

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЗАДЕРЕЙ НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА**

УДК 576.8:615.28:616.981.25

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ  
АНТИСЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З  
ДЕКАМЕТОКСИНОМ® ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ СТАФІЛОКОКОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

03.00.07 – мікробіологія

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

Н. В. Задерей

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

Вінниця - 2019

## АНОТАЦІЯ

*Задерей Н. В.* Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином® при гнійно-запальних захворюваннях стафілококової етіології – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – «Мікробіологія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця 2019.

Дисертація присвячена обґрунтуванню застосування нових антисептичних лікарських засобів для лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами з використанням декаметоксину®, декасану®, горостену®, декаміну, мірамістину, хлоргексидину, нітазолу.

В ході дослідження встановлено чутливість музейних клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків декаметоксину®, декасану®, горостену®, декаміну, мірамістину, хлоргексидину. Виявлено поширення резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів. Штами стафілокока виділяли в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Проаналізовано протимікробну дію декаметоксину® на 85 штамів стафілококів; встановлено, що декаметоксин® характеризує висока МБЦК ( $3,21 \pm 0,39$  мкг/мл). Ефективність фторхінолонів доведена у клінічних штамів *S. aureus* (62,3-93,8%). Гатіфлоксацин проявляв високу протимікробну дію на *S. aureus* (93,8 %). Встановлено низьку ефективність доксицикліну до *S. aureus*. Зокрема, у 57,14 % стафілококів існує чутливість до доксицикліну.

Серед антисептичних лікарських засобів найкращі протимікробні властивості проявляє декасан<sup>®</sup> по відношенню 130 штамів *S. aureus* ( $1,45 \pm 0,1$  мкг/мл) і 120 штамів *E. coli* ( $5,99 \pm 0,37$  мкг/мл). Переважна більшість штамів зберігає чутливість до декасану<sup>®</sup> ( $1,45 \pm 0,1$  мкг/мл), мірамістину ( $8,01 \pm 0,56$  мкг/мл). МБЦК мірамістину для клінічних штамів *E. coli* складала  $15,67 \pm 0,93$  мкг/мл. Хлоргексидин діє бактерицидно на *S. aureus* ( $12,47 \pm 1,39$  мкг/мл).

Доведено, що МБЦК хлоргексидину була більшою в порівнянні з декасаном<sup>®</sup> для стафілококів (в 9 раз) та ешерихій (в 14 раз). Аналіз протимікробної активності антибіотиків показав, що *S. aureus*, *E. coli* були резистентними до стрептоміцину (40 %; 80 %), канаміцину (22,03 %; 12,5 %), тобраміцину (10,8 %; 8,3 %), доксицикліну (26,1 %; 61,54 %), анпіциліну/сульбактаму (7,7 %; 28,3 %).

Дослідження активності ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину в умовах дослідів з різним мікробним навантаженням ( $10^3$ ,  $10^6$ ,  $10^9$  КУО/мл) засвідчило, що МБЦК лікарських засобів була в межах від 0,98 мкг/мл до 250 мкг/мл в залежності від виду мікроорганізмів. ДКМ<sup>®</sup> володіє високою антистафілоковою активністю і має гарну перспективу для застосування в медичній практиці. Визначено, що ДКМ<sup>®</sup> зберігає стабільно бактерицидну антистафілокову активність в середовищі з рН 7,2; суттєво препарат не змінює протимікробну дію в слабнокислому та слаболужному середовищах. Протистафілокова активність ДКМ<sup>®</sup> падає в присутності 5 %, 10 % сироватки крові в поживному середовищі аналогічно декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину.

Знання патогенезу інфекційної патології потребує дослідження бактеріальної адгезії збудників в присутності антимікробних препаратів. Адгезія детермінується адгезинами бактерій. Доведено, що ДКМ<sup>®</sup> в поєднанні з гентаміцином найкраще знижує адгезію у стафілококів в порівнянні з іншими протимікробними засобами.

Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків забезпечує життєдіяльність збудників захворювань в негалоприємних умовах існування стафілококів, сальмонел, ешерихій та інших мікроорганізмів. Резистентність мікроорганізмів до лікарських антисептичних засобів негативно впливає на результати лікування хворих. Селективна дія лікарських антисептичних засобів приводить до елімінації чутливих клітин мікробної популяції, поширення резистентних до антисептиків штамів стафілококів. Дослідження формування резистентності в стафілокока було націлено на розкриття механізмів резистентності до лікарських антисептичних засобів. Встановлено, що формування резистентності стафілококів до лікарських засобів супроводжується змінами морфології, культуральних, біологічних властивостей, чутливості до ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>.

Результати даного дослідження є мікробіологічним обґрунтуванням застосування антисептичних лікарських засобів. Лікарський засіб декаметоксин<sup>®</sup> перереєстровано в Україні **безстроково** наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/12180/01/01 на території України **необмежений**.

Лікарський засіб декасан<sup>®</sup> перереєстровано в Україні 22.12.2016 р. згідно з наказом № 1391 **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/5364/01/01 на території України **необмежений**.

Лікарський засіб горостен<sup>®</sup> перереєстровано в Україні на **5 років**. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/2048/01/01 відповідно до наказу МОЗ України від 15.01.2015 р. № 11 до **19.05.2019 р.**

**Ключові слова:** лікарські, антисептичні засоби, декаметоксин<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, мірамістин, хлоргексидин, адгезія, резистентність, стафілокок.

## SUMMARY

*Zaderei N. V.* Microbiological substantiation of the use of antiseptic drugs with decamethoxine<sup>®</sup> at suppurative diseases with staphylococcal etiology – 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, 2019.

The dissertation is devoted to the substantiation of the use of new antiseptic drugs for the treatment and prophylaxis of purulent inflammatory diseases, caused by opportunistic microorganisms (*Staphylococci*, *Streptococci*, yeast-like fungi of the genus *Candida*) using decametoxin<sup>®</sup>, decasan<sup>®</sup>, horosten<sup>®</sup>, decamine, miramistin, chlorhexidine, nitazole.

In the research, the sensitivity of the museum clinical strains of opportunistic microorganisms to antibiotics and antiseptics decametoxin<sup>®</sup>, decasan<sup>®</sup>, horosten<sup>®</sup>, decamine, miramistin, chlorhexidine was established. The distribution of antibiotic-resistant antibiotic of clinical strains of *Staphylococci* was found. *Staphylococcus* strains were isolated in the bacteriological laboratory of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine.

Antimicrobial activity of decamethoxin<sup>®</sup> was analyzed on 85 strains of *Staphylococci*. There has been found that decamethoxin<sup>®</sup> is characterized by a high minimal bactericidal concentration (MBcC;  $3.21 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ ). The efficacy of fluoroquinolones has been proven in clinical strains of *S. aureus* (93.08%). Gatifloxacin showed a high antimicrobial effect on *S. aureus* (93.08%). The low effectiveness of doxycycline to *S. aureus* has been established. In particular, 57.14% of *Staphylococci* were susceptible to doxycycline.

Among the antiseptic drugs, the best antimicrobial properties were found in Decasan<sup>®</sup> against 130 strains of *S. aureus* ( $1.45 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) and 120 strains of

*E. coli* ( $5.99 \pm 0.37$   $\mu\text{g/ml}$ ). The vast majority of strains retain sensitivity to decasan<sup>®</sup> ( $1.45 \pm 0.1$   $\mu\text{g/ml}$ ), myramistin ( $8.01 \pm 0.56$   $\mu\text{g/ml}$ ). There was found MBcC of miramistin for clinical strains of *E. coli*  $15.67 \pm 0.93$   $\mu\text{g/ml}$ . Chlorhexidine was provided bactericidal action on *S. aureus* in presence of ( $12.47 \pm 1.39$   $\mu\text{g/ml}$ ).

There was proved, that MBcC of chlorhexidine in comparison with decasan<sup>®</sup> was 9 times higher for *Staphylococci*, and 14 times for *Escherichia*. Analysis of antimicrobial activity of antibiotics showed that *S. aureus*, *E. coli* were resistant to streptomycin (40%, 80%), kanamycin (22.03%, 12.5%), tobramycin (10.8%, 8.3%), doxycycline (26.1%, 61.54%), ampicillin/sulbactam (7.7%, 28.3%).

Investigation of the activity of decamethoxin (DCM)<sup>®</sup>, nitasol, decasan<sup>®</sup>, chlorhexidine under conditions of experiments with different microbial loading ( $10^3$ ,  $10^6$ ,  $10^9$  CFU / ml) showed that MBcC of drugs were high in the range from 0.98  $\mu\text{g/ml}$  to 250  $\mu\text{g/ml}$  depending on the type of microorganisms. DCM<sup>®</sup> has a high anti-staphylococcal activity and has a good prospect for use in medical practice. It has been determined that DCM<sup>®</sup> maintains a stable bactericidal antistaphylococcal activity in a medium with a pH of 7.2; essentially the drug does not alter the antimicrobial activity in weakly acid and light-grained media. The anti-staphylococcal activity of DCM<sup>®</sup> decreases in the presence of 5%, 10% of blood serum in a nutrient medium, similar to decasan<sup>®</sup>, nitazol, chlorhexidine.

Understanding of the pathogenesis of infectious pathology requires the study of bacterial adhesion of pathogens in the presence of antimicrobial drugs. Adhesion is determined by adhesins of bacteria. DCM<sup>®</sup> in combination with gentamicin has been proved to reduce adhesion of *Staphylococci* more effectively compared to other antimicrobial agents.

Resistance of microorganisms to antibiotics provides vital activity of pathogens in ill-poor conditions of existence of *Staphylococci*, *Salmonella*, *Escherichia* and other microorganisms. Resistance of microorganisms to antiseptic agents negatively affects the results of treatment of patients. The selective action of antiseptic agents leads to the elimination of sensitive cells of the microbial population, the spread of *Staphylococcal* strains resistant to antiseptics. The study

of formation of resistance in *Staphylococci* was aimed to find out mechanisms of resistance to medicinal antiseptic drugs. It was established that the formation of resistance of *Staphylococci* to medicines is accompanied by changes in morphology, culture, biological properties, sensitivity to DCM<sup>®</sup>, decasan<sup>®</sup>, horosten<sup>®</sup>.

The results of this study represent the microbiological substantiation of the use of antiseptic drugs. Medicinal decamethoxin<sup>®</sup> was re-registered in Ukraine by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 29, 2017 under No. 341. The validity of the registration certificate UA/12180/01/01 on the territory of Ukraine is **unlimited**.

Medicinal product of Decasan<sup>®</sup> 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**.

Medicinal product of Horosten<sup>®</sup> is re-registered in Ukraine for **5 year** period.

Validity of the registration certificate number UA/2048/01/01 in accordance with Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 11 від 15.01.2015 p. to 19.05.2019.

**Key words:** medicinal antiseptics, decametoxin<sup>®</sup>, decasan<sup>®</sup>, horosten<sup>®</sup>, miramistin, chlorhexidine, adhesion, resistance, *Staphylococcus*.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Ю. В. Кордон, Н. В. Задерей, О. К. Стукан, Л. К. Сорокоумова // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – №18. – С. 44-47. (Особистий внесок - дослідила формування резистентності до декаметоксину<sup>®</sup>).

2. Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, О.

К. Стукан // Антибиотики и химиотерапия. – М. – 2013. – Т. 58. – № 3-4. – С. 14-18. (Особистий внесок - дослідила протимікробні властивості декаметоксину<sup>®</sup> на музейних мікроорганізмах).

3. Місцевий вплив антисептичного медичного текстилю на тканини організму / О. А. Назарчук, С. В. Вернигородський, Н. В. Задерей, В. Г. Палій, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій, О. О. Гончар // Клінічна хірургія. – 2013. – №7 (846). – С. 61-64. (Особистий внесок – математико-статистична обробка даних, підготовка роботи до друку).

4. Обґрунтування застосування в хірургії фіксованих лікарських антисептичних засобів на основі декаметоксину / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, М. Д. Желіба // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії», Чернівці – 2013. – С. 89-91. (Особистий внесок - сформулювала висновки, підготувала матеріали до друку).

5. Дослідження антистафілокової активності антисептичних препаратів в неблагоприємних умовах оточуючого середовища / О. К. Стукан, О. І. Жорняк, Н. В. Задерей // Матеріали 10-ої науково-практичної конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2013 р. – С. 65-67. (Особистий внесок - вивчила активність двох антисептиків в присутності білків сироватки крові).

6. Формування резистентності *S. aureus* до декаметоксину, дезмістину, декасану, хлоргексидину / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Н. В. Задерей, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, О. К. Стукан // Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця – 2013р. – С. 75. (Особистий внесок - вивчила формування стійкості у стафілококів до декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>).

7. Дослідження мікробіологічної еквівалентності декаметоксину та його фіксованих лікарських форм / Д. В. Палій, Н. В. Задерей, О. К. Стукан, О. О. Гончар // Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця. – 2013. – С. 82-83. (Особистий внесок - вивчила антимікробну активність декаметоксину<sup>®</sup>, підготувала матеріали до друку).



