

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА**

**ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ**

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
№1, Ч.1 (Т. 20) 2016**

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Тихолаз В.О., Кривко Ю.Я.** Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку.....6
- Кучеренко О.М., Чайка Г.В.** Ультразвукові параметри матки та яєчників у дівчат юнацького віку з ювенільними матковими кровотечами залежно від фаз менструального циклу.....9
- Комшук Т.С.** Центральні структури лікворної системи головного мозку в осіб літнього віку.....13
- Палій Г.К., Вовк І.М., Коваленко І.М., Назарчук О.А., Буркот В.М.** Ефективність антибактеріальної дії антибіотиків, антисептика декаметоксину® та псевдомонадного бактеріофагу на клінічні штами *Pseudomonas aeruginosa*.....16
- Середа К.В., Дрожжина Г.І., Гайдамака Т.Б., Віт В.В., Шаблій В.А., Лобинцева Г.С.** Особливості впливу кріоконсервованої амніотичної мембрани людини в залежності від типу її фіксації на моделі бактеріального кератиту.....21
- Чернявская Е.А., Невзоров В.П., Бабийчук В.Г., Мартынова Ю.В., Кулик В.В.** Особенности ультраструктурных перестроек кардиомиоцитов миокарда молодых крыс с алиментарным ожирением на фоне введения креноксервированного препарата кордовой крови.....27
- Панасюк Я.В., Корда М.М.** Вплив наночастинок ловастатину на остеорегенерацію при травматичному кістковому дефекті у щурів.....32
- Tikholaz V.O., Kryvko Yu.Ya.** Morphometric parameters of the structures of human fetuses medulla oblongata in 22-23 weeks of fetal development.....6
- Kucherenko O., Chaika H.** Ultrasound parameters of uterus and ovaries in girls with uterine bleeding depending on the phase of menstrual cycle.....9
- Komshuk T.S.** Central structures of cerebrospinal fluid system of the brain in the elderly.....13
- Paliy G.K., Vovk I.M., Kovalenko I.M., Nazarchuk O.A., Burkot V.M.** Efficacy of antibacterial action of antibiotics, antiseptic decametoxin and pseudomonad bacteriophage on clinical strains of *pseudomonas aeruginosa*.....16
- Sereda K.V., Drozhzhyna G.I., Gaidamaka T.B., Vit V.V., Shablii V.A., Lobintseva G.S.** Features of influence of cryopreserved human amniotic membrane depending on the type of its fixation on the bacterial keratitis model.....21
- Chernyavskaya E.A., Nevzorov V.P., Babijchuk V.G., Martynova Yu.V., Kulik V.V.** Peculiarities of ultrastructural rearrangements in myocardial cardiomyocytes of young rats with alimentary obesity when introducing cryopreserved cord blood preparation.....27
- Panasiuk Y.V., Korda M.M.** The impact of nanoparticles of lovastatin on osteoregeneration at traumatic bone defect in rats.....32

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Саволюк С.І., Лосев В.О.** Індивідуалізація вибору оптимальної хірургічної тактики при холедохолітіазі, що ускладнений гострим холангітом, на основі оцінки ризику неспроможності білідигестивних анастомозів.....37
- Голяновський О.В., Слободян Ю.В.** Сучасна профілактика та терапія загрози передчасних пологів.....40
- Кондратюк В.К., Нарольська А.І., Горбань Н.Є., Лисяна Т.О., Пономарьова І.Г.** Сучасні підходи до корекції порушень мікробіоценозу геніталій у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та патологією шийки матки.....43
- Камінський В.В., Бойчук О.Г.** Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки...47
- Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю.** Оцінка діагностичної ролі ендометріального глікоделіну у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.....50
- Dubinina V.G., Rybin A.I.** The prognosis of resistance to platinum drugs in patients with the serous ovarian cancer.....53
- Savoljuk S.I., Losjev V.O.** Personalization choosing the optimal surgical tactics in choledocholithiasis that complicated by acute cholangitis, based on risk assessment biliodigestive anastomosis failure.....37
- Golyanovskyy O., Slobodyan I.** Current prevention and treatment of preterm childbirth.....40
- Kondratiuk V.K., Narolska A.I., Gorban N.Ye., Lysyana T.O., Ponomareva I.G.** New approaches to correct genitals microbiota disorders in women with hyperproliferative diseases of the uterus and cervical pathology.....43
- Kaminskiy V.V., Boychuk O.G.** The risk factors of obstetrical and perinatal complications of induced pregnancy in the women with liver pathology.....47
- Bulavenko O., Kotsyubskaya I.** The assesment of diagnostic role of endometrial glycodelin in women with tuboperitoneal of infertility.....50
- Дубініна В.Г., Рибін А.І.** Прогнозування резистентності до препаратів платини у хворих на серозний рак яєчників.....53

