_2010.htm

33. Жорняк О. І. Патологоморфологічне дослідження внутрішніх органів лабораторних тварин після введення антисептичного препарату септефрил [Електронний ресурс] / О. І. Жорняк, В. В. Сухляк, І. К. Палій // Annals of Mechnicov Institute. – 2011. – №1. – С. 48 – 53. – Режим доступу до журн. : http://www.imiamn.org.ua/journal/1_2011/zmist1_2011.htm

34. Hadbuch der Antiseptik in 3 Banden. Veb Verlag Volk und Gesundheit. / [Kramer A., Weuffen W., Krasilnikow A.P., Groschel D.]. – Berlin, 1987. – Bd II. – Т. 3. – 600 s.

35. Weuffen W. Определение, профилактическое значение и риск токсичности при применении антисептиков / W. Weuffen, A. Kramer // Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол., иммунол. – Прага, 1980. – №1. – С. 96-100.

36. Присяжна С. В. Комбіноване лікування бактеріальної виразки рогівки з використанням консервованої в декаметоксині амніотичної оболонки : експериментальне дослідження / С. В. Присяжна // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 55-57.

37. Кордон Ю. В. Вивчення антимікробних властивостей та стабільності горостену / Ю. В. Кордон // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 14. – С. 46-49.

38. Стукан О. К. Мікробіологічна оцінка протимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів / О. К. Стукан // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ.конф., 22 квіт. 2011 р. : тези доп. – Тернопіль, 2011. – С.125-126.

39. Римша О. В. Вивчення чутливості до антибіотиків збудників гнійно-запальних ускладнень [Електронний ресурс] / О. В. Римша // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – №3. – С. 35-38. – Режим доступу до журн. : http://www.imiamn.org.ua/journal/3_2011/zmist3_2011.htm

40. Чутливість *S. aureus* до композиції на основі декаметоксину в умовах різного мікробного навантаження / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук [та ін.] // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3-4 (11-12) – С. 244-247.

41. Мішина М. М. Дослідження динаміки накопичення антимікробних лікарських засобів в осередку запалення при експериментальній абдомінальній інфекції, спричиненій *Streptococcus pyogenes* / М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко // Ліки України. – 2011. – № 1(5). – С.46-50.

42. Назарчук О. А. Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук // *Аннали Мечниковського інституту*. – 2012. – № 4. – С. 133-139.
43. Антибіотикочутливість клінічних штамів *E.coli* як збудників гнійно-запальних захворювань / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 18. – С. 12-15.
44. Дослідження чутливості до антибіотиків, антисептиків штамів ешерихій, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями // О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук [та ін.] // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2012. – № 1-д. – С. 341-343.
45. Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 3(89). – С. 107-109.
46. Палій В.Г. Протимікробна активність антисептиків декасану та фурациліну у пацієнтів з урологічною інфекцією / В. Г. Палій, В. П. Ковальчук, О. В. Римша // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 18. – С. 41-44.
47. Римша О. В. Антимікробна дія антибіотиків та антисептиків у урологічних хворих (огляд літератури) / О. В. Римша // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2012. – №2. – С. 17-26.
48. Римша О. В. Чутливість до антисептиків мікрофлори, виділеної у хворих урологічного профілю / О. В. Римша // *Ліки України плюс*. – 2012. – № 1-2 (9-10). – С. 58-59.
49. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Ю. В. Кордон, О. К. Стукан, Л. К. Сорокоумова [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 18. – С.44-47.
50. Бурова Є. Д. Чутливість до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів штамів *Streptococcus β-haemolyticus*, ізольованих від пацієнтів на гострий тонзилофарингіт / Є. Д. Бурова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С.167-169.

51. Вивчення властивостей мікрофлори опікової поверхні у пацієнтів з опіками / В. І. Нагайчук, О. А. Назарчук, В. Г. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 194-199.

52. Кордон Ю. В. До застосування протимікробних антисептичних препаратів / Ю. В. Кордон, І. Г. Палій // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 103-106.

53. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 92-95.

54. Адресна антибактеріальна терапія гострих деструктивних пневмоній у дітей / Н. В. Давиденко, М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 75-78.

55. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : методичні вказівки / [Некрасова Л. С., Свита В. М., Грушкевич Т. Г., Поліщук О. І. та ін.]. – МВ 9.9.5 – 143 – 2007. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 74 с.

56. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : МВ 9.9.5-143-2007. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 73 с. – (Нак. МОЗ України від 05.04.2007 за № 167. Про затвердження методичних вказівок).

57. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 44-46.

58. Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : РИА «Новая волна» : издатель Умеренков, 2007. – С. 331; 953.

59. Руденко С. С. Ступінь впливу гетероциклічних похідних аміноцукрохінолінію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентності мікроорганізмів [Електронний ресурс] / С. С. Руденко // *Аннали*

Мечниківського Інституту. – 2009. – №1. – С. 53-59. . – Режим доступу до журн. : http://http://http://www.imiamn.org.ua/journal/1_2009/zmist1_2009.htm

60. Палій Г. К. Фармакологічне та мікробіологічне використання декаметоксину для дезінфекції рук / Г. К. Палій, Ю. В. Кордон, І. М. Грабік // Ліки людині : Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів : матеріали XXVI наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 12 бер. 2009. – Харків, 2009. – С. 80-81.

61. Кордон Ю. В. Изучение стабильности и эффективности горостена / Ю. В. Кордон // Вестник РГМУ : V Междунар. Пироговская науч. мед. конф. студентов и молодых учёных. – Москва, 2010. – № 2. – С. 502-503.

62. Стукан О. К. Вивчення чутливості клінічних штамів стафілокока до антисептиків / О. К. Стукан // Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 трав. 2011 р. : тези доп. – Вінниця, 2011. – С. 160-161.

63. Стукан О. К. Антистафілококова активність антисептичних препаратів і її залежність від мікробного навантаження / О. К. Стукан, Ю. В. Кордон // Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2013 р. : тези доп. – Тернопіль, 2013. – С. 65-66.

64. Стукан О. К. Дослідження антистафілококової активності антисептичних препаратів в неблагоприємних умовах оточуючого середовища / О. К. Стукан, Н. В. Задерей, О. І. Жорняк // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, екогігієни та туберкульозу : матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2013 р. : тези доп. – Львів, 2013. – Вип. X. – С. 65-67.

65. Мочитич Д. М. Роль скалінгу та антисептичних засобів в лікуванні катарального гінгівіту / Д. М. Мочитич, М. М. Мочитич // Українські медичні вісті : Науково-практичний часопис, XV конгрес СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чикаго, 16-18 жовт. 2014 р. – Т. 11, № 1-4 (80-83). – С. 342.

66. Мікробіологічне клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, Д. В. Палій [та ін.] // Українські медичні вісті : Науково-практичний часопис,

XV конгрес СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чікаго, 16-18 жовт. 2014 р. – Т. 11, № 1-4 (80-83). – С. 282.

67. Сулим Ю. В. Застосування стоматологічної плівки з декаметоксином для лікування альтеративних уражень слизової оболонки порожнини рота / Ю. В. Сулим, О. А. Петришин // Українські медичні вісті : Науково-практичний часопис, XV конгрес СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чікаго, 16-18 жовт. 2014 р. – Т. 11, № 1-4 (80-83). – С. 348.

68. Дослідження антимікробної активності нового препарату, що містить декаметоксин, та його ефективність на моделі інфекційного колопроктиту / Н. М. Деркач, С. Ю. Штриголь, Н. І. Філімонова [та ін.] // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 лист. 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 36-37.

69. Гончар О. О. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних препаратів / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, В. Г. Палій // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 лист. 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 8-11.