8. Чутливість до антибіотиків та антисептиків мікрофлори ротової порожнини хворих на лімфобластний лейкоз / Н. С. Фоміна, Н. В. Задерей // Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця. – 2013. – С. 115. (Особистий внесок - визначила чутливість мікрофлори ротової порожнини до трьох фторхінолонів).

9. Резистентність клінічних штамів бактерій до антисептиків / О. К. Стукан, Є. Ф. Макац, Н. В. Задерей // Матеріали 13-ого з'їзду товариства мікробіологів України. – Ялта. – 2013. – С. 332. (Особистий внесок - визначила чутливість 10 штамів до антисептиків, підготувала матеріали до друку).

10. Вивчення властивостей, еквівалентності антимікробного препарату декаметоксину / Г. К. Палій, Д. В. Палій, Н. В. Задерей, О. О. Гончар // Матеріали 13-ого з'їзду товариства мікробіологів України. – Ялта. – 2013р. – С. 310. (Особистий внесок - вивчила протимікробну активність двох взірців декаметоксину<sup>®</sup>).

11. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, Г. Г. Назарчук, Д. П. Олійник, Б. М. Береза, Н. В. Задерей // Вісник морфології. – 2013. – №2 (Т.19). – С. 286-289. (Особистий внесок - визначила стійкість двох штамів стафілокока до декаметоксину<sup>®</sup>).

12. Анализ чувствительности клинических штаммов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палій, А. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, С. А. Назарчук, О. О. Гончар, Б. Н. Береза, Ю. В. Кордон, Ю. Ю. Трохименко // Педиатр. – 2013. – №4 (Т.4). – С. 23-26. (Особистий внесок - дослідила чутливість чотирьох штамів ешерихій до двох антисептиків, трьох антибіотиків).

13. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / О. А. Назарчук, Н. В. Задерей, В. Г. Палій, О. І. Кулаков, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С. Поліщук, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих

нововведень. – 2013. – Ч. I, випуск 38-39. – Реєстр №23/38/13.– С. 21-22. (Особистий внесок - вивчила фізико-хімічні, антимікробні властивості двох взірців текстильного матеріалу).

14. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, Ю. В. Кордон, О. О. Гончар, Б. М. Береза, Д. П. Олійник // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – №1. – С. 52-57. (Особистий внесок - дослідила чутливість десяти штамів бактерій до чотирьох антибіотиків).

15. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині / О. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, Б. М. Береза, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар // Матеріали міжнародної наукової конференції «Мікробіологія та алергологія. Наука і практика». Тези міжнарод. наук. конф. мікробіологів та імунологів -перспективи розвитку в 21 столітті. 10-11 квітня 2014 р. К. – С.73. (Особистий внесок - узагальнила результати визначення антимікробної активності антисептиків, підготувала роботу до друку).

16. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. О. Гончар, Н. В. Задерей, Б. М. Береза, П. О. Кравчук // Матеріали 11-ої науково-практичної конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів. – 2014. – С.81-83. (Особистий внесок - узагальнила результати формування стійкості бактерій до горостену®).

17. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. В. Задерей, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. – 2013. – Ч. I, випуск 38-39. – Реєстр №22/38/13. – С. 20-21. (Особистий внесок – визначила чутливість 15 штамів стафілокока до антисептичних засобів декаметоксину®, декасану®).

18. Мікробіологічне, клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, В. М. Буркот, Д. В. Палій, О. О. Гончар, Д. П. Олійник // Матеріали XV конгресу СФУЛТ, Чернівці-Київ-Чікаго. – 2014. – С. 282. (Особистий внесок - підготувала матеріали до друку).

19. Вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів для офтальмохірургії / Г. Г. Назарчук, Й. Р. Салдан, О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Н. В. Задерей, Ю. Й. Салдан // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 205-209. (Особистий внесок - узагальнила результати вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів).

20. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Г. К. Палій, І. І. Геращенко, Н. В. Задерей, С. І. Чорнокнижний, Д. В. Палій, Ю. В. Кордон, Б. М. Береза, В. М. Буркот, О. О. Гончар, П. О. Кравчук // Пат. 92800 UA. Україна, А61 L 15/12, А 61 L 15/03, u201205692; заявл. 10.02.2014; Опубл. 10.09.2014; Бюл. № 17. (Особистий внесок - вивчила антимікробну активність чотирьох взірців на чотирьох штаммах бактерій).

21. Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини організму / Л. К. Сорокоумова, Н. В. Задерей, Н. М. Шевчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 40-43. (Особистий внесок - вивчила антисептичні властивості препарату офтальмодек у десяти пацієнтів, підготувала роботу до друку).

22. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, В. В. Сухляк, Д. В. Палій, О. О. Гончар, А. В. Крижановська, Б. М. Береза, В. М. Буркот, П. О. Кравчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 44-47. (Особистий внесок - вивчила чутливість десяти штамів збудників до декаметоксину<sup>®</sup>, хлоргексидину, декасану<sup>®</sup>).

23. Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, В. В. Сухляк, Ю. В. Кордон, О. О. Гончар, А. В. Крижановська, Б. М. Береза, В. М. Буркот, Д. П. Олійник //

Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 57-60. (Особистий внесок - визначила протимікробні властивості антисептиків з різним рН поживного середовища, підготувала роботу до друку).

24. Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinoline / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Zaderey, D. Paliy, I. Kovalenko // Journal of Health Sciences. 2014. Vol. 4, № 16, P. 53-62. (Особистий внесок - визначила протимікробну активність ментолу, трьох взірців антисептиків, узагальнила результати дослідження).

25. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, І. В. Коваленко, Б. М. Береза, О. В. Яцула // Матеріали IV наук.-практ. конф. «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти». Вінниця 2015. С. 48-49. (Особистий внесок - визначила протимікробну активність антисептиків з різним рН поживних середовищ).

26. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Н. В. Задерей, Палій Д. В., Кордон Ю. В., Коваленко І. В. // Реєстр галузевих нововведень. – 2016. – Вип. 2, Т. 1. – Реєстр № 218/2/15. – С. 180-181. (Особистий внесок - вивчила фізико-хімічні властивості чотирьох взірців препарату, підготувала матеріали для реєстрації нововведення).

27. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Палій Г. К., Н. В. Задерей, Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Палій Д. В., Яцула О. В. // Реєстр галузевих нововведень. – 2016. – Вип. 2, Т. 1. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184. (Особистий внесок - сформулювала показання для профілактики інфекційних ускладнень з використанням антимікробних препаратів).

28. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізד хворих гінгівітом / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Н. В. Задерей, Б. М. Береза, О. В. Яцула, О. О. Гончар, В. П. Сорокоумов, М. О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016. – Т. 20, № 2. – С.

370-375. (Особистий внесок - вивчила чутливість мікрофлори до 10 антибіотиків і фторхінолонів).

29. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / D. V. Paliy, N. V. Zaderey, B. M. Bereza, O. O. Gonchar, O. V. Yatsula // II International Scientific Conference «Microbiology and immunology – the development outlook in the 21<sup>st</sup> century». Abstracts book (April 14-15, 2016, Kyiv 2016). P. 88. (Особистий внесок - підготувала матеріали до публікації).

30. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / D. Paliy, N. Zaderey, I. Kovalenko, O. Yatsula, A. Dudar // International Scientific Conference «Molecular microbiology and biotechnology». Abstracts. Odessa, Ukraine. June 21<sup>st</sup> – 23<sup>rd</sup> 2016. P. 34. (Особистий внесок - підготувала матеріали до друку).

31. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами // А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. 30-32.03.2017, м. Харків. С. 106-107. (Особистий внесок - розробила методику використання антисептиків, фторхінолонів у пацієнтів з гнійно-запальними процесами).

32. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я». Тернопіль. ТДМУ. «Укрмедкнига» 2017. С. 10-11. (Особистий внесок – визначила чутливість 10 штамів стафілокока, ешерихій до антисептиків).

33. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, А. В. Кулик // 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 - обґрунтувала методику застосування антибіотиків в поєднанні з антисептиками у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями).

34. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / О. А. Назарчук, Г. К. Палій, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 29 січня 2018 р. – Чернівці, 2018. – С 130-131. (Особистий внесок - провела аналіз чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків; обґрунтувала використання лікарських засобів для попередження формування стійкості у мікроорганізмів).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ (огляд літератури)..	25
<b>ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Характеристика властивостей антимікробних лікарських препаратів.....	36
2.2. Методика визначення властивостей мікроорганізмів .....	43
2.3. Методика вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.....	50
2.4. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків з використанням паперових дисків .....	53
2.5. Методика вивчення впливу несприятливих умов на антимікробні властивості лікарських препаратів.....	55
2.6. Методика вивчення впливу антимікробних препаратів на адгезію бактерій.....	56
2.7. Методика дослідження формування резистентності мікроорганізмів до лікарських препаратів.....	57
2.8. Методика математико-статистичного аналізу результатів ....	58
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА МІКРООРГАНІЗМИ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	59
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ДІЇ НА МІКРООРГАНІЗМИ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ В НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВАХ КУЛЬТИВУВАННЯ.....	80

4.1. Визначення впливу мікробного навантаження на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів.....	80
4.2. Дослідження впливу на мікроорганізми антимікробних препаратів в різних умовах рН поживного середовища .....	91
4.3. Вивчення впливу білків сироватки крові на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів.....	97
4.4. Дослідження дії антисептичних лікарських препаратів на адгезивні властивості бактерій.....	102
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУВАННЯ У МІКРООРГАНІЗМІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	112
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	120
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	135
ДОДАТКИ.....	164
ДОДАТОК А1.....	164
ДОДАТОК А2.....	165
ДОДАТОК А3.....	166
ДОДАТОК А4.....	167
ДОДАТОК А5.....	168
ДОДАТОК А6.....	169
ДОДАТОК А7.....	170
ДОДАТОК А8.....	171
ДОДАТОК А9.....	172



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

**АБЗ** – антибактеріальний засіб

**АБП** – антибактеріальний препарат

**АСЗ** – антисептичний засіб

**АТСС** – American taxonomic culture collection, 12301, Parklawn Drive  
Rockville, MD 20852, USA

**ВЛІ** – внутрішньолікарняні інфекції

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

**ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я

**ГС<sup>®</sup>** - горостен<sup>®</sup>

**ДДМ** – диско-дифузійний метод

**ДКМ<sup>®</sup>** – декаметоксин<sup>®</sup>

**ДН** - декамін

**ДС<sup>®</sup>** – декасан<sup>®</sup>

**ІАМ** – індекс адгезії мікроорганізмів

**КА** – коефіцієнт адгезії

**КУО** – колонієутворююча одиниця

**ССМ** – Чеська колекція мікроорганізмів

**М** – середня арифметична

**m** – середня похибка середнього арифметичного

**МІК** – мінімальна інгібуюча концентрація

**МПА** – м'ясо-пептонний агар

**МПБ** – м'ясо-пептонний бульйон

**МБсК** – мінімальна бактеріостатична концентрація

**МБцК** – мінімальна бактерицидна концентрація

**МР** – мірамістин

**ПМС** - поліметилсілоксан

**СПА** – середній показник адгезії

**p** – критерій достовірності відмінностей

**ХГБ** – хлоргексидину біглюконат

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Зростання хірургічних втручань, інструментальних методів діагностики, лікування з використанням складної апаратури призвело під впливом несприятливих біологічних, хімічних, фізичних факторів до збільшення резервуарів і шляхів розповсюдження збудників. Досягненням науки залишається використання антибіотиків, антисептичних препаратів. Проте, застосування антимікробних лікарських засобів для лікування, профілактики інфекційних хвороб супроводжується поширенням стійких варіантів збудників, кількість яких збільшується щорічно [1-14].

Багатьма дослідженнями доведено, що стійкі до лікарських препаратів мікроорганізми мають високу вірулентність. Захворювання, викликані цими штамми, часто характеризуються важким перебігом. Застосування протимікробних ліків не завжди в цих випадках забезпечувало бажаний клінічний ефект [15-19]. В такій складній ситуації важливе значення набувають нові антимікробні препарати, які проявляють високу дію на стійкі варіанти збудників [20-27]. Одужання пацієнтів залежить від раціонального застосування ефективних лікарських препаратів в їх комплексному лікуванні. Досвід використання антибіотиків протягом багатьох десятиліть показує, що в найближчі роки хіміотерапевтичні засоби та антисептики залишаться провідними засобами профілактики, лікування інфекційних захворювань. Необхідно підкреслити, що на фоні широкого застосування антибіотиків щоденно все частіше використовують антисептичні препарати для профілактики, лікування, тому існує необхідність в подальшому дослідженні чутливості музейних та клінічних штамів мікроорганізмів, вивченні механізмів дії, фармакокінетики, систематичному аналізі стійкості мікроорганізмів до лікарських препаратів [28-50].