Чернюк С.В. Оцінка взаємозв'язку структурних змін серця із порушеннями серцевого ритму у хворих з дифузним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.....	57
Чайка Г.В., Дністрянська А.П., Годлевська Н.А., Килимнюк Л.О., Палійчук В.Г. Оцінка вираженості клімактеричного синдрому та ризик великих переломів у пацієнток з первинним постменопаузальним остеопорозом.....	62
Konkov D.G. The features of conversion of spiral arteries in pregnant women with the gestational endotheliopathy.....	65
Чебан О.С., Зарбаилова Н.К. Особенности проведения медикаментозного аборта у подростков.....	68
Маринчина І.М., Максимюк О.П. Прогностичне значення біохімічного скринінгу у вагітних з гіперандрогенією.....	72
Дола Л.Л. До питання частоти і структури синдрому втрати плода у жінок із тромбофіліями.....	74
Купчак І. М., Генік Н. І., Кіндратів Е. О., Курташ Н.Я. Особливості цитологічної картини цервікального епітелію у жінок з ендочервікозом, які не народжували.....	77
Літус О.І., Кізіна І.Є. Показники лазерної доплерівської флоуметрії в оцінці мікроциркуляції при лікуванні оніхомікозів.....	81
Ночвіна О.А. Стан мозкового кровообігу у жінок з синдромом хронічного тазового болю.....	85
Дубчак А.Є., Баранецька І.О., Обейд Н.М. Особливості тазової гемодинаміки у жінок репродуктивного віку з доброякісними утвореннями органів малого таза.....	88
Дудік О.П., Чугу Т.В., Руда І.В. Герметизація фісур у дітей молодшого шкільного віку м. Вінниці та ефективність застосування повітряно-абразивного очищення емалі перед її проведенням.....	91
Місюра А.Г., Пирогова В.І., Малачинська М.Й., Дудаш П.Й., Паєнок В.О. Гестаційна трофобластична хвороба у III триместрі вагітності. Клінічний випадок.....	95
Свінцицький А.С., Павловський С.А., Черкасова Л.А. Особливості функціонального стану жовчного міхура у хворих на ожиріння.....	98

Cherniuk S.V. Evaluation of relations between structural abnormalities and heart rhythm disorders in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy.....	57
Chaika G.V., Dnistrianska A.P., Godlevska N.A., Kylymnyuk L.O., Paliychuk V.H. Assessment the severity of menopausal syndrome and risk of major fractures in patients with primary postmenopausal osteoporosis.....	62
Коньков Д. Г. Особенности конверсии спиральных артерий у вагитных жінок при гестаційній ендотеліопатії.....	65
Cheban O.S., Zarbailova N.C. Peculiarities of adolescents' medical abortion.....	68
Marynychyna I. M., Maksumyuk O.P. Prognostic value of biochemical screening in pregnant women with hyperandrogenism.....	72
Dola L.L. On the matter of frequency and structure of fetal loss syndrome in women with thrombophilia.....	74
Kupchak I. M., Genyck N. I., Kindrativ E. O., Kurtash N.Ya. Particularities of cervical epithelium cytogram in young nulliparous women with endocervicosis.....	77
Litus O.I., Kizina I.Ye. Indices of lazer doppler flowmetry in assessment of microcirculation by treatment of onychomycosis.....	81
Nochvina O.A. The state of cerebral circulation in women with chronic pelvic pain syndrome.....	85
Dubchak A.Ye., Baranetska I.O., Obeid N.M. Features pelvic hemodynamics in reproductive age women with benign formations of pelvic organs.....	88
Dudik O.P., Chugu T.V., Ruda I.V. Sealing of fissures in children of primary school age in Vinnitsya and efficiency of air-abrasive brushing of enamel surface before its carrying out.....	91
Misiura A.G., Pyrogorova V.I., Malachynska M.J., Dudash P.J., Pajenok V.O. Gestational trophoblastic disease during 3rd trimester of pregnancy. A clinical case.....	95
Svintsitskyi A., Pavlovsky S., Cherkasova L. Features functional state gallbladder in patients with obesity.....	98

МЕТОДИКИ

Артьоменко В.В., Носенко В.М., Берлінська Л.І. Симуляційні тренінги для анестезіологів при невідкладних станах в акушерстві та гінекології.....	102
Вереснюк Н.С. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій.....	104
Дацишин П.Т., Заїка С.В., Федорченко О.В., Стельмашук П.О. Аналіз результатів складання ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок-1" і "Крок-2" іноземними студентами за 5 років.....	107

Artyomenko V.V., Nosenko V.M., Berlinska L.I. Simulation training for anesthesiologists in the case of emergency conditions in obstetrics and gynecology.....	102
Veresnyuk N. Assessment feasibility of using ultrasound in uterine anomalies diagnostic.....	104
Datsishyn P.T., Zaika S.V., Fedorchenko O.V., Stelmashchuk P.O. Analysis of licensing integrated examination "Krok-i" and "Krok-2" passing by foreign students in recent five years.....	107

Островський К.В., Кирилук О.Д., Коломоєць С.П., Богуславська Н.Ю., Бабінчук О.В., Матисько С.В., Голубев М.В., Любомирська К.С.
 Балонна тампонада матки як метод зупинки післяпологових гіпотонічних кровотеч.....111

Ostrovskiy K.V., Kiriluk A.D., Kolomoets S.P., Bohuslavskaya N.Yu., Babinchuk E.V., Matisko S.V., Golubev M.V., Lubomirskaya K.S. Intrauterine balloon tamponade as method for stop postpartum hypotonic haemorrhage.....111

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Бобрук В.П., Благун О.Д. Маркетинговий аналіз та нормативно-правове регулювання у сфері відпуску антигістамінних препаратів фармацевтичного ринку Вінниччини.....115

Кетова О.М. Обізнаність молоді сьогодення у питаннях репродуктології та сексуальної поведінки.....118

Ониськова О.В., Ющенко Л.О., Присяжнюк В.П., Опіопченко С.Ф. Організація надання медичної допомоги дитячому населенню у місті Вінниці в умовах реформування системи охорони здоров'я України.....121

Артьоменко В.В., Єльчанінова С.І., Носенко В.М., Вастьянов Р.С. Виявлення ознак синдрому емоційного вигорання під час медичних симуляційних тренінгів.....125

Панчук О.Ю. Гігієнічні аспекти професіографічної оцінки закономірностей зв'язків показників рівня суб'єктивного контролю та агресивних проявів особистості студентів, які здобувають стоматологічний фах.....127

Семенова Н.В. Структура комплексу несприятливих чинників відділень реанімації новонароджених.....131

Bobruk V.P., Blagun O.D. Marketing analysis and normative and legal regulation in leave antigistaminah drugs of pharmaceutical market of Vinnytsia region.....115