70. Ковальчук В. П. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату декасану в лікуванні гнійно-запальних захворювань / В. П. Ковальчук, Н. М. Деркач, Д. В. Палій // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2. – С. 78-82.

71. Ковальчук В. П. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату «амосепту» у профілактиці госпітальної інфекції / В. П. Ковальчук, В. Г. Палій, Н. М. Шевчук [та ін.] // Журнал Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12., № 4. – С. 19-24.

72. Волянський Ю. Л. Амосепт – лікарський антисептичний препарат широкого спектру дії на мікроорганізми / Ю. Л. Волянський, В. П. Ковальчук, Д. В. Палій // Biomedical and Biosocial anthropology. – 2008 – №11. – С. 6-12.

73. Палий Д. В. Исследование противомикробных свойств декасана / Д. В. Палий // Вестник Российского государственного медицинского университета. – М., 2010. – № 2. – С. 528. – (Спецвып.).
74. Малий В. П. Обґрунтування антиінфекційної терапії сальмонельозу / В. П. Малий, Д. В. Палій, А. Ю. Волянський // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1(59). – С. 41-46.
75. Ефективність антисептичного препарату декасану / В. П. Ковальчук, Н. М. Деркач, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial anthropology. – 2010, № 15. – С. 8-11.
76. Ковальчук В. П. Порівняльна характеристика антисептичної ефективності декасану та фурациліну / В. П. Ковальчук, Д. В. Палій, А. В. Крижанівська // Biomedical and Biosocial anthropology. – 2010, № 15. – С. 8-11.
77. Новий препарат горостен для гігієнічної антисептики рук / І. М. Вовк, В. П. Ковальчук, М. Д. Желіба [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 16-20.
78. Палій Д. В. Вивчення чутливості сальмонел до антибіотиків, антисептиків / Д. В. Палій, А. Ю. Волянський, О. К. Стукан // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 78-81.
79. Малий В.П. Антиінфекційна хіміотерапія сальмонельозу / В.П. Малий, Д. В. Палій, А.Ю. Волянський // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 4 (62). – С. 38-41.
80. Стукан О. К. Протимікробна дія та біологічна активність антисептика декаметоксину і деяких хінолонів / О. К. Стукан, Г. К. Палій, Є. Ф. Макац // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 51-57.
81. Малий В. П. Обґрунтування застосування декасану[®] при сальмонельозній інфекції / В. П. Малий, Д. В. Палій, А. Ю. Волянський // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3 (61). – С. 66-69.
82. Weuffen W. Begriffebestimmung der Antiseptik / W. Weuffen, A. Kramer, D. Groschel. – Berlin, 1981. – Bd 1/1. – S. 7-286.

83. Назарчук О. А. Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, О. К. Стукан // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 125-128.

84. Кордон Ю. В. Вплив лікарських антисептичних препаратів на адгезивну здатність мікроорганізмів / Ю. В. Кордон, Д. В. Палій, Н. М. Шевчук // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – № 2-3 (18-19). – С. 164-167.

85. Назарчук О. А. Дослідження протимікробних властивостей композиції на основі декаметоксину / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Ю. Л. Волянський // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 48-52. – (Серія «Медицина»).

86. Шевчук Н. М. Антимікробна активність сполук нітронів / Н. М. Шевчук, Л. К. Сорокоумова // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 136-139.

87. Коваленко І. М. Дослідження антисептичних властивостей супозиторіїв десептол, гексикон / І. М. Коваленко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 113-117.

88. Палій Г. К. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 52-57.

89. Назарчук О. А. Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Б. М. Береза // Анналі Мечніковського Інституту. – 2014. – № 2. – С. 61-66.

90. Палій Г. К. Порівняльна протимікробна ефективність декаметоксину та нітрофуранів / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук // Український хіміотерапевтичний журнал. – К., 2013. – № 2 (23). – С. 42-48.

91. Назарчук О. А. Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині / О. А. Назарчук // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 23. – С. 29 – 35.
92. Nazarchuk O. Antimicrobial properties of new antiseptic composition / O. Nazarchuk, G. Nazarchuk, D. Paliy // 32nd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. May 6-10, 2014. – Dublin, Ireland. – P. 537.
93. Microbiology study of modern antiseptic remedies / O. Nazarchuk, I. Kovalenko, D. Paliy [et al.] // *Actual problems of microbiology and biotechnology : Abstracts of the International conf. for young scientists, June 1st – 4th, 2015.* – Odesa, 2015. – P. 43.
94. Дослідження місцевого впливу антисептичного медичного текстилю на тканини організму / О. А. Назарчук, С. В. Вернигородський, Д. В. Палій [та ін.] // *Клінічна хірургія*. – 2013. – № 7. – С. 61 – 64.
95. Исследование кинетики антимикробного препарата декаметоксина / А. А. Назарчук, Г. К. Палий, Д. В. Палий [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2014. – Т. 59, № 3-4. – С. 7-9.
96. Сорокоумова Л. К. Вплив антисептичного препарату офтадек на структуру тканин органу зору / Л. К. Сорокоумова, Н. М. Шевчук // *XIII з'їзд Тов. мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жов. 2013 р.* – Ялта, 2013. – С. 330.
97. Сорокоумова Л. К. Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини макроорганізму / Л. К. Сорокоумова, Н. М. Шевчук, Н. В. Задерей // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 40-43.
98. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol / S. Schwarz, C. Kehrenberg, B. Doublet [et al.] // *FEMS Microbiol.* – 2004. – Rev. 28. – P. 519-542.
99. Halder I. Synthesis and antibacterial properties of novel hydrolysable cationic amphiphiles. Incorporation of multiple head groups leads to impressive

antibacterial activity / I. Haldar, P. Kondaiah, S. Bhattacharya // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48 (11). – P. 3823-3831.

100. Poole K. Resistance to β -lactam antibiotics / K. Poole // Cell. Mol. Life Sci. – 2004. – Vol. 61. – P. 2200-2223.

101. A bacterial acetyltransferase capable of regioselective N-acetylation of antibiotics and histones / M. W. Vetting, S. Magnet, E. Neives [et al.] // Chem.Biol. – 2004. – Vol. 11. – P. 565-573.

102. Resistance genotypes among macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in Canada between 1997 and 2003 / A. K. Wierzbowski, D. Swedlo, K. Nichol [et al.] // 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : Abstracts. – Washigton, 2004. – Abstract C2. – 821.

103. Палій В. Г. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудників запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, О. О. Гончар // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – №22. – С. 44-47.

104. Палій В. Г. Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, О. О. Гончар // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 57-60.

105. Birosova L. Development of triclosan and antibiotic resistance in *Salmonella enteric serovar typhimurium* / L. Birosova, M. Mikulasova // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58. – P. 436-441.

106. Shimizu M. In vitro antiseptic susceptibility of clinical strains isolated from nosocomial infections / M. Shimizu, K. Okuzumi, S. Kimura // Dermatology. – 2002. – Vol. 204. – P. 21-27.

107. Paulson D. S. Efficacy evaluation of a chlorhexidine gluconate as a fullbody shower wash / D. S. Paulson // Amer. J. Infect. Contr. – 1993. – Vol. 21, № 4. – P. 205-209.

108. Riso A. Chlorhexidine gluconate 0,12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic

antibiotic use patients undergoing heart surgery / A. Riso, J. Ladovski, T. Dillon // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 1556-1561.

109. Stickler D. I. Chlorhexidine resistance in *Proteus mirabilis* / D. I. Stickler // J. Clin. Path. – 1974. – Vol. 27. – P. 284-287.

110. Seaman P. Susceptibility of capsular *Staphylococcus aureus* strain to some antibiotics, triclosan and cationic biocides / P. Seaman, M. Dag, A. D. Russel // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – Vol. 54 (3). – P. 696-698.