Подальше поширення гнійно-запальних інфекційних захворювань дає підстави відносити їх до актуальної проблеми медицини. Загальновідомою залишається полімікробна природа цієї патології. В таких

умовах актуалізується застосування лікарських антисептичних препаратів. Фахівці щоденно використовують антисептичні лікарські засоби, які згубно діють на збудників гнійно-септичних процесів. Завдяки постійній генетичній, екологічній мінливості збудників антимікробні препарати втрачають щоденно ефективність. Актуальними залишаються дослідження антисептичних препаратів, які ефективно діють на умовно-патогенні мікроорганізми [51-100].

Застосування антисептиків базується на розумінні важливої ролі антимікробних препаратів в процесах, що забезпечують лікувальну, профілактичну дію вітчизняних антимікробних препаратів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>. Перспективним напрямом мікробіології залишається обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів. На підставі викладеного вище доцільно провести всебічне порівняльне дослідження антистафілококової активності антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, що мають в своєму складі ДКМ<sup>®</sup>.

**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 МОЗ України «Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності властивостей антимікробних засобів з використанням їх спрямованого транспортування» (№ державної реєстрації 0110U006916), «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину<sup>®</sup> та його лікарських форм» (№ державної реєстрації 0115U006000, 2016-2020 рр.).

**Мета** - розробити мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином<sup>®</sup> для лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології.

**Завдання дослідження:**

1. Провести мікробіологічне дослідження лікарських препаратів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, асперсепту плюс, горостену<sup>®</sup>, декаміну, хлоргексидину.

2. Визначити чутливість ізолятів мікроорганізмів до антибіотиків, антимікробних засобів декаметоксину<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, мірамістину, декаміну, хлоргексидину.

3. Вивчити вплив несприятливих факторів на протимікробну активність декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину.

4. Дослідити закономірності формування резистентності у мікроорганізмів до декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>.

5. Вивчити вплив антисептичних препаратів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, декаметоксину в поєднанні з гентаміцином на адгезивну здатність бактерій.

**Об'єкт дослідження:** колекційні, клінічні штами стафілококів та інших умовнопатогенних мікроорганізмів, що викликають гнійно-запальні захворювання.

**Предмет дослідження:** протимікробна антистафілококова активність антисептиків ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, асперсепт плюс, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину.

**Методи дослідження:** мікробіологічні (визначення властивостей штамів мікроорганізмів); морфологічні (мікроскопія), біохімічні (культивування, ідентифікація), вивчення чутливості стафілококів до антисептиків, антибіотиків; антимікробна активність антисептичних препаратів в несприятливих умовах; формування резистентності до антисептиків у мікроорганізмів; математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначено чутливість до антибіотиків, антисептичних препаратів стафілококів, які виділені від пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями. Виявлено значне поширення резистентних до антибіотиків штамів *S. aureus*.

В результаті дослідження антисептичних засобів, антибіотиків розширено та доповнено сучасні уявлення, які характеризують профіль, широту спектру протимікробної дії на музейні та клінічні штами стафілококів та інших умовнопатогенних мікроорганізмів, що є збудниками гнійно-септичних захворювань; обґрунтовано вплив несприятливих факторів на чутливість штамів стафілококів до лікарських препаратів (рН поживного середовища, мікробне навантаження; різна концентрація білків сироватки крові).

Виконано мікробіологічне обґрунтування доцільності та перспективності використання лікарських препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> для профілактики та лікування стафілококових гнійно-запальних захворювань. Препарат асперсепт плюс має захист патентом України на корисну модель (патент № 92800; опубл. 2014. Бюл. № 17); розроблено нововведення. Досліджено дію антисептичних засобів ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, гентаміцину на адгезивні властивості стафілококів, формування резистентних варіантів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведеного експериментального мікробіологічного дослідження служать обґрунтуванням використання лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, асперсепту плюс для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології.

Отримані результати дослідження протимікробних властивостей ДКМ<sup>®</sup> включено до аналітичної нормативної документації, внесено до Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (реєстраційне посвідчення UA/2180/01/01 від 29.03.2017 р.) з терміном дії **безстроково**. Відповідно до наказу МОЗ № 341 ДКМ<sup>®</sup> використовують для промислового виробництва лікарських препаратів. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Лікарський антисептичний засіб декасан<sup>®</sup> перереєстровано в Україні **безстроково**, внесено до Державного реєстру лікарських засобів МОЗ

України (реєстраційне посвідчення UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р. Термін дії посвідчення на території України **необмежений** відповідно до наказу МОЗ № 1391.

Лікарський засіб горостен<sup>®</sup> перереєстровано в Україні. Рішення про перереєстрацію на **5 років** затверджене наказом МОЗ України від 15.01.2015 р. № 11. Термін дії реєстраційного посвідчення № UA/2048/01/01 до **19.05.2019 р.**

Інструкції по медичному застосуванню ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> затверджено Фармакологічним центром МОЗ України. Лікарські антисептичні препарати ДКМ<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup> рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України для лікування, профілактики вірусних, бактеріальних, грибкових гнійно-запальних захворювань у людей.

Результати досліджень впроваджено в навчальні програми кафедр мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 15.06.2014 р.), Ужгородського національного університету (акт впровадження від 03.09.2014 р.), Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 30.09.2014 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 06.10.2014 р.), Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 05.11.2014 р.), Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 27.11.2014 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та іноземної літератури. Науковий напрям дослідження автор обрала самостійно, сформулювала тему, мету та задачі дослідження, оволоділа методиками дослідження лікарських препаратів.

Автор самостійно вивчила антимікробну протистафілококову активність лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, МР, ХГБ; визначила швидкість формування стійкості у бактерій до антимікробних препаратів, встановила вплив

несприятливих умов на антимікробну активність антисептиків. Дисертант самостійно узагальнила теоретичні, практичні положення дисертаційного дослідження, зробила аргументовані висновки, практичні рекомендації, які впливають з результатів наукової роботи. Персональний внесок дисертанта наводиться в дисертації, авторефераті в списку опублікованих праць.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки та рекомендації обговорено на міжнародних науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2012, 2014), «Актуальні питання хірургії» (Чернівці, 2013), «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу (Львів, 2013,2014), міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених (Вінниця, 2013, 2014), XIII з'їзді товариств мікробіологів України (Ялта, 2013), XV конгресі СФУЛТ (Київ-Чікаго-Чернівці, 2014), IV науково-практичній конференції «Запалення: морфологічні, хірургічні аспекти» (Вінниця, 2015), Першій, Другій наукових конференціях «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 century (Kyiv, 2014, 2016), науковій конференції «Molecular microbiology» (Одеса, 2016), науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2017), Першій міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції (Суми, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 34 наукові роботи, з них – 12 статей у наукових фахових виданнях визначених ДАК України, що включені до міжнародних наукометричних систем Scopus, Index Copernicus, 17 у збірниках з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, один патент України на корисну модель, чотири галузевих нововведення.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена українською мовою на 172 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 29 таблицями, 21 рисунками, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який нараховує 251 джерело на 29 сторінках (199 кирилицею та 42 латиною).



**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНА МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**  
**АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**  
*(Огляд літератури)*

Антимікробні препарати відіграють важливу роль в медицині, інших галузях науки, які є об'єктом вивчення мікробіології. Початок дослідження антимікробних препаратів характеризував емпіричний пошук біологічно активних речовин з різних природних джерел. З розвитком мікробіології сформувався науковий напрям, в якому використовували досягнення біології, хімії, фізики. За короткий період були виділені біологічні активні речовини з рослин; розроблені методи синтезу нових хімічних сполук, як результат хімічних перетворень. Вивчення будови антимікробних речовин наблизило нас до відкриття механізмів протимікробної дії, формування стійкості до лікарських препаратів у збудників інфекційних захворювань. Так, Роберт Кох визначив причини виникнення ранових інфекцій, які актуальні тепер; вперше провів важливі дослідження антимікробних засобів, показавши, що не існує ліків, які можуть бути одночасно ефективними проти вегетативних, спорових форм бактерій. Дослідження антимікробних препаратів з актиноміцетів, пліснявих грибів, завершилось створенням великої кількості лікарських засобів, які одержали назву антибіотиків. Антибіотики виробляють тепер у промислових масштабах з використанням біосинтезу.

Успіхи в розвитку хімії завершилися створенням ряду антисептиків, антибіотиків, які застосовують для профілактики, лікування багатьох захворювань [101-153]. В другій половині XIX століття антисептики поширили як засоби для профілактики інфекційних захворювань. Їх оцінювали як вискоєфективні, доступні ліки. Антимікробні засоби мають діяти на бактерії бактеріостатично, а також викликати бактерицидний ефект. Всебічне вивчення антисептичних, хіміотерапевтичних властивостей

лікарських препаратів значно розширило арсенал антимікробних препаратів, до яких належить лікарський засіб декаметоксин<sup>®</sup> [154].

Декаметоксин<sup>®</sup> (ДКМ<sup>®</sup>) розчиняється в воді, етанолі, не розчиняється в бензолі, ацетоні. Препарат стабільний в розчинах. Він витримує стерилізацію кип'ятінням, не руйнується в автоклаві протягом години під тиском в одну атмосферу, що відповідає температурі + 120<sup>0</sup>С. Вплив ДКМ<sup>®</sup> на термогенез в культур *Candida albicans*, золотистого стафілокока вивчали в присутності різних концентрацій по характеру змін термогенезу на термограмах. Доведено, що в присутності ДКМ<sup>®</sup> ( $9,8 \cdot 10^{-4}$ - $3,9 \cdot 10^{-3}$  мкг/мл) спостерігали пригнічення термогенезу у стафілококів з одночасною деформацією профілю кривих. Збільшення концентрації ДКМ<sup>®</sup> приводило до тимчасового зростання теплопродукції, що вказувало на специфіку дії препарату. Встановлено, що діапазон дії ДКМ<sup>®</sup> на мікроорганізми знаходився в межах 0,0001-1 мкг/мл. Концентрація понад один мкг/мл ДКМ<sup>®</sup> зупиняла тепловиділення в мікроорганізмів [155].

В результаті бактеріологічного обстеження хірургічних хворих з гнійними ранами виділено 300 штамів бактерій та визначено їх чутливість до ДКМ<sup>®</sup>, антибіотиків. Встановлено, що на 76 % штамів стафілококів ДКМ<sup>®</sup> діяв бактерицидно в концентраціях 0,25-4 мкг/мл. Відзначено, що 76 % штамів стафілокока володіли ознаками патогенності, 73 % стафілококів виявились полірезистентними до антибіотиків [156].

Відомо, що токсигенні варіанти збудника дифтерії виділяють екзотоксин, тому було важливо вивчити токсиноутворення у дифтерійних паличок в присутності суббактеріостатисних доз ДКМ<sup>®</sup>. Доведено, що ДКМ<sup>®</sup> в суббактеріостатичній дозі 0,03 мкг/мл тормозив токсиноутворення у токсигенних штамів збудника дифтерії [157]. ДКМ<sup>®</sup> одночасно проявляв детоксикуючу дію на дифтерійний екзотоксин (0,1 мкг/мл).

Відомо, що хірургічний шовк стерилізують розчинами антимікробних препаратів. Доведено, що після знезараження 0,1 % спиртовим розчином ДКМ<sup>®</sup> протягом 12 годин проби шовку виявились стерильними [158].

Встановлено, що в операційних ранах після зашивання шовком, капроном, лавсаном, знезаражених 0,1 % розчином ДКМ<sup>®</sup>, наступала нормалізація температури, ліквідація місцевої запальної реакції, відсутність післяопераційних ускладнень.

Антибіотики, антисептики відіграють важливу роль в лікуванні захворювань мікробної етіології. В залежності від важкості і характеру патології лікарські препарати мають відповідну лікувальну дію. Антибіотикотерапія завжди має бути зваженою, раціональною. Застосування антибіотиків передбачає виконання наступних основних правил. Антибіотик використовують відповідно чутливості до нього збудника. Антибіотик призначають в разовій і добовій дозі, які забезпечують діючу концентрацію в вогнищі запалення. Антибіотик застосовують в разовій, добовій, курсовій дозах, які максимально обмежують несприятливу дію на макроорганізм. Наріжним каменем протимікробної терапії залишається активність препарату проти збудника. Лікарські засоби етіотропної дії ефективні лише в тому випадку, якщо захворювання викликано чутливим до антимікробного препарату мікроорганізмом [156].