Ketova O.M. Awareness of modern youth concerning reproductology and sexual behaviour.....118

Oniskova O.V., Yushchenko L.O., Prisyazhnyuk V.P., Opiopchenko S.F. Medical care organization for children in Vinnytsya in conditions of Ukrainian health care reform.....121

Artyomenko V.V., Yelchaninova S.I., Nosenko V.M., Vastyanov R.S. The emotional burnout syndrome signs identification during medical training simulation.....125

Panchuk O.Y. Hygienic aspects of professiographic assessment of relations indicators subjective control and aggressive manifestations of personality students learn dental specialties127

Semenova N.V. The structure of the complex of unfavorable factors in neonatal intensive care units.....131

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

Олексієнко І.В., Чайка Г.В., Заславська М.Г., Пролигіна І.В. Сучасний погляд на етіологію, діагностику та лікування істміко-цервікальної недостатності шийки матки (огляд літератури).....137

Oleksiienko I.V., Chaika G.V., Zaslavskaya M.G., Prolygina I.V. Modern view at etiology, diagnostics and treatment of isthmic-cervical incompetence of the cervix (literature review).....137

ХРОНІКА

Мороз В.М., Палій Г.К., Ковальчук В.П. Академік Заболотний Данило Кирилович - обдарований народом України безсмертям (до 150-річчя з дня народження).....141

Гордій Кіндратович Палій (до 80-річчя з дня народження).....145

Смольський Л.П., Гумінський Ю.Й., Тихолаз В.О. Кафедра анатомії людини. Історія та становлення.....147

Дерезиук А.В. Лікар-гуманіст Степан Руданський....151

Юрчишина О. Спортсмен, тренер, науковець. До 75-річчя від дня народження О.Н. Іванова.....155

Moroz V. M., Paliy G. K., Kovalchuk V. P. Academician Zabolotnyi Danylo Kyrylovych – gifted with immortality by Ukrainian people (to the 150th anniversary of birth).....141

Gordiy Kindratovych Paliy (the 80th anniversary of his birth).....145

Smolsky L.P., Huminsky Yu.Y., Tikholaz V.A. Department of human anatomy. History and formation.....147

Dereziuk A. Doctor-humanist Stepan Rudanskyi.....151

Yurchyshyna O. Athletes, coaches, scientist. The 75th anniversary since the birth of O. N. Ivanov... 155

Komshuk T.S.

CENTRAL STRUCTURES OF CEREBROSPINAL FLUID SYSTEM OF THE BRAIN IN THE ELDERLY

Summary. The lifetime characteristic of structures of cerebrospinal fluid system of the brain, which are located centrally in the elderly, were studied by morphometric method by means of magnetic resonance tomograms (MRI). Intersexual and age differences of relevant parameters were studied. A survey carried out in the standard anatomic planes (sagittal, frontal and axial) in people without organic lesions of the brain and skull. It was analyzed 38 tomograms of elders (14 males and 24 females) and 51 tomograms of people in the II period of mature age (25 males and 26 females). A comparison of similar indices in humans of the II maturity period was passed. There were studied sizes of the III and IV cerebral ventricles of the brain and the size of aqueductus cerebri. It was observed the tendency to increase in males of the following parameters: the length of the III and IV ventricles and the height of the IV ventricle of the brain, and in females - the height of the III ventricle and the length of aqueductus cerebri.

Key words: cerebrospinal fluid system, the elderly, males, females, MRI, morphometry.

Рецензент - д.мед.н., проф. Хмара Т.В.

Стаття надійшла до редакції 12.10.2015 р.

Комшук Тетяна Сергіївна - к.біол.н., здобувач кафедри анатомії людини ім. М.Г.Туркевича, вищий ДНЗ "Буковинський державний медичний університет"; tetyana_komshuk@list.ru

© Палій Г.К., Вовк І.М., Коваленко І.М., Назарчук О.А., Буркот В.М.

УДК: 615.33:615.282:578.7:579.841.1

Палій Г.К., Вовк І.М., Коваленко І.М., Назарчук О.А., Буркот В.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ, АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ® ТА ПСЕВДОМОНАДНОГО БАКТЕРІОФАГУ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Резюме. В роботі наведені результати вивчення комбінованої дії декаметоксину®, антибіотиків і псевдомонадного бактеріофагу на клінічні штами *P. aeruginosa*. Доведено, що антисептик декаметоксин® в концентрації до 500 мкг/мл не чинить негативного впливу на активність бактеріофагу. В дослідженні *in vitro* доведено посилення літичної дії псевдомонадного бактеріофагу в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину®, антибіотиків. Отримані результати дозволяють прогнозувати ефективність комбінованої терапії псевдомонадних інфекцій препаратами локального (специфічний бактеріофаг, декаметоксин®) і системного (антибіотики, фторхінолони) застосування і попередити розвиток фагорезистентності збудника в процесі лікування.

Ключові слова: декаметоксин®, псевдомонадний бактеріофаг, антибіотики, *Pseudomonas aeruginosa*.