111. Mc Murry L. M. Overexpression of *marA* *soxA* or *acr* AB products resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *E. coli* / L. M. Mc Murry, M. Oethinger, S. B. Levy // FEMS Microbiol. Lett. – 1998. – Vol. 166. – P. 305-309.

112. European Pharmacopoeia. – Strasbourg : Council of Europe, 1996.

113. Kampf G. Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / G. Kampf, R. Iarosh, H. Rüden // J. Hosp. Infect. – 1998. – Vol. 38. – P. 297-303.

114. Russell A. D. Antibacterial activity of chlorhexidine / A. D. Russell, M. I. Day // J. Hosp. Infect. – 1993. – Vol. 25. – P. 229-238.

115. Мірамістин (Myramistinum) / Реєстраційний номер 91.146.2. – М., 2000.

116. Завалий М. А. Применение мирамистина для лечения больных синуситами / М. А. Завалий, А. Г. Балабанцев, В. В. Свистов // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 6.

117. Завалий М. А. Влияние мирамистина на мукоцилиарный транспорт у больных синуситами / М. А. Завалий, А. Г. Балабанцев, А. П. Рудько // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 7.

118. Рыбалка А. Н. Применение препарата мирамистин в комплексном лечении вульвовагинитов у детей и подростков / А. Н. Рыбалка, В. Н. Перевозова // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 8.

119. Лечение и профилактика осложнений герпетической инфекции с помощью различных лекарственных форм мирамистина / Т. Б. Семенова, Ю. С. Кривошеин, Э. Б. Немтинова [и др.] // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 9.

120. Рудько А. П. Разработка и применение новых лекарственных форм мирамистина / А. П. Рудько, Ю. С. Кривошеин // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 10.

121. Изучение эффективности мирамистина в лечении хронических воспалительных заболеваний толстой кишки / С. Н. Крутиков, В. Н. Куница, В. А. Матохин [и др.] // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 11.

122. Иванова Н. В. Мирамистиновые глазные капли в лечении больных хроническими конъюнктивитами / Н. В. Иванова, Н. Ф. Боброва, Ю. С. Кривошеин // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 12.

123. Иванова Н.В. Применение мирамистина для коррекции местного фибринолитического потенциала у больных хроническими конъюнктивитами / Н.В. Иванова, Н.Ф. Боброва, А.П. Рудько // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый

отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 13.

124. Павлова Н. В., Рудько А. П. Сочетанное действие антибиотиков и мирамистина на стафилококки / Н. В. Павлова, А. П. Рудько // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 14.

125. Результаты комплексного лечения офтальмохламидиозов с применением препарата мирамистина / З. Н. Нехороших, Г. Е. Венгер, М. В. Маликова [и др.] // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 15.

126. Применение мирамистина в комплексном этиопатогенетическом лечении урогенитального хламидиоза / З. Н. Нехороших, М. В. Маликова, Ю. С. Кривошеин [и др.] // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 16.

127. Кривошеин Ю. С. Мирамистин – антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами / Ю. С. Кривошеин, А. П. Рудько, В. В. Свистов // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 17.

128. Криворутченко Ю. Л. Изучение противовирусного действия антисептика мирамистина / Ю. Л. Криворутченко, И. Б. Андроновская, Ю. С. Кривошеин // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 18.

129. Смирнов С. В. Результаты лечения ожоговых ран с использованием отечественного антисептика мирамистина / С. В. Смирнов,

Л. П. Логинов // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 19.

130. Кривошеин Ю. С. Программа «Мирамистин. Профилактика ВИЧ/ИППП» / Ю. С. Кривошеин, А. С. Безручко // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 20.

131. Гришин М. Н. Мирамистин в комплексной терапии неспецифических эндобронхитов / М. Н. Гришин, Т. И. Сухина, Ю. С. Кривошеин // Человек и лекарство : VII Российский национальный конгресс : Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апр. 2000 г. – М., 2000. – С. 21.

132. Fedchuk A. S. Anti-influenza and antiherpetic activity of decamethoxin / A. S. Fedchuk, V. P. Lozitsky, T. L. Gridina [et al.] // Antiviral Research. – 2003. – Vol. 57, № 3. – P. A82.

133. Циганенко А. Я. Вплив цефалоспоринів й фторхінолонів на формування біоплівки етіологічних чинників гострих деструктивних пневмоній у дітей / А. Я. Циганенко, М. М. Мішина, Ю. В. Пащенко // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 1 (39). – С. 61-64.

134. Ковальчук В. П. Результаты порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 92-95.

135. Трофіменко Ю. Ю. Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій та інших збудників ВАП до антибіотиків та антисептиків / Ю. Ю. Трофіменко, І. Г. Палій // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 107-109.

136. Мікробіологічне обґрунтування ефективності декасану у пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота / В. В.

Сухляк, Д. В. Палій, Г. М. Побережна [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 95-98.

137. Палій Г. К. Дослідження властивостей мікрофлори, виділеної у хворих стоматитами / Г. К. Палій, В. В. Сухляк // Довкілля здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27 – 28 квіт. 2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 66–67.

138. Сухляк В. В. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами / В. В. Сухляк, О. О. Гончар // Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу : матеріали наук.-практ. конф. – Львів, 2013. – С. 63 – 65.

139. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 44-47.

140. Береза Б. М. Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту / Б. М. Береза, О. А. Назарчук, Л. І. Чепель // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 169-172.

141. Гигиена рук в здравоохранении [пер. с нем.; производственное издание / под ред. Г. Кампфа]. – К. : Здоров'я, 2005. – 304 с.

142. Горостен / Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України ; Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 ; Термін дії посвідчення з 19.05.2014 р. по 19.05.2019 р. ; Наказ МОЗ України від 19.05.2014, № 340.

143. Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : РИА «Новая волна» : издатель Умеренков, 2007. – 1206 с. : ил.

144. Присяжна С. В. Комбіноване лікування бактеріальної виразки рогівки з використанням консервованої в декаметоксині амніотичної оболонки (експериментальне дослідження) / С. В. Присяжна // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 2. – С.55-57.

145. Антисептичні розчини на основі декаметоксину в порівнянні з повідон-йодом для профілактики обробки шкіри при догляді за венозними катетерами / В.М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко, О. П. Кондратюк [та ін.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3 (27). – С. 56-59.

146. Засіб для надання поверхні виробів медичного призначення антимікробних властивостей / В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко, В. П. Бобрук [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 221-223.

147. Римша О. В. Чутливість мікрофлори, ізольованої в пацієнтів до антибіотиків та антисептиків / О. В. Римша, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 38-41.

148. Римша О. В. Чутливість до антисептиків мікрофлори, виділеної у хворих урологічного профілю / О. В. Римша // Ліки України плюс. – 2012. – № 1-2 (9-10). – С. 58-59.

149. Палій В. Г. Протимікробна активність антисептиків декасану та фурациліну у пацієнтів з урологічною інфекцією / В. Г. Палій, В. П. Ковальчук, О. В. Римша // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 41-44.

150. Римша О. В. Протимікробна активність сучасних антисептичних препаратів / О. В. Римша, В. В. Сухляк // зб. наук. статей за матеріалами III міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 квіт. 2012 р. – Вінниця, 2012. – С. 145-146.

151. Римша О. В. Протимікробна дія декасану на умовно-патогенні мікроорганізми, що колонізують простату та ложе видаленої аденоми / О. В. Римша // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю студентів та молодих вчених, 18-20 квіт. 2012 р. – Ужгород, 2012. – С. 101-102.

152. Римша О. В. Вивчення чутливості уропатогенів до антисептиків / О. В. Римша / Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27-29 квіт. 2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 73-75.