В якості антимікробних засобів застосовують аміноглікозиди, фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, антисептики. Аміноглікозиди складають велику групу структурно подібних, але різних за своїми властивостями антибіотиків з широким спектром дії. Зв'язуючись з субодиницями бактеріальних рибосом, аміноглікозиди проникають у клітини. При цьому препарати порушують синтез білка в мікробній клітині, змінюють проникність цитоплазматичної мембрани. До цієї групи відносять стрептоміцин, неоміцин, канаміцин; до наступної – гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин, амікацин та ін. Аміноглікозиди неактивні або малоактивні до стрептококів, ентерококів; не діють на облигатні анаеробні бактерії. Аміноглікозиди мають нефротоксичну, ототоксичну дію, блокують нервовом'язову провідність підчас ефірного наркозу, застосуванні міорелаксантів. Доцільність застосування різних аміноглікозидів пояснюють

відсутністю перехресної стійкості до цих антибіотиків у основних збудників. Найчастіше застосовують гентаміцин і тобраміцин, які активні до стафілококів, грамнегативних бактерій, включаючи *P. aeruginosa*, протейів. Стійкість до цих препаратів поширена у 7 – 10 % збудників гнійної патології [159,160].

Фторхінолони складають групу синтетичних протимікробних лікарських засобів. Механізм їх дії полягає в здатності інактивувати фермент бактеріальної клітини ДНК-гіразу. Препарати активні у відношенні грампозитивних і грамнегативних бактерій; неактивні до грибів, вірусів, найпростіших. Важливою властивістю фторхінолонів ципрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину залишається висока чутливість грамнегативних бактерій, в тому числі, багатьох штамів синьогнійної палички. Пневмококи, ентерококи, стрептококи є малочутливими частково або повністю стійкі до цих препаратів. Активність фторхінолонів у відношенні до стафілококів поступалась дії традиційних протистафілококових антибіотиків. В наступні роки були синтезовані спарфлоксацин, флероксацин, гатифлоксацин з кращим потенціалом до стафілококів. Фторхінолони не діють на облигатні анаеробні бактерії. Разом з тим фторхінолони здатні викликати симптоми враження мозку. Як правило, легкі, але зрідка можуть проявлятися важкі психічні розлади. Можуть мати місце алергічні реакції, порушення функції шлунково-кишкового тракту [160].

Левофлоксацин є лівообертаючим ізомером офлоксацину, який використовують в клінічній практиці. Він володіє важливими властивостями. В нього вища активність до стафілококів, стрептококів, пневмококів. Питання проникнення левофлоксацину в тканини вивчені недостатньо [160-163].

Завдяки зусиллям фармацевтичного і фармакологічного співтовариств антибіотики і антисептичні лікарські препарати стали важливим об'єктом дослідження сучасної медицини [164]. Важливу проблему медицини складає стійкість мікрофлори до протимікробних препаратів. Вивчення чутливості до

антибіотиків мікрофлори показало високу резистентність до тетрацикліну (52,9 %), еритроміцину (41,2 %) та левоміцетину (32,4 %). Найнижчу резистентність збудників відмітили до левофлоксацину - 12,5 % [165]. Серед, ізольованих у пацієнтів з бактеріальною інфекцією рогівки виявили штами чутливі *P. aeruginosa* до ципрофлоксацину (80 %), ампіциліну (20 %), цефалексину (14 %) [166]. У дітей із запальними захворюваннями переднього відрізка ока серед *S. epidermitis* і *S. aureus* виявили резистентність до ампіциліну (67,3 %), азитроміцину (38,9 %) і хлорамфеніколу (28,6 %) [167, 168].

Частота резистентних штамів збудників бактеріальної інфекції визначає використання нових антибіотиків широкого спектру дії. Разом з тим, антибіотики часто можуть призводити до виникнення токсико-алергічних реакцій на лікарські засоби. Необхідно звернути більшу увагу на застосування сучасних антисептиків, які, в порівнянні з антибіотиками, мають широкий спектр активності. Запальні захворювання, які потребують лікування в амбулаторних умовах, досить добре вивчені. Лабораторне обстеження з виділенням збудника, визначення активного по відношенню до нього антибіотика займає багато часу. В лікуванні таких хворих як можна раніше призначають препарати широкого спектру дії.

Важливою перевагою в офтальмології є місцеве застосування лікарських засобів, які дозволяють створити високу їх концентрацію в вогнищі запалення. В лікуванні інфекційних процесів все більше віддають пріоритет антисептичним препаратам [169-171].

Антисептичні речовини локалізують збудників у вогнищі запалення, запобігають їх розповсюдженню і проникненню в лімфатичне, кровоносне русло; знижують адгезивні властивості мікроорганізмів; пригнічують фактори патогенності бактерій; дають тривалий антимікробний ефект; посилюють дію антибіотиків і захисних факторів макроорганізму [171-175]. Протимікробні властивості лікарських засобів, що належать до четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), обумовлюють гідрофільні полярні четвертинні

амонієві групи і гідрофобні вуглеводневі радикали. ЧАС мають здатність вбудовуватися в цитоплазматичну мембрану і приводити до змін в ліпідному комплексі. В результаті з мікробної клітини виходять цитоплазматичні компоненти, знижується активність деяких бактеріальних ферментів, які функціонально зв'язані з конформаційним станом ліпідного комплексу цитоплазматичної мембрани. Четвертинні амонієві сполуки чинять вплив на плазмідні бактерій, блокуючи передачу фактора резистентності, що призводить до підвищення чутливості бактерій до антибіотиків [175-177].

При порівнянні різних антисептиків, що відносять до класу поверхневоактивних, по здатності до елімінації плазмід антибіотикорезистентних мікроорганізмів декаметоксин перевершив хлоргексидин, мірамістин та фогуцид [178]. До позитивної характеристики декаметоксину відносять його здатність підвищувати чутливість мікроорганізмів до дії антибіотиків [179, 180].

Одним з механізмів реалізації протимікробного ефекту декаметоксину є пригнічення дегідрогеназної активності, що впливає на транспорт іонів через біологічні мембрани, пригнічує синтез пептидогліканів, порушує енергетичний обмін бактерій [181]. В медичній практиці успішно застосовують препарати на основі декаметоксину. Декаметоксин є ефективним препаратом у боротьбі з гнійно-запальними захворюваннями [182,183]. Його антимікробні властивості вивчили на мікроорганізмах, які належали до 7 родин та 16 родів.

В результаті досліджень було доведено, що антисептик ДКМ<sup>®</sup> має високу антимікробну активність, широкий спектр протимікробної дії [184,185]. Досвід лікування гнійно-запальних захворювань з використанням антисептиків накопичено в пульмонології, гінекології, урології, гастроентерології, травматології, офтальмології, оториноларингології, дерматології [186,187]. Широке застосування декаметоксину знайшло в гнійній хірургії та лікуванні нозокоміальних інфекційних ускладнень [188].

Доведено високі дезінфікуючі властивості 0,1 % та 0,5 % розчинів декаметоксину. Препарат проявляв активність щодо стафілококів, вульгарного протею, ешерихій, псевдомонад, антракоїдів та клостридій. Порівняльне вивчення активності декаметоксину з 5 % розчином хлораміну, лізолем показало, що декаметоксин мав дезінфікуючу дію, яка перевищувала активність цих речовин в 52 рази [188,189]. В порівняльному дослідженні 0,1% водного розчину декаметоксину з хлорвмісним (0,5 %) дакеном, йодвмісним (10 %) бетадином та 10 % розчином перекису водню антимікробна, знезаражуюча та дезінфікуюча дія декаметоксину перевищувала дані антисептики [190,191].

Встановлено, що декаметоксин проявляв вібріоцидну активність, викликав загибель НАГ вібріонів в середовищі з концентрацією 0,025 % протягом хвилини. Значні дезінфікуючі властивості виявляли у 0,1 % та 0,5 % розчинів ДКМ. Препарати проявляли активність щодо стафілокока, вульгарного протею, ешерихій, псевдомонади антракоїда та клостридій. Знезаражуюча дія значно посилювалась при 40°C і при цьому скорочувалася експозиція стерилізації [190].

Розчин декаметоксину успішно використовували для надання антимікробних властивостей шовним матеріалам. В хірургічній практиці застосовують шовк та кетгут, імпрегновані декаметоксином в полі постійного струму [192,193]. Хірургічні матеріали мають виражену протимікробну дію у відношенні основного спектру збудників хірургічної інфекції, зберігають протимікробну активність протягом 20 діб. Регенерація ран зашитих таким матеріалом, відбувалась без гнійно-запальних ускладнень. Поряд з шовними нитками використовували перев'язувальний матеріал, просякнутий декаметоксинвмісним складом [193-195].

Серед антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук використовують також мірамістин, який володіє помірним спектром антимікробної дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів, деяких вірусів [196]. Доведено високу активність мірамістину для

профілактики та лікування венеричних захворювань. При використанні 0,01% розчину мірамістину в інгаляціях виявлено підвищення фагоцитарної активності [197-200].

Дослідження впливу мірамістину на формування лікарської стійкості стафілококів показало, що препарат підвищував проникливість клітинних стінок бактерій, змінював їх поверхневі структури, перешкоджав передачі плазмід під час кон'югації, трансдукції. Мірамістин знижує стійкість бактерій до антибіотиків, володіє імуноад'ювантною дією, не має місцевоподразнюючого, алергізуючого ефекту, не діє тератогенно, ембріотоксично, канцерогенно та мутагенно [200].

Проблема профілактики, лікування інфекційних ускладнень, обумовлених *P. aeruginosa*, ускладнюється їх високими адаптаційними властивостями і проявляється швидким формуванням антибіотико-, антисептикорезистентності.

З метою подолання стійкості мікроорганізмів до антибіотиків перспективним вважають використання антисептичних лікарських препаратів. Застосування комбінованого впливу антимікробних препаратів з різними механізмами дії забезпечує перспективу ефективного подолання резистентності у збудників псевдомонадних інфекцій. Автори обґрунтували доцільність застосування антисептика декаметоксину у резистентних штамів *P. aeruginosa* до цефалоспоринів в поєднанні з псевдомонадними бактеріофагами.

Встановлено, що чутливість *P. aeruginosa* до бактеріофагів та цефалоспоринів підвищується в присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину. Доведено, що резистентні до цефалоспоринів штами *P. aeruginosa* не мали перехресної стійкості до декаметоксину і бактеріофагів. Застосування цього антисептика у суббактеріостатичній концентрації підвищило в 7-8, 5 раз чутливість бактерій до цефалоспоринів [201].



У комплексному лікуванні хворих з тяжкими опіками важливу роль відводять місцевому застосуванню протимікробних засобів, спрямованих на пригнічення збудників у рані та їх ерадикацію з ранових поверхонь, які є потенційними вхідними воротами і резервуаром опікової інфекції. Автори вивчали ступінь мікробної колонізації (МК) опікових ран в гострому періоді опікової хвороби при застосуванні антимікробної композиції (АМК) з програмованим вивільненням декаметоксину. Встановлено, що *A. baumannii*, *P. aeruginosa* найчастіше колонізували опікові рани. Застосування антимікробної композиції з декаметоксином супроводжувалось зменшенням МК ран (14-та доба – Log 5,5 КУО/мл; 21-ша доба - Log 2,4 КУО/мл). Доведено, що застосування АМК з програмованим вивільненням декаметоксину ефективно зменшувало МК, сприяло прискоренню регенерації ран [202].

Стійкість збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів потребує значно більших витрат медичних ресурсів. Бактерії характеризуються стійкістю до цефалоспоринів третього та четвертого покоління, антибіотиків-карбапенемів, здатністю формувати нові механізми резистентності. Дослідження ефективності поєданого впливу суббактеріостатичних доз декаметоксину та сучасних антибіотиків показано істотне посилення бактерицидної дії та обґрунтовує доцільність їх комбінованого застосування [203].

За даними наукової літератури відомо, що лікарські препарати, які містять чотирьохвалентний азот ефективно використовують для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань [204]. При цьому встановлено високу чутливість штамів золотистого стафілококу до септефрилу. В присутності білків сироватки крові антимікробна активність септефрилу зменшилась. Проте, вона залишалась на високому рівні для клінічних штамів стафілококу. В іншій публікації встановлено, що азотвмісні синтетичні препарати володіли широким спектром протимікробної дії на грампозитивні бактерії. Антибіотикорезистентні штами стафілокока не

мають маркерів резистентності до препаратів, що містять в молекулі ментол, фенол і хінолін [206].

Моніторингове дослідження антибіотикорезистентності у 229 штамів бактерій показало, що основною причиною гнійно-запальних процесів м'яких тканин залишались стафілококи (67,2 % випадків). В роботі показано, що клінічні штами бактерій залишались високочутливими до фторхінолонів, цефалоспоринів, гентаміцину, лінкоміцину. В перспективі автори планують вивчити швидкість формування резистентності до сучасних вітчизняних антисептиків та їх комбінацій з антибіотиками [207-210].

Лікування пневмоній проводять з урахуванням етіологічного чинника та особливостей перебігу захворювання. Основні принципи лікування зводять до проведення боротьби зі збудниками та врахуванням їх чутливості до антибіотиків, антисептиків. З 294 штамів бактерій до кокової групи мікроорганізмів належало 73,5 %. Встановлено високі бактерицидні властивості декаметоксину щодо стафілококів ( $1,65 \pm 0,20$  мкг/мл), що переважало ефективність хлоргексидину біглюконату в 3,14 рази, мірамістину в 2,44 рази. Виділені штами бактерій були помірно резистентними до всіх досліджуваних антибіотиків [211-213].