Вступ

Проблема лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними мікроорганізмами, набуває загрозливих масштабів у сучасній медицині. В країнах Європейського Союзу щорічно вмирає близько 25 тисяч пацієнтів від інфекцій, викликаних полірезистентними (MDR) мікроорганізмами, а витрати на лікування таких інфекцій становлять близько 1,5 млн. євро на рік. Особливе занепокоєння викликають мікроорганізми так званої ESKAPE групи, які мають природну стійкість до антибіотиків або швидко набувають антибіотикорезистентність завдяки численним механізмам в процесі лікування [1]. Вагоме місце в структурі резистентних до протимікробних препаратів інфекцій займають гнійно-запальні процеси, викликані *P. aeruginosa*. Убіквітарність псевдомонад у зовнішньому середовищі, їх природна стійкість до переважної більшості антибіотиків, множинні механізми реалізації набутої резистентності зумовлюють реальну небезпеку неефективності антимікробної терапії [2]. В Україні 45,5 % резистентних до терапії гнійно-запальних захворювань викликають *P. aeruginosa* і близько 50 % нозокоміальних штамів синьогнійної палички в хірургічних стаціонарах стійкі до дії антибіотиків (карба-

пенемів, фторхінолонів, цефалоспоринів III-IV поколінь, амікацину і гентаміцину) [3]. Вирішення проблеми лікування синьогнійної інфекції реалізується різноманітними шляхами: синтез нових ефективних антибіотиків, застосування комбінованої антибіотикотерапії, місцева терапія ранової інфекції антисептиками, які мають високу активність щодо *Pseudomonas aeruginosa* [4, 5]. В останні роки у світі активно впроваджується альтернативний антибіотикотерапії спосіб лікування бактеріальних інфекцій за допомогою бактеріофагів [6]. Бактеріофаги мають пряму літичну дію на патогенні мікроорганізми, не мають негативного впливу на макроорганізм, стимулюють фактори неспецифічного та специфічного імунітету [7]. Починаючи з 2007 року бактеріофаги були ухвалені для використання як лікувальні препарати у США. На сьогодні промислове виробництво бактеріофагів налагоджено в Грузії (Інститут бактеріофагу, мікробіології, вірусології ім. Г. Еліави), Польщі (Інститут імунології та експериментальної терапії, Вроцлаві), Росії (НВО "Імунопрепарат", НВО "Біомед", НВО "Мікроген" та ін.). Активно досліджують властивості бактеріофагів закордонні компанії Канади, Великобританії, Франції і США. Науковий і практичний

інтерес до фаготерапії як до можливого знаряддя боротьби з полірезистентними штамми *Pseudomonas aeruginosa* активно висвітлюється в останніх наукових працях. Слід зазначити, що при активному впровадженні фаготерапії в практику лікування псевдомонадних інфекцій, лікарі та науковці нашо́вхнулися на певні проблеми. При аналізі літератури за останні 10 років відзначається зростання кількості виділених фагорезистентних штамів синьогнійної палички [8, 9, 10]. Це зумовлює детальне вивчення шляхів формування резистентності до препаратів бактеріофагів та механізмів її подолання [5]. В наукових джерелах, нами не було знайдено інформації щодо комбінованої дії бактеріофагів та антисептиків, хоча одночасне застосування антибіотиків та бактеріофагів збільшує ефективність лікування [10]. Можливо відсутність такої інформації пов'язана із логічним припущенням, що антисептики будуть негативно впливати на віруси бактерій і зменшувати їх біологічну активність.

Мета - вивчити чутливість клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa* до дії антимікробних препаратів (антибіотики, фторхінолони, декаметоксин®, псевдомонадний бактеріофаг), які застосовують для лікування інфекцій, викликаних синьогнійною паличкою, а також мікробіологічно обґрунтувати можливість одночасного застосування вітчизняного антисептика декаметоксину®, псевдомонадного бактеріофагу, антибіотиків для комбінованої терапії синьогнійної інфекції.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на 25 клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених та ідентифікованих у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, які ізолювали від хворих з гнійно-запальними ускладненнями різної локалізації. Хворих лікували в медичних закладах м. Вінниці. В якості референс-штаму використали музейний штам *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Чутливість виділених штамів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом згідно загальноприйнятої методики [11]. Для характеристики антибіотико-чутливості вивчали: антипсевдомонадну дію меропенему, іміпенему, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксіфлоксацину, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефотаксіму, цефепіму, гентаміцину, амікацину, поліміксину, ампіциліну/сульбактаму. Інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно критерій, наведених у Методичних вказівках по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (Київ, 2007).

Антипсевдомонадну дію антисептика декаметоксину® вивчали методом стандартних серійних макророзведень в рідкому поживному середовищі з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК).

Чутливість клінічних штамів *P. aeruginosa* і конт-

рольного референс-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 до препарату "Бактеріофаг псевдомонас аеругиноза" (Мікроген, Росія) визначали шляхом додавання фагу в кількості, необхідній для остаточного титру 1:10, в м'ясо-пептонний бульйон (МПБ), засіяний добовою культурою *P. aeruginosa* (0,2 мл інокуляту в концентрації 107-108 КУО/мл на 2 мл МПБ). Характеристику фаголізабельності культури давали через 18-20 год. шляхом виявлення відсутності візуальних ознак росту культури або характеру росту в порівнянні з контролем культури. При відсутності видимих ознак росту в поживному середовищі із бактеріофагом штам визначався як фаголізабельний (чутливий до бактеріофагу). Помірно-чутливими штамми враховувались такі, які розмножувались в присутності препарату бактеріофага, але ріст візуалізувався в меншій мірі, ніж в контролі (ніжна плівка і/або опалесценція поживного середовища). Культури, які після контакту із фагом демонстрували тотожні із контролем ознаки росту (помутніння, плівка), враховувались як фагорезистентні.

Для визначення ефективності фаголізу фаголізат бульйонних культур висівали на м'ясо-пептонний агар. Фагорезистентну штамову субпопуляцію досліджували в подальшому при вивченні комбінованої дії антисептика декаметоксину і бактеріофагу.

Вплив декаметоксину® на літичні властивості бактеріофагу вивчали на фаголізабельних клінічних штаммах *P. aeruginosa* шляхом внесення бактеріофагу у поживні середовища з двократними розведеннями розчину декаметоксину (від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл), в які потім вносили дослідні культури в кількості 0,2 мл в концентрації 107-108 КУО/мл. В якості контролю паралельно проводили висів культури у середовища, які містили декаметоксин, але не містили бактеріофагу. Після 18-20 год. інкубації в термостаті визначали ознаки росту в контрольних пробірках і пробірках із бактеріофагом і здійснювали висів на МПА. Відсутність ознак росту в пробірках із бактеріофагом і декаметоксином®, але їх наявність у середовищі без бактеріофагу із відповідною концентрацією декаметоксину® свідчила про збереження літичної дії фагу в присутності антисептика.