153. Ковальчук В. П. Чутливість збудників гнійно-септичних ускладнень до антибіотиків та антисептиків / В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко // Актуальні питання хірургії : матеріали наук.-практ. конф. присвяченої 75-річчю від Дня народження Заслуженого лікаря України, проф. Ф. Г. Кулачека, 21 черв. 2013 р. – 2013. – С. 84-85.

154. Ковальчук В. П. Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій до антибіотиків та антисептиків / В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 260.

155. Панчук С. І. Чутливість збудників запальних ускладнень бронхіальної астми до декасану та фурациліну / С. І. Панчук, Ю. Ю. Трофіменко // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 312.

156. Анализ чувствительности клинических штаммов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий [и др.] // Педиатр. – Т. 4, № 4. – 2013. – С. 23-27.

157. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар [та ін.] // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 286-289.

158. Антимикробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, О. А. Назарчук, Д.В. Палий [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 3-4. – С. 14 – 18.

159. Формування резистентності *S. aureus* до декаметоксину, дезмістину, декасану, хлоргексидину / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук [та ін.] // IV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 17–18 трав. 2013 р. : тези доп. – Вінниця, 2013. – С. 75.

160. Nazarchuk O. Approaches to the choice of effective antibacterial prevention of postoperative infection in children with penetrating injuries of the eye ball / O. Nazarchuk, G. Nazarchuk, D. Paliy // 31st Annual Meeting of the

European Society for Pediatric Infectious Diseases, May 28 – June 1, 2013. – Milan, Italy, 2013. – P. 888. – Режим доступу до журн. : www.kenes.com/ESPID20113.

161. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко, В. М. Кондратюк // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 92-95.

162. Палій І. Г. Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій та інших збудників ВАП до антибіотиків та антисептиків / І. Г. Палій, Ю. Ю. Трофіменко // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 107-109.

163. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 44-47.

164. Мікробіологічне, клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, Д. В. Палій [та ін.] // XV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 16-18 жов. 2014 р. : матеріали конф. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2014. – С. 282.

165. Береза Б. М. Протимікробна ефективність антисептиків у місцевому лікуванні захворювань порожнини рота / Б. М. Береза, П. О. Кравчук, В. М. Буркот // *Довкілля і здоров'я : Всеукр. наук.-прак. конф.*, 25 квіт. 2014 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2014. – С. 79-80.

166. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. О. Гончар, Н. В. Задерей, Б. М. Береза [та ін.] // *Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : щорічна 11 наук.-практ. конф.*, 15-16 трав. 2014 р. : матеріали конф. – Львів, 2014. – В. 11. – С. 81-83.

167. Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinolone / G. Paliy, O. Nazarchuk, D. Paliy [et al.] // Journal of Health Sciences.– 2014. – Vol. 4, № 16. – P. 53-62.

168. Nazarchuk O. Antimicrobial properties of new antiseptic composition / O. Nazarchuk, G. Nazarchuk, D. Paliy // 32nd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, May 6-10, 2014. – Dublin, Ireland, 2014. – P. 537. – Режим доступу до журн. : <http://espid.kenes.com/scientific-information/espid-abstracts>.

169. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, О. О. Гончар [та ін.] // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8-11.

170. Назарчук О. А. Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині / О. А. Назарчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 23. – С. 29 – 35.

171. Дослідження антимікробних властивостей порошкових композицій. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова / О. А. Назарчук, С. І. Чорнокнижний, І. Г. Палій [та ін.] // – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 453-456.

172. Назарчук О. А. Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту / О. А. Назарчук, Б. М. Береза, Л. І. Чепель // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 169-172.

173. Мікробіологічне дослідження властивостей порошкової композиції асперсепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 38 – 42.

174. Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. Г. Палій [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2014. – № 3 (71). – С. 114 – 118.

175. Дослідження протимікробних властивостей антимікробного засобу з декаметоксин / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 146 – 148.

176. Назарчук О. А. Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Б. М. Береза // Аналіз Мечніковського Інституту. – 2014. – № 4. – С. 61 – 66.

177. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Б. М. Береза [та ін.] // Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в ХХІ столітті : матеріали міжнар. наук. конф., 10 – 11 квіт. 2014 р. : тези доп. – Київ, 2014. – С. 73.

178. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 52-57.

179. Назарчук О. А. Ефективність сучасних антисептиків у профілактиці та лікуванні гнійних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом / О. А. Назарчук, В. Г. Палій // Цукровий діабет та його ускладнення : матеріали ІІІ наук.-практ. конф., 28 бер. 2014 р. : тези доп. – Вінниця, 2014. – С. 54 – 58.

180. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, І. В. Коваленко, Н. В. Задерей [та ін.] // Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти : ІV наук.-практ. конф., 4 груд. 2015 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2015. – С. 48-49.

181. Антимікробні властивості генериків декаметоксину® / О. А. Назарчук, О.О. Гончар, Д. В. Палій [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – Т. 17, № 4. – 2015. – С. 43 – 46.

182. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / О. А. Назарчук, О. О. Гончар, Д. В. Палій [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (54). – С. 109 – 112.

183. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. В. Бобир [та ін.] // Мікробіологія і біотехнологія. – 2015. – № 4 (32). – С. 67 – 74.

184. Antibioticresistance of dominant opportunistic agents, causing nosocomial infection in children with burns / O. Nazarchuk, V. Nahaichuk, V. Paliy [et al.] // 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, May 12-18, 2015 : thesis. – Leipzig, Germany, 2015. – Abstract. – P. 0228.

185. Nazarchuk O. S.aureus, E.coli, P.aeruginosa strains' sensitivity to suture materials, impregnated with antimicrobial composition / O. Nazarchuk, G. Nazarchuk // Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE), 6-9 June 2015. –

Abstract. – Vienna, Austria, 2015. – P. 140-141.

186. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4. – Т. 2 (125). – С. 282-285.

187. Назарчук О. А. Антисептики – вектор розвитку [Електронний ресурс] / О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук // XXIII з'їзд хірургів України : зб. наук. робіт. – Київ, Клін. хірургія, 2015. – С. 246 – 247. – Режим доступу до журн. : <http://www.mif-ua.com/archive/gazeta-novosti-meditsinyi-i-farmatsii/numbers/2015>.

188. Аналітичне прогнозування чутливості стафілококу до фторхінолонів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3 (51). – С. 104 – 107.

189. Назарчук О. А. Оцінка ефективності застосування декасану, декаметоксину та його композиції у пацієнтів з важкою термічною травмою

[Електронний ресурс] / О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук. // Аналіз Мечниківського інституту. – 2015. – № 2. – С. 184 – 190. – Режим доступу до журн. : www.imiamn.org.ua/journal.html.

190. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Osadchuk [et al.] // Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). – 2015. – Vol. 5, № 7. – P. 26 – 33. – Режим доступу до журн. : <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>.

191. Microbiology study of modern antiseptic remedies / O. Nazarchuk, I. Kovalenko, D. Paliy [et al.] // Actual problems of microbiology and biotechnology : Abstracts of the International conference for young scientists, June 1st – 4th, 2015. – Odesa, 2015. – P. 43.

192. Дослідження антимікробних властивостей генеричного антисептичного засобу декаметоксину / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар [та ін.] // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : зб. наук. праць щорічної 12-ої наук.-практ. конф. з міжнар. участю приуроченої до Дня науки, 75-річчя інституту, 105 річчя Г. С. Мосінга, 21-22 трав. 2015 р. – Вип. 12. – Львів, 2015. – С. 115-117.

193. Microbiological aspects of the effectiveness of antimicrobial drugs / O. Nazarchuk, V. Nahaichuk, V. Paliy [et al.] // Journal of education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). – 2015. – Vol. 5, № 5. – P. 19 – 28.

194. Дослідження властивостей антимікробних супозиторіїв з декаметоксином / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, І. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями : наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяченій 170-й річниці з дня народження І.І. Мечникова : тези доп. – Харків, 2015. – С. 47.