Провідним механізмом стійкості бактерій до фторхінолонів є модифікація мішені дії двох бактеріальних ферментів, якими є топоізомераза II та топоізомераза IV, які необхідні для нормальної реплікації ДНК-гірази. Основою формування стійкості бактерій до фторхінолонів є мутації в генах *gyrA* і *parC* [214]. В процесі ситуації в одному або двох цих генах вони можуть накопичуватися та зумовлювати поступове зниження спорідненості ферментів до фторхінолонів.

В Німеччині, Данії, Бельгії та інших багатьох країнах антисептичні засоби прирівнюють до лікарських антимікробних препаратів, які проходять обов'язкову реєстрацію, отримують дозволи на використання на основі всебічного токсикологічного, мікробіологічного, клінічного дослідження [215-219].

Високі вимоги висувають до антисептиків для обробки рук із-за частого і тривалого їх використання. Здорова доглянута шкіра являється запорукою успішної антисептики рук, оскільки суттєве зниження чисельності мікроорганізмів можливе тільки на здоровій шкірі. Необхідно враховувати дані про вплив діючої речовини на пошкоджену шкіру, та як шкіра піддається великим професійним навантаженням, частому мікротравмуванню. У них мають бути відсутні фототоксичні і фотосенбілізуючі побічні реакції. Діючі речовини, володіючи летючими властивостями, необхідно перевіряти на потенційну небезпеку інгаляційної дії. Необхідно врахувати можливість алергічних реакцій [117].

Отже, антисептичні лікарські препарати постійно застосовують в медичній практиці в якості ефективних лікувальних, профілактичних антимікробних засобів. Антимікробний лікарський препарат декаметоксин відносять до високоефективних антисептичних препаратів з антибактеріальною, противірусною, протигрибковою дією; високою активністю по відношенню до антибіотикорезистентних варіантів мікроорганізмів. Всебічне дослідження антисептичного лікарського препарату ДКМ дозволить вдосконалити методи профілактики, лікування інфекційних запальних захворювань.

**Висновок.** Боротьба з гнійною інфекцією залишається актуальною проблемою сучасної медицини, яка загострюється в зв'язку з погіршенням екологічної ситуації оточуючого середовища; подальшим зниженням імунологічної реактивності організму людей. Необхідно зазначити, що поширення резистентних до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень обмежує застосування цих медичних засобів. Лікарські препарати (хлоргексидину біглюконат, горостен, декасан, окодек, офтадек, мірамістин, етоній та інші) застосовують в різних галузях медицини як високоефективні лікарські антимікробні препарати, які заслуговують на подальше всебічне дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дисертаційній роботі наведено результати мікробіологічного дослідження антибіотиків, лікарських антисептичних препаратів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>. В якості препаратів для порівняння використовували лікарські препарати мірамістин, декамін, нітазол, хлоргексидин та інші. Дослідження проводили на базі бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України. Бактеріологічна лабораторія пройшла атестацію в МОЗ України, та отримала свідоцтво про атестацію № 056/15 від 22.10.2015 р., яке чинне до 21.10.2020 р. 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.

#### **2.1. Характеристика властивостей антимікробних лікарських препаратів**

**Хімічна характеристика декаметоксину<sup>®</sup> (ДКМ<sup>®</sup>).** Лікарський антимікробний препарат ДКМ має хімічну назву [1,10-Декаметилен-біс (N,N-диметилментоксикарбонілметил) амонію дихлорид], який належить до четвертинних амонієвих сполук (рис. 2.1). Препарат відносять до катіонних поверхнево-активних речовин. ДКМ<sup>®</sup> містить L – ментол, який одержують з м'яти.

Декаметоксин синтезували, описали доктор хімічних наук А. І. Лопушанський, кандидати хімічних наук А. К. Горбань, В. В. Удовицька [216,217].

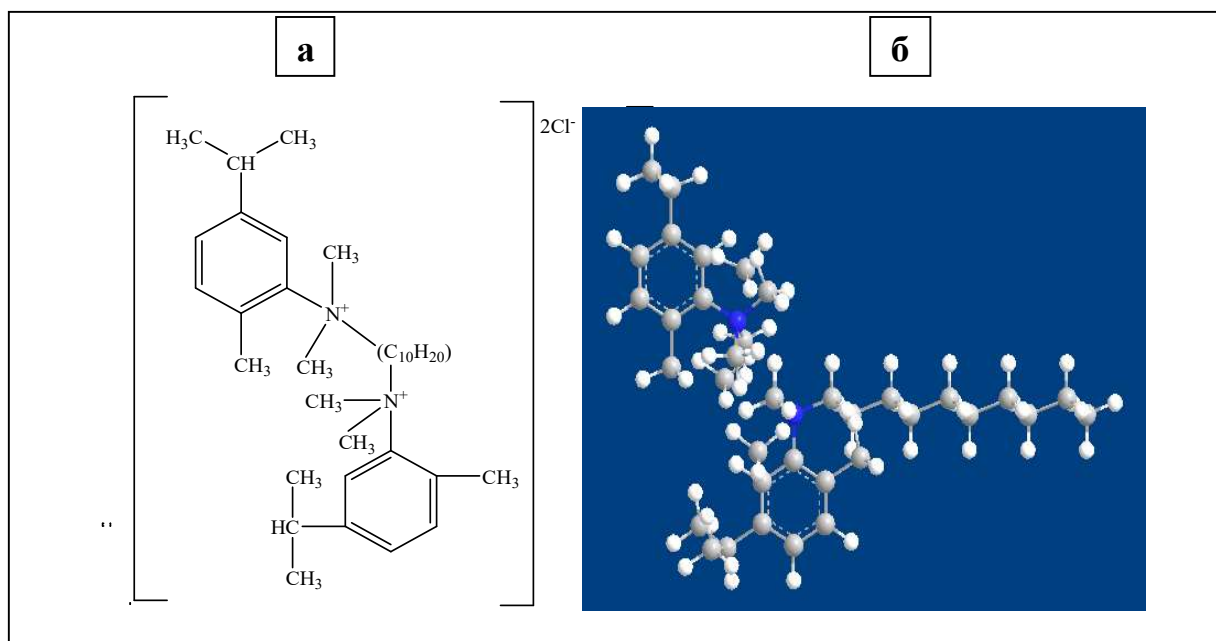


Рис. 2.1. Декаметоксин® (Decamethoxinum): а – структурна хімічна формула; б – просторова будова ДКМ у форматі 3D

**Фармакологічні властивості.** ДКМ® - антибактеріальний, протівірусний, антигрибковий препарат. Лікарський засіб справляє високу мікробостатичну, мікробіцидну дію на антибіотикорезистентні штами збудників інфекційних захворювань.

Лікарський антисептичний препарат ДКМ® застосовують у вигляді водних, водно-спиртових, спиртових, гліцеринових розчинів (декасан, офтадек, антифунгін, аурисан, горостен), таблеток септефрил, тощо. Лікарські форми ДКМ® завдяки його фармакологічним властивостям, діапазону протимікробної дії мають гарні можливості застосування цих антисептичних препаратів для профілактики, лікування в хірургії, анестезіології, інтенсивній терапії, гінекології, урології, оториноларингології, офтальмології, дерматології, стоматології та ін.

На лікарський засіб декаметоксин® видано реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12180/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 29.03.17 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)» декаметоксин (порошок, субстанція) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

*Опис.* Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким характерним запахом, 1 % розчини безбарвні і прозорі; рН 1 % розчину від 5,5 до 7,5.

**Декасан<sup>®</sup> (ДС<sup>®</sup>)** відповідає АНД, затвердженій наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 139. Термін його дії **необмежений**. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01.

ДС<sup>®</sup> має наступний склад:

декаметоксину (в перерахунку на суху речовину по ФС 42У-46-152-97)  
– 0,2 г

натрію хлориду (ТФС 42У – 212 – 1053 – 99) – 9,0 г

води очищеної (ФС 42 – 2619 – 89) – до 1 л.

**Фармакотерапевтична група. Антисептики та дезінфікуючі засоби**  
**Код АТС D08A**

Декасан<sup>®</sup> згідно АНД є безбарвною, прозорою рідиною (ДФУ 2001, 1 вид., 2.3.1). Спектрофотометрично вміст  $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$  становить від 0,00018 до 0,00022 г/мл. Вміст натрію титриметрично має бути 0,0087 – 0,0093 г/мл. Спектр поглинання досліджуваного розчину декасану<sup>®</sup> для кількісного визначення, в ділянці від 400-600 нм з «плечем» в ділянці від 508-510 нм і максимум з довжиною хвилі  $540 \pm 2$  нм. Обов'язковою умовою є стерильність препарату (ДФУ 2001, 1 вид., 2.6.1) [220].

**Фармакологічні властивості.** Антимікробний протигрибковий препарат ДКМ<sup>®</sup> концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин справляє виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії,

еритразми, деякі види плісневих грибів (аспергіли, пеніцили), протистоцидну дію на трихомонади, лямблії, вірусоцидну дію на віруси грипу. Високоактивний відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Утворення стійких до декаметоксину форм при тривалому застосуванні відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації подібні до його бактерицидних (фунгіцидних), вірусоцидних, протистоцидних концентрацій. В процесі лікування декасаном підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків.

**Фармакокінетика.** Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та рановою поверхнею.

**Показання для застосування декасану.** Лікування гнійничкових бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, мікробної екземи, гнійно-запальних уражень м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони, фурункули, гнійні рани, панариції); стоматологічні захворювання (стоматити, виразково-некротичний гінгівіт, дистрофічно-запальна форма пародонтозу I - II ступеня в стадії загострення).

Декасан<sup>®</sup> показаний при абсцесі легенів, бронхоектатичній хворобі, кістозній гіпоплазії легенів, ускладненій нагноюванням, хронічному бронхіті в фазі загострення, хронічному тонзиліті, ангіні, носійстві стафілококів та дифтерійних паличок, виразковому коліті, парапроктиті.

У гінекологічній практиці – для лікування кандидозу слизової оболонки піхви, запальних захворювань геніталій мікробного походження, перед пологовою санацієюпологових шляхів, лікування післяпологового ендометриту.

Гігієнічна дезінфекція шкіри рук медперсоналу та гумових рукавичок під час обстеження хворих та виконання медичних маніпуляцій та малих хірургічних втручань, перед стерилізаційною дезінфекцією медичних інструментів та діагностичного обладнання з металів, гуми, полімерних матеріалів та скла.

**Спосіб застосування та дози.** При гнійних та грибкових ураженнях шкіри, гнійних ранах розчин використовують у вигляді промивань, примочок. Для лікування проктиту і виразкового коліту теплий розчин вводять у вигляді клізм по 50 - 100 мл 2 рази на добу до повного стихання ознак гострого запалення. Нориці при хронічному парапроктиті промивають декасаном® щодня впродовж 3 - 4 діб. Для промивання сечового міхура у дорослих розчин декаметоксину застосовують після попереднього розведення 1:7 очищеною водою в дозі 500 - 600 мл (на курс лікування 7 - 20 промивань).

Ураження слизової оболонки порожнини рота лікують шляхом аплікації по 25 - 50 мл протягом 10 – 15 хв, або полоскання (100 - 150 мл). Дистрофічно-запальну форму пародонтозу I -II ступеня у стадії загострення лікують шляхом іригації патологічних карманів ясен теплим розчином (50 - 70 мл) або аплікацій на ясна до затухання запальних явищ. Хворим із кандидозним ураженням слизової оболонки рота, виразково-некротичним гінгівітом призначають полоскання порожнини рота (100 - 150 мл) 4 рази на добу впродовж 5 - 10 днів. Лікування кандидозу мигдаликів, хронічного тонзиліту проводять промиванням лакун піднебінних мигдаликів (50 -75 мл на промивання).

Санацію носіїв стафілокока, дифтерійної палички проводять шляхом полоскання розчином зіву, промивання лакун, зрошування носоглотки, мигдаликів. Лакун промивають 3 - 5 разів через день. При абсцесі легенів, бронхоектатичній хворобі, кістозній гіпоплазії легень, ускладнених нагноюванням, хронічному бронхіті у фазі загострення декасан® вводять ендобронхіально:

- через мікротрахеостому по 25- 50 мл 1 - 2 рази на день;
- через трансназальний катетер по 5 - 10 мл 1 раз на день;
- методом ультразвукових інгаляцій по 5 - 10 мл 1 - 2 рази на день;
- за допомогою лаважу трахеобронхіального дерева в об'ємі 100 мл.

Тривалість лікування 2 – 4 тижні.