Для вивчення комбінованої дії декаметоксину®, антибіотиків, фторхінолонів та фагу на клінічні штамів псевдомонад останні вносили у поживні середовища, які містили суббактеріостатичні дози декаметоксину® і/або антибіотика, псевдомонадний бактеріофаг у титрі 1:10. Для визначення синергічного антимікробного впливу антибіотиків та бактеріофагу обирали антибіотики, до яких дослідна культура проявляла чутливість. Дослідження проводили на музейному і всіх клінічних штаммах синьогнійної палички, а також на фагорезистентних субпопуляціях фаголізабельних і помірно-стійких штамів, виділених із фаголізату після контакту із псевдомонадним бактеріофагом. Дослід супроводжували наступними контролями: 1) контроль росту культури в МПБ; 2) контроль фаголізабельності (бульйонна куль-

тура штаму із додаванням бактеріофагу); 3) контроль суббактеріостатичної дії антибіотика; 4) контроль суббактеріостатичної дії декаметоксину; 5) контроль суббактеріостатичної дії антибіотика і декаметоксину. Врахування результатів проводили після 18-20 годинної інкубації, як зазначено вище, шляхом візуалізації фаголізу бульйонної культури і висіву вмісту пробірок на МПА.

Результати. Обговорення

Результати вивчення антибіотикочутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* наведені в таблиці 1. Встановлено, що найбільшу чутливість виділені штами проявляли до дії карбапенемів і фторхінолонів, амікацину і поліміксину. Кількість чутливих до фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину і моксіфлоксацину) і меропенему становила 11-12 виділених клінічних ізолятів (біля 48%), до іміпенему, амікацину, поліміксину були чутливими 10 штамів (40%). Менша кількість клінічних штамів *P. aeruginosa* проявляла чутливість до цефепіму (8 штамів), цефтазідіму і гентаміцину (7 штамів).

Найменша кількість ізолятів була чутливою до амоксициліну/клаванату, ампіциліну/сульбактаму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму і цефотаксиму. До наведеної групи антибіотиків виявились резистентними від 20 до 22 штамів (80-88%). Музейний штам *P. aeruginosa* ATCC 27853 мав високу чутливість до дії меропенему, іміпенему, фторхінолонів, гентаміцину, амікацину, поліміксину, помірно-стійким до дії цефалоспоринов і стійким до дії захищених пеніцилінів. 11 із виділених нами штамів визначені як полірезистентні

Таблиця 1. Характеристика чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* (n=25) до антипсевдомонадних препаратів за результатами диско-дифузійного методу.

Антимікробні препарати	Кількість штамів		
	чутливі	помірно стійкі	резистентні
Меропенем	12	2	11
Іміпенем	10	3	12
Ампіцилін/сульбактам	3	-	22
Амоксицилін/клаванат	4	1	20
Цефоперазон	3	2	20
Цефоперазон/сульбактам	5	-	20
Цефотаксім	4	3	18
Цефтазідім	7	3	15
Цефепім	8	2	15
Гентаміцин	7	-	18
Амікацин	10	4	11
Офлоксацин	11	4	11
Ципрофлоксацин	12	3	11
Левофлоксацин	11	-	14
Моксіфлоксацин	12	1	12
Поліміксин	10	2	13

Таблиця 2. Чутливість штамів *P. aeruginosa* (n=26) до декаметоксину.

Штами	Кількість штамів	Концентрація декаметоксину (мкг/мл)	
		МІК	МБЦК
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1	31,3	62,5
<i>P. aeruginosa</i>	10	26,07±7,0	52,08±13,9
<i>P. aeruginosa</i>	15	97,2±30,8	180,5±61,7

(MDR), так як вони були нечутливими до використаних у дослідженні антибіотиків різних класів, однак 4 із них штами мали чутливість до поліміксину.

Виділені штами псевдомонад мали різну чутливість до дії декаметоксину (табл. 2).

Згідно отриманих результатів 10 госпітальних штамів *P. aeruginosa* мали високу чутливість до вітчизняного антисептика декаметоксину: пригнічення росту відбувалось при 26,07±7,0 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація становила 52,08±13,9 мкг/мл. Такі дані чутливості до антисептика відповідали антипсевдомонадній дії декаметоксину на референс-штам *P. aeruginosa* ATCC 27853. 60 % (15 штамів) досліджених штамів пригнічували свій ріст при концентрації декаметоксину 97,2±30,8 мкг/мл, а бактерицидна дія антисептика визначалась при 180,5±61,7 мкг/мл.

Усі виділені штами *P. aeruginosa* були протестовані на чутливість до псевдомонадного бактеріофагу (виробництво Мікроген, Росія). Виражена літична дія фагу була відмічена для 10 клінічних штамів, частковий фаголізис спостерігався при дослідженні 9 клінічних ізолятів *P. aeruginosa*, а 6 штамів виявились резистентними до дії бактеріофагу (рис. 1).

Після висіву фаголізату на МПА встановлено, що тільки 4 із виділених штамів *P. aeruginosa* мали абсолютну чутливість до дії препарату бактеріофагу (повна літична дія фагу на штамову популяцію). Для інших 15 клінічних штамів встановлено, що частина штамової популяції уникала лізису бактеріофагом, тобто була гетерогенною щодо чутливості до вірусу. Подібну стійкість можна пояснити лізогенним типом взаємодії вірусу із чутливими клітинами, які після інфікування бактеріофагом набувають резистентності до подальшої можливої інфекції вірусом. Слід також відмітити, що нами не було відмічено перехресної стійкості бактерій до дії бактеріофагу, декаметоксину®, антибіотиків і фторхінолонів, а виділені із фаголізату резистентні до дії фагу штамові субпопуляції не змінювали чутливості до антибіотиків, фторхінолонів і декаметоксину®.