195. Назарчук О. А. Вивчення профілактичних та лікувальних властивостей сучасних антисептиків / О. А. Назарчук // Матеріали VI міжнар. наук.-практ. Конф. молодих вчених, 15 трав. 2015 р. : тези доп. – Вінниця, 2015. – С. 41-42.

196. Назарчук О. А. Активність сучасних антисептиків щодо збудників госпітальної інфекції у хворих з критичними станами / О. А. Назарчук // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 23 квіт. 2015 р. : тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 127-129.

197. Дослідження антимікробних, біологічних властивостей антисептиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, І. В. Коваленко [та ін.] // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 23 квіт. 2015 р. : тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 129 – 130.

198. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 23 квіт. 2015 р.: тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 58-59.

199. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. М. Коваленко, О. В. Яцула // Перший крок в науку – 2016 : матеріали XIII міжнар. наук. конф., 7-8 квітня 2016 р. – Вінниця, 2016. – С. 4-5.

200. Назарчук О. А. Антисептики: сучасна стратегія боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень / О. А. Назарчук // Клінічна хірургія. – 2016. – № 9. – С. 59-61.

201. Аналітичне прогнозування чутливості до аміноглікозидів *Pseudomonas aeruginosa* / О. А. Назарчук, Д.В. Палій, В.І. Нагайчук [та ін.] // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 222-224.

202. Біологічна характеристика антимікробного засобу для ерадикації *Helicobacter pylori* / О. А. Назарчук, А. О. Новицький, В.В. Власенко [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology – 2016. – № 27. – С. 147 – 149.

203. Назарчук О. А. Характеристика чутливості збудників гнійно-запальних ускладнень до протимікробних препаратів / О. А. Назарчук, І. М. Коваленко, І. М. Вовк. // Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої щорічним “Читанням” пам’яті акад. Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ “Інститут

епідеміології та інфекційних хворобі м. Л. В, Громашевського НАМН України”, 12-13 жовт. 2016 р. : тези доп. – Київ, 2016. – С. 54 – 55.

204. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2. – Т. 3 (130). – С. 220-225.

205. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків, антисептиків збудників гнійно-запальних захворювань / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, М. І. Гуменюк [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology – 2016. – № 26. – С. 29-33.

206. Nazarchuk O. Microbiological aspects of sensitivity to antimicrobials in *Staphylococcus aureus* clinical strains / O. Nazarchuk // Molecular microbiology and biotechnology : International scientific conference, June 21st-23rd 2016. – Abstracts. – Odessa, Ukraine, 2016. – P. 27.

207. Ефективність антибактеріальної дії антибіотиків, антисептика декаметоксину та псевдомонадного бактеріофагу на клінічні штами *Pseudomonas aeruginosa* / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, І. М. Вовк [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20, №1. – Ч. 1. – С. 16 – 21.

208. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину® / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 36-44.

209. Назарчук О. А. Мікробіологічна оцінка ефективності антисептичних лікарських засобів у хворих з важкими опіками / О. А. Назарчук // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 23 квіт. 2015 р.: тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 120 – 122.

210. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин® / О. А. Назарчук, О. О. Гончар, Д. В. Палій [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 1 (42). – С. 74-77.

211. Назарчук О. А. Чутливість до декасану, горостену мікроорганізмів періімплантатної ділянки в пацієнтів з інфекційними запальними ускладненнями / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Інновації в медицині: досягнення молодих вчених : матеріали 40-ї ювілейної наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяченої до Дня науки, 18 трав. 2017 р. – К., 2017. – С. 116-117.

212. Назарчук О. А. Обґрунтування застосування декаметоксину в боротьбі з резистентністю до антибіотиків / О. А. Назарчук // Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація) : матеріали наук.-практ. конф., 18-19 трав. 2017 р. – Х. : ФОП Бребін О. В., 2017. – С. 35-36.

213. Назарчук О. А. Обґрунтування подолання антибіотикорезистенті у клінічних штамів *Acinetobacter baumannii* з використанням декаметоксину® / Назарчук О. А. // Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація) : матеріали наук.-практ. конф., 18-19 трав. 2017 р. – Х. : ФОП Бребін О. В., 2017. – С. 22-29.

214. Nazarchuk O. A. Substantiation of decamethoxinum usage in the struggle against antibiotic resistance / O. A. Nazarchuk // Annals of Mechnikov's Institute. – 2017. – № 2. – P. 76-77.

215. Дослідження властивостей лікарського протимікробного препарату паммосепту / О. А. Назарчук, О. В. Яцула, Д. В. Палій [та ін.] // Інновації в медицині: досягнення молодих вчених : матеріали 40-ї ювілейної наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяченої до Дня науки, 18 трав. 2017 р. – К., 2017. – С. 64-65.

216. Microbiological substantiation of the effectiveness of combined topical therapy of *Pseudomonas* infection / H. K. Palii, O. A. Nazarchuk, I. M. Vovk [et al.] // Annals of Mechnikov's Institute. – 2017. – № 2. – P. 74.

217. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Д. В. Палій [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 1 (81). – С. 100-105.

218. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту® / О. А. Назарчук, О. В. Яцула, Д. В. Палій [та ін.] // «Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених». Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки 18 травня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 64-65.

219. Назарчук О. А. Мікробіологічні аспекти використання антимікробних засобів для профілактики інфекційних ускладнень / О. А. Назарчук // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, 27-28 квіт. 2017 р. : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2017. – С. 122-123.

220. Назарчук О. А., Фаустова М. О. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Biomedical and Biosocial Anthropology.– 2017. – № 28. – С. 63-66.

221. Nazarchuk O. A. Research in sensitivity to antibiotics antiseptics in *Pseudomonas aeruginosa* / O. A. Nazarchuk, D. V. Palii, N. I. Osadchuk // International Journal of Medicine and Medical Research. – 2017. – Vol. 3, Iss 1. – P. 63-68.

222. Nazarchuk O. A. Substantiation of overcoming of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical strains by usage of decamethoxinum / O. A. Nazarchuk, D. V. Palii // Annals of Mechnikov's Institute. – 2017. – № 2. – P. 28-33.

223. Назарчук О. А. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17. – Вип. 2 (58). – С. 58-60.

224. Палій Г. К. Протимікробна активність декасану® та горостену® щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із запальними

захворюваннями слизової порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : у 2-х т. : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. – Х. : НФаУ, 2017. – Т. 1. – С. 255-256.

225. Сучасні аспекти застосування антисептиків для профілактики, лікування запальних захворювань порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова [та ін.] // Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : у 2-х т. : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 бер. 2017 р. – Х. : НФАУ, 2017. – Т. 1. – 344 с. – (Серія «Наука»). – С. 222-231.

226. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln / G. Domagk // Dtsch. med. Wschr. – 1935. – 61 : 829-832.

227. 1: 6 Di-4'-Chlorophenyl-diguanidohexan ("Hibitane"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency / G.E. Davies, I. Francis, A.R. Martin, F.L. Rose, G. Swain // Br. J. Pharmacol. – 1954. – 9 : 192-196.

228. Hugo W.B. Mode of action of the antibacterial compound dequalinium acetate / W.B. Hugo, M. Frier // Appl. Microbiol. – 1969. – 17 : 118-127.

229. Lowbury E.J.L. Preoperative disinfection of surgeon's hands: use of alcoholic solutions and effects of gloves on skin flora / E.J.L. Lowbury, H.A. Lilly, G.A.J. Ayliffe // Brit. Med. J. – 1974. – 2 : 369-372.

230. Vischer W.A. Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad spectrum antimicrobial agent / W.A. Vischer, J. Regos // Zbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. – 1974. – 226 : 376-389.