Для лікування мікробних та грибкових трихомонадних уражень слизової оболонки піхви декасан<sup>®</sup> використовують у вигляді спринцювань (50 - 100 мл підігрітого до 38°C препарату 3 рази на добу). У такий же спосіб проводять передпологову санацію родових шляхів одноразово. Лікування післяродового ендометриту здійснюють шляхом промивання теплим препаратом порожнини матки (150 - 200 мл) 2 рази на добу.

Знезаражування шкіри рук і гумових рукавичок проводять шляхом нанесення 5 - 10 мл препарату на заздалегідь вимиту поверхню, рівномірного його розподілу діють по всій поверхні, що підлягає дезінфекції, протягом 5 хвилин. Очищені медичні інструменти, загубники, трубки і обладнання дезінфікують шляхом занурення у розчин на 30 хв.

**Побічна дія.** У поодиноких випадках можлива індивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату. У таких осіб можлива поява висипань на шкірі після застосування препарату; при ендобронхіальному введенні відчуття жару за грудиною, яке минає самостійно через 20 - 30 хв після закінчення процедури.

**Протипоказання.** Індивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату.

**Передозування.** У зв'язку з відсутністю всмоктування передозування не спостерігається.

**Особливості застосування.** Декаметоксин в концентрації, яка застосовується в декасані<sup>®</sup>, не має токсичної дії. Тривале використання препарату не викликає яких-небудь токсичних реакцій. Підігрівання препарату до 38°C перед застосуванням підвищує ефективність дії.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

**Фармацевтична:** декаметоксин є катіонною поверхнево активною речовиною, тому він несумісний з милом та іншими аніонними сполуками.

**Фармакодинамічна:** декаметоксин підвищує чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків.

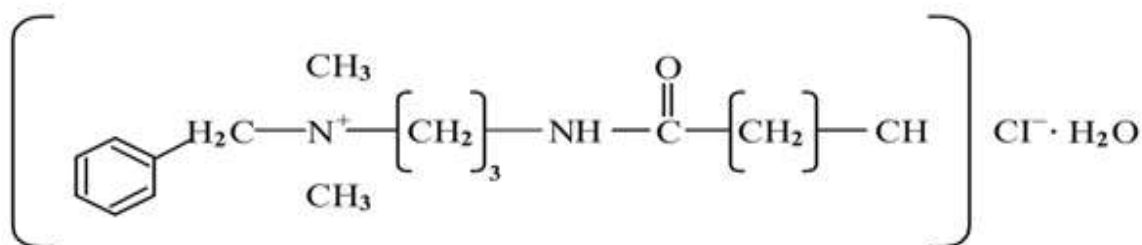
**Умови та термін зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі 18 - 25°C.

Термін придатності 3 роки.

**Умови відпуску.** Без рецепту.

**Упаковка.** По 50 мл, 100 мл, 200 мл, 400 мл в скляних флаконах. По 50, 100, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 5000 мл в контейнерах (пакетах) полімерних.

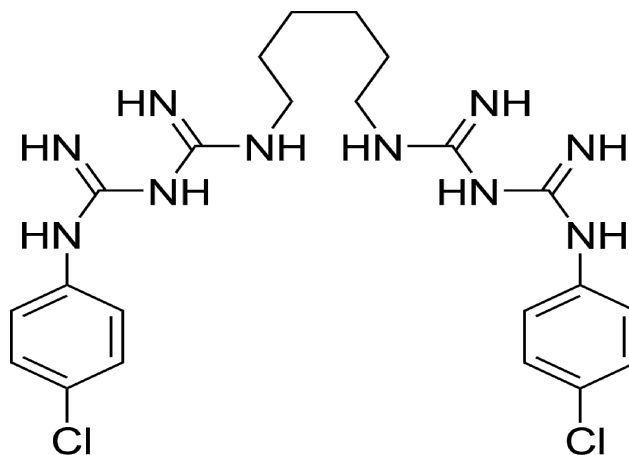
**Мірамістин** – антисептичний лікарський препарат із групи катіонних ПАР з молекулярною масою – 439,117 (рис. 2.2).



**Рис. 2.2. Мірамістин (Myramistinum).** Структурна хімічна формула

Мірамістин-бензилдиметил [3-(мірістоіламіно) пропил] амонію хлорид, моногідрат. Емпірична формула мірамістину:  $C_{26}H_{47}ClN_2O$ . МР є білим дрібнокристалічним порошком. Не має запаху. Повільно розчиняється у воді, спирті, хлороформі.

**Хлоргексидин**– 1,1<sup>1</sup> – гексаметиленбіс [5-(4-хлорфеніл)-бігуанід] і 1,6 – біс [5-(4-хлорфеніл)-бігуанідо]-гексан.



**Рис. 2.3. Хлоргексидину біглюконат (Chlorxidinum).** Структурна хімічна формула

Емпірична формула хлоргексидину:  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ . Молекулярна маса – 505,446. Білий кристалічний порошок, погано розчинний у воді, спирті (рис. 2.3). Всі розчини солей хлоргексидину практично безбарвні, мають слабкий запах і гіркі на смак [226].

## 2.2. Методика визначення властивостей мікроорганізмів

Дослідження включало мікроскопічний, культуральний методи та визначення біохімічних властивостей. Мікроскопічний метод полягав у виготовленні мазків-препаратів, фарбування за методом Грама для визначення морфології мікроорганізмів.

Культуральний метод бактеріологічного дослідження складав посів матеріалу і вивчення ознак мікроорганізмів на поживних середовищах. Виділену чисту культуру мікроорганізмів ідентифікували за загальноживаними методиками.

Дослідження антимікробних властивостей лікарських препаратів виконували на музейних штаммах та клінічних штаммах мікроорганізмів.

Загальні відомості про мікроорганізми наведено в табл. 2.1.

**Таблиця 2.1**

### Мікроорганізми, які використовували для виконання дослідження

Мікроорганізми	Кількість штамів	Місце отримання мікроорганізмів
1	2	3
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	1	Музей живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1	-//-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1	-//-
<i>C. albicans</i> CCM 885	1	-//-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1	-//-

## продовження табл. 2.1

1	2	3
<i>Bac. cereus</i> ATCC 669	1	-//-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	1	-//-
<i>Bac. subtilis</i> ATCC 6633	1	-//-
<i>Bac. anthracoides</i> 1312	1	-//-
<i>S. aureus</i> spp.	130	штами виділено від хворих
<i>S. epidermidis</i> spp.	10	-//-
<i>S. albus</i> spp.	10	-//-
<i>Streptococcus</i> spp.	85	-//-
<i>E. coli</i> spp.	120	-//-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> spp.	25	-//-
<i>Candida albicans</i> spp.	45	-//-
<i>Proteus vulgaris</i>	20	-//-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp.	10	штами виділено від хворих
Всього	459	-

В роботі використали 459 штамів грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Мікроорганізми володіли типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. Штами стафілокока ідентифікували за загальноживаними мікробіологічними методами. Біохімічну активність стафілококів визначали за плазмокоагулюючою здатністю, по гемолізу еритроцитів, наявності лецитиназної активності, ферментації маніту в анаеробних умовах. Для вивчення плазмокоагулюючої активності стафілококів агрокультуру вносили в пробірку з 0,5 мл цитратної плазми кроля та ретельно емульгували. Пробірки витримували у вертикальному положенні при 37<sup>0</sup>С. Результат оцінювали через 2-6 год. Зміна консистенції плазми свідчила про коагуляцію білків, яку приймали за позитивний результат. Для дослідження гемолітичної активності чисту культуру стафілокока засівали на кров'яний МПА.

Результати оцінювали по наявності зони просвітлення (гемолізу) навколо колоній.

Лецитиназну активність вивчали по здатності стафілокока руйнувати лецитовітелін яєчного жовтка на середовищі Чистовича (жовтково-сольовий агар). Позитивним вважали результат при наявності райдужного вінчика навколо колоній стафілокока. Ферментацію маніту в анаеробних умовах вивчали шляхом посіву уколом в щільне поживне середовище Коростильова. Облік результатів проводили через 24 год.

Клінічні штами стафілокока ідентифікували за допомогою мікробіологічних методів. Результати ідентифікації стафілококів ілюструє табл. 2.2.

**Таблиця 2.2**

**Біохімічні властивості клінічних штамів стафілокока**

<b>Ознаки стафілококів</b>	<b><i>S. aureus</i> (n 130)</b>	<b><i>S. epidermidis</i> (n 10)</b>
Галактоза	+	+
Ксилоза	-	-
Лактоза	+	±
Маніт (анаеробно)	+	-
Сахароза	+	+
Трегалоza	+	-
Фосфатаза	+	+
Целобіоза	-	-

З наведених в табл. 2.2 даних видно, що штами золотистого стафілокока гідролізували галактозу, лактозу, маніт (анаеробно), сахарозу, трегалозу. Епідермальний стафілокок гідролізував галактозу, сахарозу, лактозу (не постійно з утворенням кислоти).

Музейні штами мікроорганізмів володіли типовими тинкторіальними, морфологічними та культуральними властивостями (табл. 2.3.). Поживні середовища відповідали стандартним вимогам.

Таблиця 2.3

## Культуральні властивості мікроорганізмів

Культивування на щільному середовищі		Культивування на рідкому середовищі		Морфологія тест-штамів
умови вирощування	опис колоній	умови вирощування	характеристика росту	
1	2	3	4	5
<b>Staphylococcus aureus ATCC 25923</b>				
МПА, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Гладкі, блискучі, з рівними краями, золотистий пігмент. D 1-2 мм	МПБ, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Рівномірна каламутність бульйону	Однорідні за розміром, розташовані у вигляді грон винограду, грампозитивні коки
<b>Escherichia coli ATCC 25922</b>				
МПА, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Опалово-мутні плоскі, опуклі колонії, блискуча поверхня. D 1-3 мм	МПБ + 1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Рівномірна каламутність, невеликий осад	Грамнегативні палички, розташовані поодиноці або групами
<b>Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853</b>				
МПА, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Округлі, напівпрозорі з рівним краєм, з синьо-зеленим пігментом. D 0,5-2 мм	МПБ + 1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 35-37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Помітна каламутність, сіра плівка, тягучий осад	Поліморфні тонкі палички, грампнегативні

**проводження табл. 2.3**

1	2	3	4	5
<b>Enterococcus faecalis ATCC 29212</b>				
МПА + 5 % крові, рН 7,2-7,6; 37 <sup>0</sup> С, 24-48 год	Округлі колонії, випуклі, краї рівні, білий, лимонний пігмент, гемоліз	МПБ + 10 % сироватки, рН 7,4-7,6; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Дифузний ріст, інтенсивне помутніння, гомогенний осад	Злегка витягнуті грампозитивні коки, парами, скупченнями, короткі ланцюжки
<b>C. albicans CCM 885</b>				
Середовище Сабуро, рН 5,5-6,0; 37 <sup>0</sup> С, 48 год	Круглі білі, кремові колонії, матова поверхня, рівні краї, D 1-3 мм	МПБ + 1 % р-н глюкози, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-20 год	Дифузійне помутніння бульйону, плівка, потім пухкий осад	Овальні клітини, що брунькуються розташовані окремо, групами з псевдоміцелієм
<b>K. pneumoniae ATCC 13883</b>				
МПА, рН 7,2-7,3; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Опуклі крупні слизисті колонії, блискуча поверхня. D 4-5 мм	МПБ + 1 глюкози, рН 7,2-7,4; 37 <sup>0</sup> С, 18-24 год	Рівномірна каламутність	Грамнегативні палички, розташовані поодиноці або короткими ланцюжками

Для ідентифікації стафілококів використовували СТАФІтест-16 (PLIVA – Lachema a. s., Brno, Czech Republic). За допомогою VP-тесту визначали утворення стафілококами ацетоїну (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Характеристика властивостей клінічних штамів *S. aureus*

Тест	<i>S. aureus</i> (56)
Уреаза	±
Аргінін	+
Орнітин	-
Бета-галактозидаза	-
Бета-глюкоронідаза	-
Ескулін	-
Нітрати	+
Фосфатаза	+
Галактоза	+
Сахароза	+
Трегалоza	+
Манітол	+
Ксилоза	-
Мальтоза	+
Манноза	+
Лактоза	+
VP-тест	+
Гемоліз	+

Примітка: «+» - позитивна реакція; «-» - негативна реакція; «±» - варіабельна реакція

Ентеробактерії характеризували за даними морфології, тинкторіальних, біохімічних ознак, використовуючи ЕНТЕРОтест-24 та НЕФЕРМтест-24 (PLIVA – Lachema a. s., Brno, Czech Republic) (табл. 2.5).