Відомо, що в інструкціях по застосуванню фагових препаратів зазначається, що для локальної фаготерапії ранових інфекцій слід уникати контакту препарату із антисептиками, щоб уникнути негативного впливу антисептика на активність вірусу. Декаметоксин® належить до групи поверхнево-активних протимікробних препаратів, до дії яких бактеріофаги, як будь-які безоболонкові віруси, нечутливі. З метою доведення відсут-

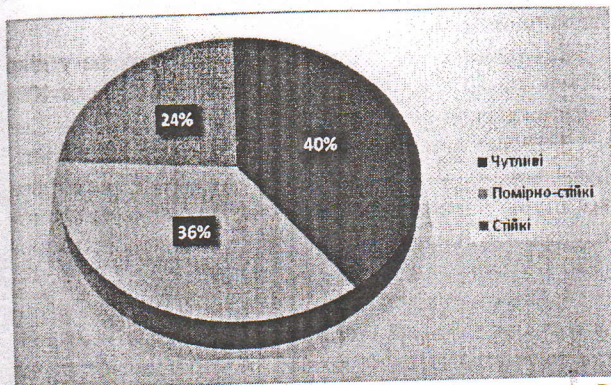


Рис. 1. Характеристика чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до бактеріофагу.

Таблиця 3. Характеристика чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до дії бактеріофагу в присутності антисептика декаметоксину.

Характеристика фаголізабельності штамів	Кількість штамів	Літична дія фагу	Літична дія фагу в присутності декаметоксину (10, 40 мкг/мл)
Фаголізабельні штамів <i>P. aeruginosa</i>	10	+++	+++
Помірно-стійкі до дії фагу <i>P. aeruginosa</i>	9	+ або ++	+++
Фагорезистентні штамів <i>P. aeruginosa</i>	6	-	++ (3 штамів) - (3 штамів)

Примітки: "+++" - ознаки повного фаголізу в МПБ (відсутні ознаки росту); "++" - ознаки часткового фаголізу в МПБ (ніжна плівка); "+" - мінімальні ознаки фаголізу в МПБ (помутніння); "-" - літична дія фагу відсутня (ріст культури як в контролі).

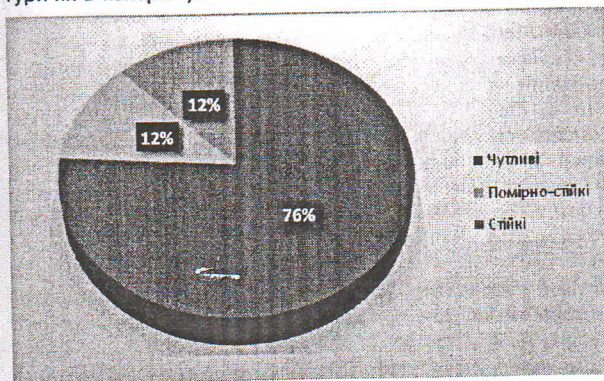


Рис. 2. Характеристика чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* до дії бактеріофагу в присутності антисептика декаметоксину.

ності негативного впливу вітчизняного антисептика декаметоксину® на властивості фагу, було проведено дослідження літичної дії фагопрепарату на фагочутливі штамів *P. aeruginosa* в присутності різних концентрацій декаметоксину®. Встановлено, що згубна літична дія фагу зберігалась при концентраціях декаметоксину в поживному середовищі від 3,9 мкг/мл до 250 мкг/мл,

отже препарати декаметоксину, які містять до 200 мкг/мл антисептика, не повинні мати негативного впливу на ефективність місцевої фаготерапії і можуть застосовуватись паралельно.

За даними наукових джерел вітчизняний антисептик декаметоксин навіть в малих концентраціях підвищує чутливість бактерій до антимікробних препаратів [4]. З метою вивчення суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину на ефективність дії псевдомонадного бактеріофагу, нами було проведено дослідження фаголізу культур в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину в поживному середовищі (табл.3).

Для 10 штамів синьогнійної палички, які проявили високу чутливість до декаметоксину, дія фагу вивчалась в середовищі, яке містило 10 мкг/мл антисептика. Для інших 15 штамів дослід фаголізу проводили в поживному середовищі із концентрацією декаметоксину 40 мкг/мл. Врахування результату здійснювали через 18-20 год., порівнюючи ознаки росту в дослідних пробірках із контролем росту і контролем дії фагу в середовищі без декаметоксину.

Встановлено, що фаголізабельні культури зберігали свою чутливість до дії препарату, який містить псевдомонадний бактеріофаг, в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину. Помірно стійкі штамів виявили вищу чутливість до впливу бактеріофагу в середовищі, яке містило декаметоксин. Цікаві, на наш погляд, результати були отримані при вивченні дії фагу на фагорезистентні штамів *P. aeruginosa* в присутності декаметоксину. Три фагорезистентних штамів виявились помірно чутливими або фаголізабельними в присутності декаметоксину, однак інших 3 ізоляти залишились нечутливими до дії вірусу. Нами висунуто припущення, що подібний ефект впливу суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину на антимікробну дію бактеріофагу пов'язаний із різними механізмами стійкості штамів. Штамів, які набувають стійкості після взаємодії із фагом внаслідок лізогенізації бактеріальних культур, в присутності декаметоксину проявляють вищу чутливість до вірусу, оскільки декаметоксин може сприяти елімінації профагу із інфікованих клітин і конверсії лізогенної інфекції у літичний тип взаємодії вірусу і чутливої клітини. Це припущення підтверджується результатами дії бактеріофагу в присутності декаметоксину на фагорезистентні штамові популяції, виділені із фаголізату чутливих культур. Літична дія фагу відновлювалась в присутності декаметоксину, але була відсутня в середовищі, що містило лише фаг і фагорезистентні клітини. Таким чином, декаметоксин в суббактеріостатичних дозах може попередити або загальмувати формування фагорезистентності по лізогенному типу. Три клінічних штамів, які уникали руйнування бактеріофагом за будь-яких умов, можливо мали рецепторний механізм стійкості до дії вірусу, на який поверхнево-активні речовини не можуть вплинути. Таким чином, у присутності декаметоксину кількість чутливих до дії бак-