231. Furuhashi M. Effect of pre-operative hand scrubbing and influence of pinholes appearing in surgical rubber gloves during operation / M. Furuhashi, T. Miyamae // Bull Tokyo med & dental Univ. – 1979. – 26 : 73-80.

232. Broxton P. A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards Escherichia coli ATCC 8739 / P. Broxton, P.M. Woodcock, P. Gilbert // J. Appl. Bacteriol. – 1983. – 54 : 345-353.

233. Rotter M. Händedesinfektion / M. Rotter // Horn H, Privora J und Weuffen W (Hrsg) Handbuch der Desinfektion und Sterilisation, Band V. VEB Verlag Volk und Gesundheit. – 1984. – S. 62-143.

234. Yamamoto T. Antiseptic and antibiotic resistance plasmid in *Staphylococcus aureus* that possesses ability to confer Chlorhexidine and acrinol resistance / T. Yamamoto, Y. Tamura, T. Yokota // Antimicrob. Agents Chemother. – 1988. – 32 : 932-935.

235. Bendig J.W.A. Surgical hand disinfection : Comparison of 4 % chlorhexidine detergent solution and 2 % triclosan detergent solution / J.W.A. Bendig // J. Hosp. Infect. – 1990. – 15 : 143-148.

236. Alcohols for surgical scrubbing? / E.L. Larson, A.M. Butz, D.L. Gullette [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1990. – 11 : 139-143.

237. Rotter M.L. Effect of sequential use of "Hibiscrub" and "Hibisol" vs liquid soap and "Hibisol" / M.L. Rotter, W. Koller // J. Hosp. Infect. – 1990. – 16 : 161-166.

238. Kanazawa A. A novel approach to mode of action of cationic biocides: morphological effect on antibacterial activity / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // J. Appl. Bacteriol. – 1995. – 78 : 55-60.

239. Pereira L.J. An evaluation of five protocols for surgical handwashing in relation to skin conditions and microbial counts / L.J. Pereira, G.M. Lee, K.J. Wade // J. Hosp. Infect. – 1997. – 36 : 49-65.

240. Center for Disease Control : Methods of prevention of nosocomial infections. National nosocomial infections study report, annual summary. – 1975. – Atlanta, 1977. – 15-17.

241. Kampf Q. Limited effectiveness of Chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / Q. Kampf, R. Jarosch, H. Rüden // J. Hosp. Infect. – 1998. – 38 : 297-303.

242. Tierno P.M. Efficacy of triclosan / P.M. Tierno // Am. J. Infect. Control. – 1999. – 27 : 71-72.

243. Hoang T.T. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (fabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis / T.T. Hoang, H.P. Schweizer // J. Bacteriol. – 1999. – 181 : 5489-5497.
244. Bamber A.I. An assessment of triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* / A.I. Bamber, T.J. Neal // J. Hosp. Infect. – 1999. – 41 : 107-109.
245. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis / R.J. Heath, J.R. Rubins, D.R. Holland [et al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – 274 : 11110-11114.
246. Rotter M.L. Hand washing and hand disinfection / M.L. Rotter // Mayhail CG (ed) Hospital Epidemiology and Infection Control, 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – S. 1339-1355.
247. Rotter M. Ignaz Philipp Semmelweis. Vater der geburtshilflichen Infektionsprävention / M. Rotter // Der Gynäkologe. – 1999. – 32 : 496-500.
248. Kampf G. Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro / G. Kampf, M. Höfer, C. Wendt // J. Hosp. Infect. – 1999. – 42 : 143-150.
249. Inhibition of the *Staphylococcus aureus* NADPH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase by triclosan and hexachlorophene / R.J. Heath, J. Li, G.E. Roland [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – 275 : 4654-4659.
250. Boyce J.M. Scientific basis for handwashing with alcohol and other waterless antiseptic agents / J.M. Boyce // Rutala WA (ed) Disinfection, Sterilization, and Antisepsis. – 2001. – Assoc. Professionals Infect. Control Epidemiol., Inc (APIC) Washington. – S. 140-150.
251. Development of resistance to Chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a „residual” concentration / L. Thomas, J.Y. Maillard, R.J. Lambert [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2000. – 46 : 297-303.

252. Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterillium® Gel / G. Kampf, M. Rudolf, J-C. Labadie [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2002. – 52 : 141-147.

253. Dykstra M.J. Biological electron microscopy: theory, techniques and troubleshooting / M.J. Dykstra, L.E. Reuss // Springer US. – 2003. – 2nd ed. – 535 p.

254. Sarkisova D. S. Microscopy Technique : Guideline for doctors and laboratory assistants / D. S. Sarkisova, Yu. L. Petrova. – M. : Medicina, 1996. – 544. Russian (Саркисова Д. С. Микроскопическая техника : руководство для врачей и лаборантов / Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.).

255. YunkeroV V. I. Mathematical and statistical data processing of medical researches / YunkeroV V. I., Grigorjev S. G., Rezvantsev M. V. – SPb. : VMeedA, 2011. – 318 p. Russian (Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. – СПб. : ВМеедА, 2011. – 318 с.).

256. Glanz S. Medico-biological statistics / Glanz S. – M. : Practice, 1999. – 459.

257. Garba, YH Lusa, E Bawa, MB Tijjani, MS Aliyu, UU Zango, MIO Raji. Antibiotics Susceptibility Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Wounds in Patients Attending Ahmadu Bello University Teaching Hospital // Nigerian Journal of Basic and Applied Science. – 2012. – № 20 (1). – P. 32-34.

258. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing / R. Leclercq, R. Canton, D. F. J. Brown [et al.] // Clinical Microbiology Infection. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 141-160.

259. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – СПб. : ВМА, 2011. – 318 с.

260. Потемкин В. Г. Система инженерных и научных расчетов MATLAB 5.x. : [в 2-х т.] / Валерий Георгиевич Потемкин. – М. : ДИАЛОГ-МИФИ, 1999. – Т. 2. – 304 с.

261. Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату «Декаметоксин[®]» / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 36-44.

262. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / D. V. Paliy, B. M. Bereza, O. O. Gonchar [et al.] // Microbiology and immunology – The Development Outlook in The 21st Century. – Kyiv, 2016. – Abstracts Book. – P. 88.

263. Протимікробні фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. В. Павлюк [та ін.] // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 80-річчю від дня народження І. Й. Сидорчука, 29 січ. 2018 р. – Чернівці, 2018. – С. 130-131.

264. Назарчук О. А. Етіологічна структура, властивості збудників інфекційних ускладнень / О. А. Назарчук, О. В. Яцула, Н. І. Осадчук // Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення : зб. Всеукр. наук.-практ. конф. – Вінниця, 2016. – С. 18-21.

265. Paliy D. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / D. Paliy, A. Dudar, I. Kovalenko // Molecular microbiology and biotechnology. International scientific conference, June 21st-23rd 2016. – Odessa, 2016. – P. 34.

266. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин[®] / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – Харків : НФаУ, 2016. – № 1 (42). – С. 74-77.

267. Римша О. В., Гончар О. О. Ефективність декасану у комплексному лікуванні хворих із запаленням хронічного циститу / О. В. Римша, О. О. Гончар // *Biosocial and Biomedical Anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 140-143.

268. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. В. Яцула [та ін.] // Перелік науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – Київ, 2016. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184.

269. Яцула О. В. Мікробіологічне дослідження знезаражуючих властивостей лікарських антисептичних засобів / О. В. Яцула // *Перший крок в науку – 2017 : матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених*, 26-28 квіт. 2017 р. – Вінниця, 2017. – С. 105.

270. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами / А. О. Дудар, О. В. Яцула, Н. В. Задерей [та ін.] // *Матеріали Першої міжнар. наук.-практ. конф.*, 30-31 бер. 2017 р. – Харків, 2017. – С. 106-107.

271. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, О. В. Яцула, А. О. Дудар [та ін.] // *Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф.*, 27-28 квіт. 2017 р. – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2017. – С. 200-201.

272. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту® / О. В. Яцула, Д. В. Палій, О. А. Назарчук [та ін.] // *Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 18 трав. 2017 р. – Київ, 2017. – С. 64-65.

273. Paliy D. V. The influence of pammosept on a course of the anaphylactic shock / D. V. Paliy, O. V. Yatsula // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2017. – № 2. – P. 76.

274. Палій Г. К. Вплив паммосепту[®] на перебіг анафілактичного шоку / Г. К. Палій, О. В. Яцула, Д. В. Палій // Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація) : матеріали наук.-практ. конф., 18 трав. 2017 р. – Харків, 2017. – С. 34.

275. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, О. В. Яцула [та ін.] // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф. Медичного інституту Сумського державного університету, 16-17 лист. 2017 р. – Суми, 2017. – С. 14.

276. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. В. Яцула [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4. – Т. 2 (125). – С. 220-225.

277. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / D. Paliy, O. Yatsula, N. Zaderey [et al.] // Molecular Microbiology and Biotechnology : International scientific conference. – Odessa, 2016. – P. 34.

278. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4. – Т. 2 (125). – С. 282-286.

279. Аналітичне прогнозування чутливості штамів *P. aeruginosa*, виділених від опікових хворих до бета-лактамних антибіотиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. І. Нагайчук [та ін.] // Biosocial and Biomedical Anthropology, 2015. – № 25. – С. 26-30.

280. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізд хворих гінгівітом / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Б. М. Береза [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 370-375.

281. Палій Г. К. Мікробіологічне обґрунтування ефективності антисептиків в боротьбі з госпітальною інфекцією / Г. К. Палій, О. В. Яцула //

Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 30-річчю Чорнобильської катастрофи, 22-23 квіт. 2016 р. – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2016. – С. 145-147.

282. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Береза Б. М., Коваленко І. В., Яцула О. В. // Перший крок в науку 2016 : матеріали XIII міжнар. конф. студентів та молодих вчених, 7-8 квіт. 2016 р. – Вінниця, 2016. – С. 4-5.

283. Палій В. Г. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти : матеріали міжнар. наук. конф. – Вінниця, 2015. – С. 48-49.

284. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / В. Г. Палій, А. О. Дудар, С. В. Павлюк [та ін.] // Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист : матеріали наук.-практ. конф., 12-13 жовт. 2016 р. – К., 2016. – С. 89-90.

285. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (54). – С. 109-111.

286. Вивчення дії антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій / Д. В. Палій, О. В. Яцула, А. О. Дудар [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2. – Т. 3. – С. 174-177.

287. Мікробіологічна, електронномікроскопічна оцінка дії декасану[®], горостену[®] на бактерії / В. В. Бобир, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Acta medica Leopoliensia. Львівський медичний часопис. – Львів, 2017. – Т. XXIII, № 1-2. – С. 24-31.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А1

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
м. Київ

**РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

№UA/12180/01/01

Рішення про державну *перереєстрацію* лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 № 341.

Згідно зі статтею 9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376 "Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)"

лікарський засіб

**ДЕКАМЕТОКСИН,
порошок (субстанція)**

перереєстрований в Україні безстроково.

Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Зобов'язання при видачі реєстраційного посвідчення відсутні. Періодичність подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки відповідно до Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за №73/13340, становить: -

Заявник та його місцезнаходження
ТОВ "Юрія-Фарм"
Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Реєстраційне посвідчення оформлене 31.03.2017.

РП 021133

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

м. Київ

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

№UA/5364/01/01

Рішення про державну *перереєстрацію* лікарського засобу затверджене
наказом МОЗ України від 22.12.2016 № 1391.

Згідно зі статтею 9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою
Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376 "Про
затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських
засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)"

лікарський засіб

ДЕКАСАН®,

розчин, 0,2 мг/мл

перереєстрований в Україні безстроково.Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Зобов'язання при видачі реєстраційного посвідчення відсутні.

Періодичність подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки відповідно до
Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених
до медичного застосування, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2006 року
№898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за
№73/13340, становить: відповідно до періодичності складання регулярно
оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного
застосування, на центральному рівні.

Заявник та його місцезнаходження

ТОВ "Юрія-Фарм"

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Реєстраційне посвідчення оформлено 20.12.2016.

РП 020209

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
м. Київ

**РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

№UA/2048/01/01

Рішення про державну *перереєстрацію* лікарського засобу
затверджене наказом МОЗ України від 19.05.2014 № 340

Згідно зі ст.9 Закону України "Про лікарські засоби" та
постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 "Про
затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації)
лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію
(перереєстрацію)" лікарський засіб

ГОРОСТЕН®,

розчин для зовнішнього застосування, 0,25 мг/мл

перереєстрований в Україні терміном на 5 років

Заявник:

ТОВ "Юрія-Фарм"

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 19.05.2019

Реєстраційне посвідчення оформлене 20.05.2014

РП 013324

024762

ДОДАТОК А4

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини 2015. – В. 4. – Т. 2 (125). – С. 282-286.
2. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Світ медицини та біології. 2015, № 4 (54). – С. 109-111.
3. Аналітичне прогнозування чутливості штамів *P. aeruginosa*, виділених від опікових хворих до бета-лактамних антибіотиків / Палій Г. К., Нагайчук В. І., Яцула О. В. // Biomedical and Biosocial Anthropology, 2015. – № 25. – С. 26-30.
4. Вивчення дії антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій / Палій Д. В., Дудар А. О., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 2, Т. 3. – С. 174-177.
5. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.
6. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.
7. Ефективність декасану у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного циститу / Римша О. В., Гончар О. О., Яцула О. В. // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016, № 26. – С. 140-143.
8. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Палій Г. К., Назарчук О. А., Фаустова М. О., Яцула О. В. // Вісник проблем біології і медицини 2016. – Вип. 2, Т. 3 (130). – С. 220-225.

9. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізді хворих гінгівітом / Назарчук О. А., Палій В. Г., Береза Б. М., Яцула О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. 2016, № 2 (Т.20). – С. 370-375.

10. Мікробіологічна, електронномікроскопічна оцінка дії декасану[®], горостену[®] на бактерії / Бобир В. В., Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В. // Acta medica Leopoliensia. Львівський медичний часопис. Том XXIII, № 1-2, Львів, 2017. – С. 24-31.

11. The influence of pamosept on a course of the anaphylactic shock / Paliy D. V., Yatsula O. V. // Annals of Mechnikov's Institute. 2017, № 2. – P. 76.

12. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Палій Г. К., Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Яцула О. В. // Перелік науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – Київ, 2016. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184.

13. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / Палій В. Г., Коваленко І. В., Яцула О. В. // Матеріали IV науково-практ. конф. «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти. 4.12.2015. Вінниця. 2015. – С. 48-49.

14. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Береза Б. М., Коваленко І. В., Яцула О. В. // Матеріали міжнарод. наук. конф. студентів та молодих вчених 7-8.04.2016. – Вінниця. 2016. – С. 4-5.

15. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / Paliy D. V., Bereza B. M., Zaderey N. V., Yatsula O. V. // II International scientific conference Microbiology and Immunology the Development outlook in the 21st century. Abstracts Book. April 14-15, 2016, Kyiv, 2016. – P. 88.

16. Мікробіологічне обґрунтування ефективності антисептиків в боротьбі з госпітальною інфекцією / Палій Г. К., Яцула О. В. // Матеріали

науково-практичної конф. «Довкілля і здоров'я» (22–23 квітня 2016 р.) Тернопіль. ТДМУ Укрмедкнига. (22-23.04.2016). – С. 145-147.

17. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / Paliy D., Dudar A., Kovalenko I., Yatsula O. // *Molecular Microbiology and Biotechnology. International scientific conference. Abstracts. Ukraine. June 21st-23rd 2016. Odessa. 2016.* – P. 23.

18. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / Палій В. Г., Дудар А. О., Павлюк С. В., Яцула О. В. // Тези наук.-практ. конф. «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека». 12-13 жовтня. 2016. К. – С. 89-90.

19. The influence of Pamiosept on a course of the anaphylactic shock / Paliy D. V., Paliy H. K., Yatsula O. V. // *Annals of Mechnikov's Institute.* – 2017, Vol 2. – P. 74.

20. Етіологічна структура, властивості збудників інфекційних ускладнень / Назарчук О. А, Осадчук Н. І., Яцула О. В. // Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення. Збірник тез Всеукр. науково-практ. конф. Вінниця, 2016. – С. 18-21.

21. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами / Дудар А. О., Задерей Н. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів. Матеріали I міжнародної науково-практичної конференції 30-31 березня 2017 р. – С. 106-107.

22. Мікробіологічне дослідження знезаражуючих властивостей лікарських антисептичних препаратів / Яцула О. В. // Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» 26-28 квітня 2017 р. – Вінниця, 2017. – С. 105.

23. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Палій Г. К., Дудар А. О, Задерей Н. В.,

Павлюк С. В., Яцула О. В. // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» 27-28 квітня 2017 р. – Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига» 2017. – С. 200-201.

24. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту® / Палій Д. В., Назарчук О. А., Павлюк С. В., Дудар А. О., Яцула О. В. // «Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених». Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки 18 травня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 64-65.

25. Вплив паммосепту® на перебіг анафілактичного шоку / Палій Г. К., Палій Д. В., Яцула О. В. // Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація). Матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів. 18 травня 2017. – Харків, 2017. – С. 34.

26. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Кулик А. В., Яцула О. В. // Перспективи розвитку медичної науки і освіти. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. 16-17 листопада 2017 р. – Суми, 2017. – С. 14.

27. Протимікробні фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Палій Г. К., Назарчук О. А., Павлюк О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю від дня народження І. Й. Сидорчука. Чернівці, 29 січня 2018. Чернівці, 2018. – С. 130-131.

ДОДАТОК А5**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. IV Науково-практична конференція ВНМУ «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти». 4 грудня 2015 р. Вінниця 2015. – усна доповідь.
2. Науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я», присвяченої 30-річчю Чорнобильської катастрофи (22-23 квітня 2016 року). Тернопіль. ТДМУ 2016. – усна доповідь.
3. Науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я» (27-28 квітня 2017 р.). Тернопіль. ТДМУ 2017. – усна доповідь.
4. II International Scientific Conference Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century. (April 14-15, 2016, Kyiv). Kyiv 2016. – стендова доповідь.
5. «Molecular Microbiology and Biotechnology» International scientific conference. June 21st-23rd 2016. Odessa. 2016. – стендова доповідь.
6. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів присвяченої 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного». (15-16 вересня 2016 р.). ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2016. – усна доповідь.
7. Науково-практична конференція присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Горомашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Горомашевського Національної академії наук України «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист». (Київ, 12-13 жовтня. 2016 р.) – усна доповідь.
8. Всеукраїнська науково-практична конференція ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодні» 24 лютого 2016 р. Вінниця, 2016. – усна доповідь.

9. Перша міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів». Національний фармацевтичний університет. 30-31 березня 2017 р. – Харків НФаУ. 2017. – усна доповідь.

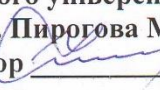
10. Scientific Conference «Achievements and prospects in the fight against infectious diseases (microbiology, veterinary medicine, pharmacy)». May 18, 2017, Kharkiv, Ukraine. – усна доповідь.

11. XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку – 2017» 26-28 квітня 2017 р. – Вінниця, 2017. – усна доповідь.

12. Сорокова ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвячена Дню науки 18 травня 2017 р. – Київ, 2017. – усна доповідь.

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», присвяченої 50-річчю професійної діяльності професора І. Й. Сидорчука. БДМУ. Чернівці, 29 січня 2018 р. Чернівці, 2018. – усна доповідь.

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М. І. Пирогова МОЗ України
 професор  **Ю. Й. Гумінський**
 «_____» _____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів

2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Джерело інформації

1. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О.А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.

2. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А, Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол засідання № 1 від 31.08.2016 р.).

5. Ефективність впровадження: покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри мікробіології,
 вірусології та імунології
 Вінницького національного
 медичного університету імені М. І. Пирогова
 доктор медичних наук, професор



Г. К. Палій

ДОДАТОК А7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
М.Р. Гжегоцький



«21» 12 2017 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів

2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Джерело інформації:

1. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декамтоксину / Палій Г. К., Назарчук О.А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.

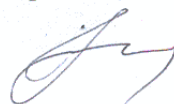
2. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.

4. Де введено. Введено в навчальний процес на кафедрі епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 4 від 21.12. 2017 р.)

5. Ефективність впровадження: покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів.

Відповідальний за впровадження: проф. Н.О. Виноград

Завідувач кафедри епідеміології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України
доктор медичних наук, професор

 Н.О. Виноград

ДОДАТОК А8

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-дослідної роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ
України»

Д. біол. н, проф.  І.М. Кліщ

« 29 » 12. 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів

2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Джерело інформації

1. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О.А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.

2. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А., Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 5 від 19.12. 2017 р.).

5. Ефективність впровадження: поліпшено знання студентів з доцільності та ефективності застосування антисептичних препаратів, покращено ефективність профілактики, лікування захворювань при застосуванням антисептичних лікарських препаратів.

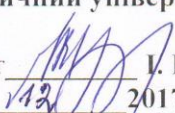
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою мікробіології, вірусології
та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»
МОЗ України,

Доктор медичних наук, професор

 С.І. Климнюк

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Професор з науково-педагогічної
 роботи ВДНЗ України «Буковинський
 державний медичний університет»
 МОЗ України
 к. мед. наук, доцент  І. В. Геруш
 24.12.2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів

1. Заклад, що його розробив, поштова адреса:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

2. Джерело інформації

1. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О.А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.

2. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А, Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на кафедрі мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет (протокол засідання № 23 від 20.12.2017 р.).

5. Ефективність впровадження: покращена ефективність знань з профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів.

Голова комісії

завідувач кафедри мікробіології та

вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

доктор медичних наук, професор

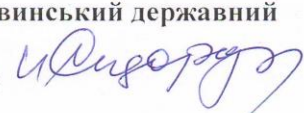
 С. Є. Дейнека

Відповідальний за впровадження

професор кафедри мікробіології та

вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

доктор медичних наук, професор

 І. Й. Сидорчук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

ДВНЗ «УжНУ»

д. фіз.-мат. н.,

професор

І.П. Студеняк

12 2017р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів

2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Джерело інформації

1. Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину / Палій Г. К., Назарчук О.А., Яцула О. В. // Медична та клінічна хімія 2016, Т. 18, № 1 (66). – С. 36-44.

2. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин / Гончар О. О., Назарчук О. А, Яцула О. В. // Український біофармацевтичний журнал. № 1 (42), 2016. – С. 74-77.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету (протокол засідання № 5 від 15.12. 2017 р.)

5. Ефективність впровадження: покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри мікробіології,
вірусології, епідеміології з курсом
інфекційних хвороб
медичного факультету УжНУ
доктор медичних наук, професор

Г. М. Коваль