Таблиця 2.5

## Характеристика біохімічних ознак ентеробактерій

Тест	<i>E. coli</i> (120)	<i>K. pneumoniae</i> (10)
Індол	+	-
Сірководень	-	-
Лізин	±	+
Орнітин	+	-
Уреаза	-	+
Фенілаланін	-	-
Ескулін	-	+
Цитрат Сімонса	-	-
Дульцит	±	+
Малонат	-	+
Інозит	-	+
Адоніт	-	+
Целобіоза	-	+
Сахароза	+	+
Сорбітол	+	+
Трегалоza	+	+
Манітол	+	+
Оксидаза	+	+
Бета-галактозидаза	+	+
Ацетоїн	-	-

Примітка: «+» - позитивна реакція; «-» - негативна реакція; «±» - варіабельна реакція

Властивості антисептиків, вивчали на представниках грибів роду *Candida*. Виділені штами *Candida* ідентифікували за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями.

### **2.3. Методика вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів**

Відомо, що в останні роки в усьому світі відмічають різке зростання резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП). Явище резистентності до ліків негативно впливає на ефективність лікування багатьох небезпечних хвороб. Стійкість збудників захворювань до АБП веде до збільшення термінів лікування хворих, підвищення летальності. В економічному плані ріст антибіотикорезистентності у бактерій супроводжується суттєвим підвищенням вартості лікування. В таких умовах проведення лабораторних досліджень для визначення чутливості збудників інфекційних хвороб людини до АБП набуває важливого значення.

Визначення чутливості мікроорганізмів до АБП здійснюють для вирішення низки завдань:

- обґрунтування цілеспрямованої індивідуальної антибактеріальної терапії інфекційної хвороби;
- спостереження за розповсюдженням антибіотикорезистентності;
- дослідження нових лікарських препаратів на наявність антибактеріальної активності та рівня їх ефективності.

Серед стандартизованих методів визначення чутливості мікроорганізмів до АБП розрізняють: метод серійних розведень лікарських препаратів; дифузійні методи [221, 222]. Метод серійних розведень АБП базується на прямому визначенні мінімальної концентрації препарату (МІК), що характеризує його протимікробну активність. За МІК приймають мінімальну концентрацію препарату, яка пригнічувала видимий ріст мікроорганізму в бульйонній культурі або на щільному поживному середовищі.

В основу диско-дифузійного методу в якості носія АБП використовували паперовий диск. Утворення зони пригнічення росту

бактерій відбувається в результаті дифузії АБП з носія в щільне поживне середовище. Диско-дифузійний метод дозволяє лише опосередковано зробити висновок про величину МІК, а результатом дослідження є віднесення мікроорганізму до однієї з категорій чутливості (чутливий, помірно-стійкий; резистентний).

Для визначення антибіотикорезистентності мікроорганізму, незалежно від методу дослідження, послідовно виконували наступні етапи:

- приготувати поживне середовище;
- приготувати суспензію досліджуваних мікроорганізмів;
- внести суспензію в поживне середовище;
- інкубувати посіви у визначений проміжок часу при відповідних температурних параметрах;
- провести облік результатів та їх інтерпретацію, формулювання рекомендацій щодо лікування.

АБП істотно розрізняються за розчинністю і виникає необхідність використовувати різні речовини для первинного розчинення препаратів (розчинники) і для доведення їх до заданої концентрації (табл. 2.6).

З робочих розчинів готують двократні розведення АБП. При розрахунках за основу беруть кінцеву концентрацію АБП в поживному середовищі, яка дорівнює  $1,0 \text{ мкг/см}^3$ . Діапазон двократних серійних розведень АБП залежить від виду мікроорганізму, що підлягає тестуванню, активності АБП. Для інокуляції використовують мікробну суспензію з концентрацією  $10^6 \text{ КУО/см}^3$ . Пробірки інкубують в звичайній атмосфері при  $35^\circ\text{C}$  протягом 20-24 год. Для визначення наявності росту мікроорганізмів пробірки з посівами переглядають в проходячому світлі. Ріст культури у присутності АБП порівнюють з негативним контролем, що містить початковий інокулюм, який зберігали в холодильнику.

Таблиця 2.6

**Розчинники і розбавлювачі, що використовують для приготування  
основних розчинів АБП**

<b>Антибіотик</b>	<b>Розчинник</b>	<b>Розбавлювач</b>
Ампіцилін	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 8,0	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0
Амоксицилін	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0
Азитроміцин	95 % етанол або крижана оцтова кислота	Поживне середовище
Азтреонам	Натрію бікарбонат насичений розчин	Вода дистильована
Цефазолін	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0
Цефалотін	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0	Вода дистильована
Цефуроксим	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0	Вода дистильована
Цефтазидим	Натрію карбонат	Вода дистильована
Цефепім	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,0
Іміпенем	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 7,2	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 7,2
Еритроміцин	95 % етанол або крижана оцтова кислота	Вода дистильована
Кларитроміцин	95 % етанол або крижана оцтова кислота	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 6,5
Хлорамфенікол	95 % етанол	Вода дистильована
Налідиксова кислота Еноксацин Норфлуксацин Офлуксацин Лев офлуксацин	1/2 об'єму води потім додають по краплях розчин NaOH 0,1 моль/дм <sup>3</sup> до розчинення	Вода дистильована
Нітрофурантоїн	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 8,0	Фосфатний буфер 0,1 моль/дм <sup>3</sup> рН 8,0
Рифампіцин	Метанол	Вода дистильована

МІК визначали за найменшою концентрацією АБП, яка пригнічувала видимий ріст мікроорганізму. При постановці дослідів за методом серійних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні необхідно проводити контроль росту культури в середовищі без АБП, контроль чистоти суспензії мікроорганізму шляхом висіву на неселективні середовища.

Облік результатів проводили, помістивши пробірку в проходячому світлі. Концентрацію, що викликала повну інгібіцію видимого росту, приймали за МІК.

#### **2.4. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків з використанням паперових дисків**

Диско-дифузійний метод (ДДМ) оснований на здатності АБП дифундувати з просочених ними паперових дисків в поживне середовище і пригнічувати ріст мікроорганізмів посіяних на поверхні поживного агару. Щільне поживне середовище готували відповідно до інструкції виробника, розливали у чашки Петрі шаром товщиною  $4,0 \pm 0,5$  мм. Чашки залишали при кімнатній температурі для застигання [221,222].

Для визначення чутливості ДДМ використовували тільки стандартні якісні диски, які виробляють підприємства медичної промисловості з фільтрувального картону за ГОСТ 6723-75. Картон пропитували розчинами антибіотиків стандартної концентрації, висушували, перфоровали розміром дисків  $6 \pm 0,5$  мм. Вміст антибіотика в диску вказували на етикетці відповідно до рекомендацій ВООЗ. Диски одного найменування містили одну дозу антибіотика, які випускають з вмістом 25 і 100 мікрограм препарату на диск. Диски з різними антибіотиками відрізнялись один від одного кольором картону або кодом, який був першою буквою назви антибіотика, витісненої на диску. Перед використанням флакони з дисками витримували протягом однієї години при кімнатній температурі для запобігання утворення конденсату на внутрішній стінці флакона.

Поживне середовище готували з сухого порошку відповідно до вказівок на етикетці; рН після стерилізації  $7,4 \pm 0,2$ . Розплавлене поживне середовище розливали по 20 мл в стерильні чашки Петрі діаметром 100 мм на горизонтальній поверхні. Перед внесенням інокуляту мікроорганізмів поверхню застиглого середовища підсушували протягом 30-40 хвилин при кімнатній температурі з привідкритими кришками.

Інокулят бактерій готували з чистої 18-20 годинної культури, що виросла на поверхні щільного поживного середовища. Для цього 5-10 ізольованих колоній суспендували в рідкому поживному середовищі або в ізотонічному розчині хлориду натрію або використовували також чисту 8-20 годинну бульйонну культуру, яку стандартизували до концентрації  $5 \cdot 10^7$  мікробних тіл/мл.

Інокулят в об'ємі 1-2 мл зразу після приготування наносили на поверхню підсушеного агарового середовища, рівномірно розподіляли, покачуючи чашку. Надлишок рідини видаляли піпеткою. Привідкриті чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 10-15 хвилин.

Диски за допомогою пінцета накладали на поверхню інфікованого поживного середовища на однаковій відстані один від одного приблизно на відстані 2 см від краю чашки. На одну чашку поміщали не більше шести дисків. Чашки поміщали в термостат зразу після нанесення дисків; інкубували протягом 18-20 годин при  $35-37^{\circ}\text{C}$  в перевернутому доверху дном положенні. Для обліку результатів чашки поміщали доверху дном на темну матову поверхню так, щоб світло настільної лампи падало на них під кутом  $45^{\circ}$ .

За допомогою лінійки або кронциркуля вимірювали діаметри зон затримки росту навколо дисків, включно по діаметру дисків з точністю до одного мм. За оцінкою результатів за даними діаметрів зон затримки росту штами поділяли на стійкі (резистентні) (9-13 мм), помірно стійкі (резистентні) (14-18 мм), чутливі ( $\geq 19$  мм).

До чутливих відносили штами мікроорганізмів, ріст яких пригнічувався концентраціями препарату, виявленими в сироватці крові хворих. До помірно-стійких відносили штами для пригнічення росту яких потрібно концентрації, що створюються в сироватці крові хворих при введенні максимальних доз препарату. Стейкими (резистентними) називали мікроорганізми, ріст яких не подавляв препарат в концентраціях, створюваних в організмі за використання максимально допустимих доз.

## **2.5. Методика вивчення впливу несприятливих умов на антимікробні властивості лікарських препаратів**

Фізико-хімічні умови можуть впливати на протимікробні властивості лікарських антисептичних препаратів, що важливо враховувати в процесі їх застосування для профілактики, лікування інфекційних захворювань. Важливе значення для визначення знезаражуючої дії протимікробних препаратів відіграють умови середовища, в якому знаходиться мікроорганізм (кількість мікроорганізмів, концентрація водневих іонів, присутність білкових речовин). Антимікробну активність антисептичних препаратів в умовах різної концентрації іонів водню визначали на середовищах з рН 6,0; 7,2; 8,0. Паралельно проводили контроль росту тест-культур на цих середовищах без додавання препарату. Дослідження антимікробних властивостей проводили методом послідовних серійних розведень [223,224].

Протимікробну дію декаметоксину вивчали при додаванні в поживне середовище 5 %, 10 % сироватки крові. Вивчали кратність зміни активності препарату до контролю. Протимікробну дію досліджуваних препаратів від дози мікроорганізмів вивчали в умовах додавання зростаючої дози інокуляту тест-штаму мікроорганізму. В проведених дослідах застосовували мікробне навантаження  $10^3$ ;  $10^6$ ;  $10^9$  КУО/мл. Паралельно ставили контроль стерильності середовища, контроль росту культури, контроль досліджуваного препарату.

## 2.6. Методика вивчення впливу антимікробних препаратів на адгезію бактерій

Адгезія являє собою процес прикріплення мікроорганізму на поверхні слизових оболонок або шкіри і є першим етапом у розвитку інфекційного процесу. За умови достатнього рівня місцевого імунітету проникнення мікроорганізму є досить складним, оскільки прикріпленню мікробів перешкоджає нормальна мікрофлора слизових оболонок. Порушення біоценозу сприяє адгезивному процесу мікроорганізмів і розвитку інфекційного процесу. Отже, актуальним залишається пошук лікарських протимікробних препаратів з антиадгезивними властивостями.

Адгезивні властивості мікроорганізмів вивчали в присутності ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, гентаміцину. В якості тест-мікроорганізмів використовували штами *S. aureus*. Процес адгезії мікроорганізмів досліджували на формалінізованих еритроцитах людини ( $10^8$ /мл) О (І) групи (+). Концентрація мікробних клітин складала  $10^9$  КУО/мл. В пробірки вносили по 0,5 мл вказаної суспензії і додавали антисептичні препарати в суббактеріостатичній концентрації в об'ємі 0,1 мл. Контрольна пробірка містила розчин фосфатного буфера. Компоненти інкубували протягом 30 хвилин в термостаті при  $37^0$  С. Після завершення експозиції готували мазки на предметному склі; висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом. Фарбування проводили за Романовським-Гімзою. Визначення показників процесу адгезії проводили на основі вивчення не менше 100 еритроцитів у 10 полях зору [227].

Для оцінювання процесу адгезії використовували наступні критерії:

- середній показник адгезії (СПА) – середнє число мікроорганізмів, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита на основі підрахунку всіх наявних еритроцитів у 10 полях зору, але не менше 100 еритроцитів;



- коефіцієнт адгезії (КА) – відсоток еритроцитів, що мають на своїх поверхнях прикріплені бактерії, із загального числа усіх підрахованих еритроцитів;

- індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) – середня кількість мікробних клітин, адгезованих на одному еритроциті, що приймає участь у адгезивному процесі. Розрахунок цього показника здійснювали за наступною формулою:

$$\text{ІАМ} = \frac{\text{СПА} \times 100}{\text{КА}} \quad [2.7]$$

Мікроорганізми з індексом адгезії менше 1,75 вважали неадгезивними, 1,76-2,5 – низькоадгезивними, 2,51-4,0 – середньоадгезивними, більше 4,0 – високоадгезивними. Суттєвими приймали відмінності, що відрізнялись від контролю на 20 % ( $p \leq 0,05$ ).