теріофагу штамів збільшилась до 19 фаголізабельних і 3 помірно-чутливих, і тільки 3 штами залишились фагорезистентними (рис. 2).

Для визначення синергійного антимікробного впливу антибіотиків, фторхінолонів і бактеріофагу на клітини *P. aeruginosa* були обрані наступні антипсевдомонадні препарати: меропенем, амікацин, ципрофлоксацин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепім, амоксицилін/клавулат, ампіцилін/сульбактам. Отримані нами результати свідчили, що підвищення фаголізабельності дослідної культури відбувається лише в присутності суббактеріостатичних концентрацій антипсевдомонадних препаратів, до яких даний штам має чутливість. Подібне підвищення чутливості спостерігалось також у середовищі, яке містило мінімальні концентрації антисептика і антибіотика. Комбінована фаго- та антибіотикотерапія активно впроваджується як ефективний спосіб лікування резистентних до терапії інфекцій [10], однак у досліді *in vitro* нам не вдалось отримати обнадійливих результатів при використанні препаратів, до яких культура проявляла резистентність або помірну стійкість.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Досліджені нами клінічні штами *P. aeruginosa* мали високу резистентність до дії антипсевдомонадних препаратів. 11 із 25 виділених ізолятів визначені як полі

резистентні (MDR).

2. Препарат псевдомонадного бактеріофагу діяв літично на 76% досліджених штамів, однак тільки 40% були визначені як фаголізабельні культури.

3. Вітчизняний антисептик декаметоксин демонстрував виражену антипсевдомонадну дію в концентраціях, що не перевищують концентрацію декаметоксину в лікарських препаратах для обробки ранової поверхні (200 мкг/мл).

4. Антисептик декаметоксин потенціює літичні властивості бактеріофагу на штами *P. aeruginosa*, які мають помірну чутливість до вірусу, і попереджає розвиток фагорезистентності у фаголізабельних культур у процесі застосування бактеріофагу.

5. Експериментально підтверджено ефективність комбінованого впливу антипсевдомонадних препаратів (декаметоксину, карбапенемів, фторхінолонів, амікацину, цефепіму і псевдомонадного бактеріофагу) на чутливі до дії антимікробних препаратів клінічні штами *P. aeruginosa*. Полірезистентні до антибіотиків штами синьогнійної палички не мали перехресної стійкості до дії декаметоксину і бактеріофагу, їх фаголізабельність підвищувалась в присутності декаметоксину.

Планується продовжити подальше дослідження комбінованої дії антисептиків, антибіотиків і бактеріофагу *in vitro* з метою створення рекомендацій щодо комбінованої терапії синьогнійної інфекції для підвищення її ефективності.

Список літератури

1. Дуда О. К. Роль бета-лактамаз у формуванні антибіотикорезистентності / О.К. Дуда, Н.Б. Горбаль, О.В. Масалітіна // Ліки України. - 2015. - № 5 (191). - С. 4-8.
2. Горбунов В. А. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa* і ефективність комбінування антибіотиків *in vitro* / В.А. Горбунов // Медицинский журнал. - 2007. - № 4. - С. 51-53.
3. Лазоришинець В. В. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України в 2009 році / В.В. Лазоришинець, В.Ф. Марієвський, А.Т. Салманов // Харківська хірургічна школа. - 2010. - № 6 (44). - С. 71-75.
4. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П. Ковальчук, Ю.Ю. Трофіменко, Н.С. Фоміна, С.В. Бобрук // Українські медичні вісті. - 2014. - Т. 11, № 1-4 (80-83). - С. 406.
5. До характеристики сучасних ускладнень у хворих з опіками / В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, І.Г. Палій [та ін.] // Український медичний часопис. - 2014. - № 5 (103). - С. 123-126.
6. Wittebole X. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens / X. Wittebole, S. De Roock, S. M. Opal // Virulence. - 2014. - Vol. 5 (1). - P. 226-235.
7. Лікувально-профілактичні препарати бактеріофагів / Є. Воробей, О. Воронкова, О. Сіроковаша, А. Вінніков // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. - 2014. - Вип. 64. - С. 52-66.
8. Порт О. В. Адгезивні та колонізаційні властивості клінічно значущих штамів *Pseudomonas aeruginosa*: дис... канд. мед. н.: спец. 03.00.07 / АМН України; Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова. - Х., 2006. - 179 арк.
9. Бондаренко В. М. Новые горизонты бактериофаготерапии / В. М. Бондаренко // Бюл. Оренбург. научн. центра УрО РАН. - 2013. - № 4. - С. 12-15.
10. Коцар О. В. Застосування антибіотико- та фаготерапії захворювань, зумовлених патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою / О.В. Коцар // Буковинський медичний вісник. - 2009. - Т. 13, № 3. - С. 123-127.
11. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: метод. вказівки МВ 9.9.5-143- 2007. - Київ, 2007. - 63 с.

Палій Г.К., Вовк І.Н., Коваленко І.Н., Назарчук А.А., Буркот В.М. ЕФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ, АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНА И ПСЕВДОМОНАДНОГО БАКТЕРИОФАГА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Резюме. В роботі представлені результати изучения комбінованого действия декаметоксина, антипсевдомонадних антибіотиків і псевдомонадного бактеріофага на клініческие штаммы *P.aeruginosa*. Доказано, что антисептик декаметоксин в концентрации до 500 мкг/мл не оказывает негативного воздействия на активность бактеріофага. При исследовании *in vitro* доказано усиление литического действия псевдомонадного бактеріофага в присутствии суббактеріостатических концентраций декаметоксина и антибіотиків. Полученные результаты позволяют прогнозировать эффективность комбинированной терапии псевдомонадной инфекции препаратами местного (специфический бактеріофаг, декаметок-

син) и системного (антибиотики, фторхинолоны) действия и предупредить развитие фагорезистентности возбудителя в процессе лечения.

Ключевые слова: декаметоксин, псевдомонадный бактериофаг, антибиотики, *Pseudomonas aeruginosa*.

Paliy G.K., Vovk I.M., Kovalenko I.M., Nazarchuk O.A., Burkot V.M.
EFFICACY OF ANTIBACTERIAL ACTION OF ANTIBIOTICS, ANTISEPTIC DECAMETOXIN AND PSEUDOMONAL BACTERIOPHAGE ON CLINICAL STRAINS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Summary. This research presents results of combine action of decamethoxin, antipseudomonal antibiotics and pseudomonal bacteriophage on clinical isolates of *P.aeruginosa*. It is shown that antiseptics decamethoxin in dose up to 500 µg/ml has no negative influence on bacteriophage activity. Subinhibitory concentration of decamethoxin and antibiotics enhance lytic action of pseudomonal bacteriophage in vitro. Our results allow expecting high efficacy of combine treatment at pseudomonal infection with local preparations (specific phage, decamethoxin) and parenteral antimicrobial medicines (quinolones, antibiotics), and prevent development of phage resistance in clinical strains during medical care.

Key words: decamethoxine, pseudomonal bacteriophage, antibiotics, *Pseudomonas aeruginosa*.

Рецензент - д.мед.н., проф. Ковальчук В.П.

Стаття надійшла до редакції 27.11.2015 р.

Палій Гордій Кіндратович - д.мед.н., проф., засл. діяч науки і техніки України, зав. кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-03-79; g_paliy@ukr.net
 Вовк Ірина Миколаївна - к.мед.н., доц. кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-03-79; vovk_ira@list.ru
 Коваленко Ірина Миколаївна - к.мед.н., доц. кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-03-79; kovalenko.in@gmail.com
 Назарчук Олександр Адамович - к.мед.н., асист. кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 729-37-61; nazarchukoa@gmail.com
 Буркот Віта Михайлівна - ст. лаб. кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-03-79

© Середа К.В., Дрожжина Г.І., Гайдамака Т.Б., Віт В.В., Шаблій В.А., Лобинцева Г.С.

УДК: 617.713-002.9-089.84:618.446-036

¹Середа К.В., ¹Дрожжина Г.І., ¹Гайдамака Т.Б., ¹Віт В.В., ²Шаблій В.А., ²Лобинцева Г.С.
¹ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України" (вул. Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна, 65000), ²Інститут клітинної терапії (пр-т Космонавта Комарова, 3, м. Київ, Україна, 03680)

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ АМНІОТИЧНОЇ МЕМБРАНИ ЛЮДИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ЇЇ ФІКСАЦІЇ НА МОДЕЛІ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ

Резюме. Актуальність роботи визначається недостатнім вивченням ефективності трансплантації амніотичної мембрани при бактеріальних кератитах. Метою дослідження було вивчити в експерименті особливості протизапальної дії життєздатної кріоконсервованої амніотичної мембрани людини при різних хірургічних техніках її фіксації на моделі бактеріального кератиту. Трансплантація життєздатної амніотичної мембрани проведена у 30 кроликів породи Шиншила на розробленій моделі бактеріального кератиту із застосуванням inlay техніки. Через 1 місяць після трансплантації амніотичної мембрани у частини кроликів спостерігали набряк стромі роگیвки, точкову інфільтрацію і наявність васкуляризації у межах одного квадранту. Таким чином, при однаковій глибині поразки рогової оболонки бактеріальним інфекційним процесом перевагу слід віддавати техніці біологічного покриття, як менш травматичному виду оперативного втручання, яке супроводжується меншою інтенсивністю запальної реакції з боку тканини роگیвки.

Ключові слова: бактеріальний кератит, кріоконсервована амніотична мембрана, експеримент.

Вступ

Амніотична мембрана (АМ) людини завдяки своїм антибактеріальним, антиангіогенним, протизапальним та антифіброblastним властивостям зайняла своє місце в реконструктивній хірургії очної поверхні [11, 15, 21, 23]. Завдяки таким властивостям амніотична мембрана людини може відігравати важливу роль в лікуванні інфекційного кератиту.

У численних зарубіжних експериментальних і клінічних дослідженнях доведена ефективність трансплантації амніотичної мембрани при різних запальних, дистрофічних і дегенеративних захворюваннях роگیвки

[10, 13, 16, 18, 20, 22]. Однак ефективність трансплантації при бактеріальних кератитах залишається найменш вивченою [9, 12, 14]. В даний час у офтальмології застосовується як нативна, так і консервована амніотична мембрана. Інститутом клітинної терапії м. Київ був розроблений новий метод кріоконсервації амніону людини, що забезпечує безпеку життєдіяльності епітеліальних і стромальних клітин АМ [5]. Зміст методу полягає в кріоконсервації мембрани при -196 °С під захистом 5 % диметилсульфоксиду по чотирьох етапній програмі повільного заморожування з контрольованим криста-