## **2.7. Методика дослідження формування резистентності мікроорганізмів до лікарських препаратів**

У медичній практиці спостерігають тенденцію до швидкого формування антибіотикорезистентності у мікроорганізмів. Мікроорганізми часто виявляють множинну резистентність до антибактеріальних препаратів. Як наслідок даного процесу є низька ефективність антибіотикотерапії та розповсюдження в госпітальних умовах резистентних штамів. Вивчення цього явища на клінічних штаммах має важливе практичне значення. Для характеристики ступеня ефективності антимікробного препарату необхідно встановити швидкість розвитку резистентності до нього у збудників.

Формування резистентних до антимікробних препаратів (декасан<sup>®</sup>, декаметоксин<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, гентаміцин) у варіантів мікроорганізмів вивчали на трьох штаммах *S. aureus* *in vitro* на м'ясо-пептонному бульйоні.

Методика формування стійкості у клінічних штамів до антисептичних препаратів полягала в наступному. За методом послідовних серійних

розведень визначали МІК кожного протимікробного препарату щодо тест-штамів. В подальшому, з першої пробірки з ознаками росту мікроорганізмів проводили пасажування культури в новому ряду поживного середовища з антисептичним препаратом. Інтервали між пасажами визначали швидкість формування резистентних варіантів мікроорганізмів. Після кожних п'яти пасажів досліджували морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості мікроорганізмів; визначали чутливість до антисептичних лікарських препаратів. Всього було виконано 35 пасажів. Одночасно досліді супроводжували відповідними контролюями.

## **2.8. Методика математико-статистичного аналізу результатів**

Всі числові результати підлягали статистичній обробці за загальноприйнятими методами математичної варіаційної статистики STATISTICA V 5. 5A (C) STATSOFT із визначенням середньої арифметичної, помилки середньої арифметичної, критерію достовірності відмінностей, медіани – параметру варіаційного ряду, використанням комп'ютерної програми WHONET 5.1 [225].

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА МІКРООРГАНІЗМИ

### АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Антимікробні лікарські засоби (іманін, новоіманін, хлорофіліпт та інші) одержують з рослин і застосовують для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань. До біологічно активних речовин відносять ментол, який одержують з м'яти перечної [228].

Ментол може знаходитись в суміші ізомерів (l-форма, d-форма). Зрозумілим є бажання хіміків окремо вивчити ізомери ментолу в чистому вигляді (табл. 3.1, рис. 3.1) До складу молекули лікарського антимікробного препарату декаметоксину<sup>®</sup> входить L-ментол [217,218].

**Таблиця 3.1**

#### Фізико-хімічна характеристика препаратів

Назва, №	Хімічна назва	М*	Розчинність
Декаметоксин (l)	1.10-декаметиленбіс (N <sub>1</sub> N <sub>1</sub> -диметилмент-оксикарбонілметил) амонію дихлорид	693,92	вода, етанол
Декаметоксин (rc)	1.10-декаметилен біс (N <sub>1</sub> N <sub>1</sub> -диметил-ментоксикарбоніл-метил) амонію дихлорид	693,92	вода, етанол
Декамін	1.10-декаметилен біс(4-амінохінальдіній) хлорид	527,6	вода, етанол
№1	3,3-біс(диметил-3-ментил-оксикарбоніл-метил амоніоеоксиметил) оксетана дихлорид	728,12	вода, етанол
№2	3,3-біс (диметил-оксикарбоніл-метил-амоніоеоксиметил) оксетана дихлорид	730,12	вода, етанол

Примітка - М\* - молекулярна маса

Як видно з даних табл. 3.1, хімічні препарати належать до органічних сполук, що розчиняли в воді, етанолі.

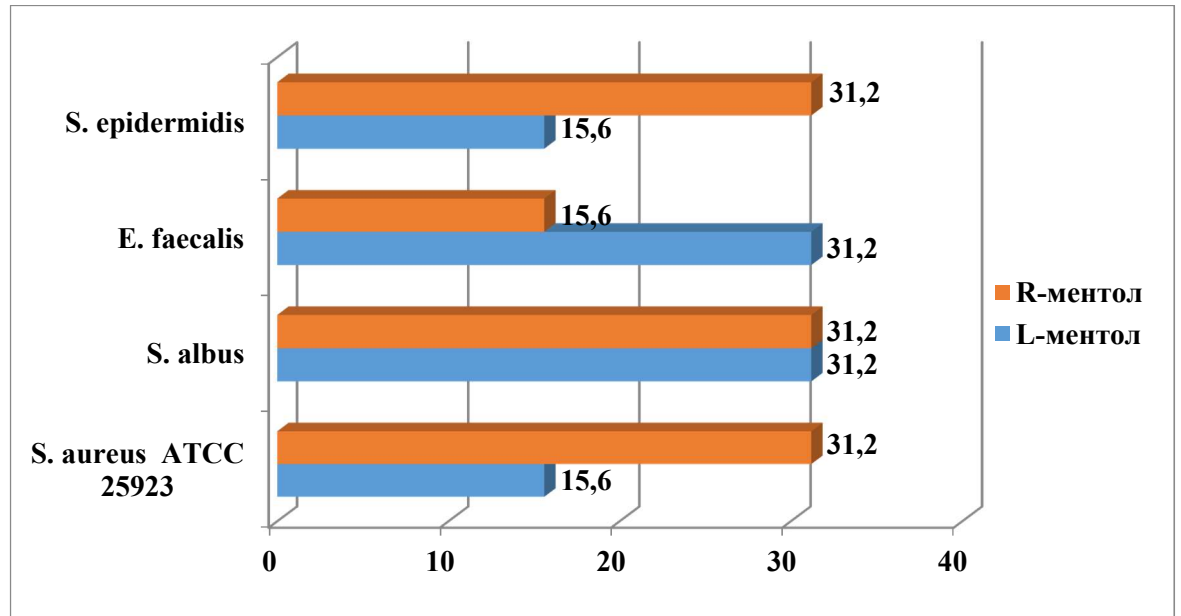


Рис. 3.1. Бактеріостатична активність L-ментолу, R-ментолу до умовнопатогенних коків (мг/мл).

Дослідження проводили з декаметоксином, який містить ментоловий ефір оптично активного 1 – ізомер або рацемат (рс). Нові синтетичні сполуки, які містять у молекулі ментиловий ефір (препарати № 1, № 2) досліджували в порівнянні з ДКМ. Кристали препаратів ментолу розчиняли в етанолі. Вихідні розчини готували в дистильованій воді (табл. 3.2, рис. 3.2).

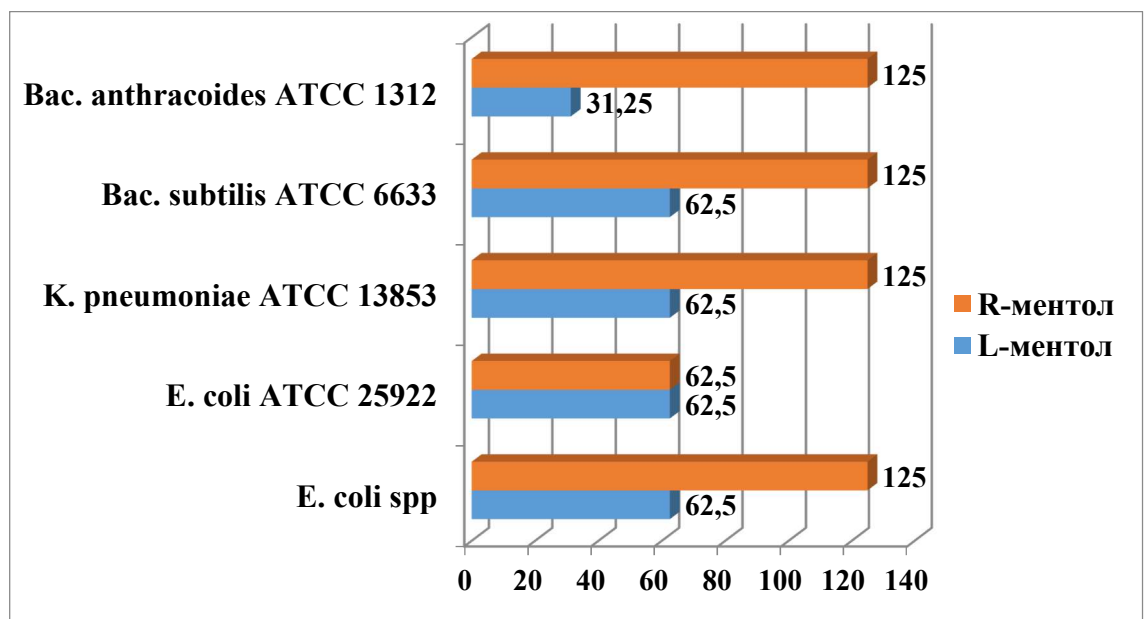


Рис. 3.2. Бактеріостатична активність L-ментолу, R-ментолу до умовнопатогенних паличковидних бактерій (мл/мл).

Таблиця 3.2

Бактеріостатична активність ДКМ<sup>®</sup>, L-ментолу, R-ментолу

Мікроорганізми	L-ментол, мг/мл	R-ментол, мг/мл	ДКМ <sup>®</sup> , мкг/мл	МБсК ДКМ <sup>®</sup> . Перевага в порівнянні:	
				L-ментол	R-ментол
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	15,6	31,2	0,97	16	32
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	15,6	31,2	1,95	8	16
<i>S. albus</i>	31,2	31,2	3,9	8	8
<i>S. epidermidis</i> spp.	15,6	31,2	1,95	8	16
<i>E. coli</i> spp.	62,5	125	15,6	4	8
<i>E. coli</i> ATCC 25922	62,5	62,5	31,2	2	2
<i>Bac. cereus</i> ATCC 669	125	250	7,8	16	32
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13853	62,5	125	31,2	2	4
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	125	250	31,2	4	8
<i>Bac. subtilis</i> ATCC 6633	62,5	125	3,9	16	32
<i>Bac. anthracoides</i> 1312	31,2	125	1,95	16	64
<i>Streptococcus</i> spp.	31,2	125	7,8	4	16
<i>C. albicans</i> spp.	125	250	15,6	8	16
<i>C. albicans</i> CCM 885	62,5	250	31,2	4	16
<i>K. pneumoniae</i> spp.	62,5	250	31,2	2	8

З наведених в табл. 3.2. даних видно, що клебсієли, ешерихії, псевдомонади були чутливі до L-ментолу, R-ментолу (62,5,-125 мг/мл). Штами стафілокока, стрептокока також виявились чутливими до препаратів ментолу в межах від 15,6 мг/мл до 31,2 мг/мл. Доведено, що сполуки ментолу проявляли бактеріостатичну дію (рис. 3.2) на *E. coli* (62,5 мг/мл) *Bac. subtilis* (62,5-125 мг/мл), *Bac. anthracoides* (31,2-125 мг/мл), *K. pneumoniae* (62,5-125 мг/мл).

Дослідження бактеріостатичної дії ДКМ (табл. 3.2) показало, що мікроорганізми були високочутливі до препарату: стафілококи (0,97-3,9 мкг/мл), ешерихії (15,6-31,2 мкг/мл), *Bac. subtilis* (3,9 мкг/мл), *Bac. anthracoides* (1,95 мкг/мл).

Таким чином, L-ментол, R-ментол проявляли бактеріостатичну дію на грампозитивні, грамнегативні бактерії. ДКМ<sup>®</sup> володіє високою антимікробною активністю в діапазоні 0,97-31,2 мкг/мл, що показує доцільність подальшого вивчення препарату. Встановлено, що препарати декамін, нітазол, № 1, № 2 проявляли мікробоцидну дію на мікроорганізми (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Порівняльна характеристика антимікробної активності препаратів

Мікроорганізми	n	№ 1	№ 2	Декамін	Нітазол
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>P. aeruginosa</i> spp.	23	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>S. aureus</i> spp.	85	13,37± 0,72	25± 2,38	28,4 ±4,4	11,2±6,5
<i>E. coli</i> spp.	72	120,2 ±4,8	120,0 ±8,2	60,6	30,6±4,5
<i>C. albicans</i> spp.	16	>1000	>1000	30,2±2,4	>1000
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1	>1000	>1000	31,2	>1000

За результатами вивчення протимікробних властивостей препаратів (табл. 3.3) встановлено, що декамін, нітазол і синтетичні речовини № 1, № 2 заслуговують на подальше всебічне дослідження. Їх обґрунтоване раціональне застосування можливе після завершення вивчення біологічних властивостей.

Бактеріостатичну дію ДКМ<sup>®</sup>, препарату № 1, № 2 вивчали на 85 клінічних штаммах стафілококів (табл. 3.4). З наведених в табл. 3.4 даних видно, що бактеріостатична дія препарату № 1 для *S. aureus* дорівнювала ( $13,37 \pm 0,72$ ), препарату № 2 –  $13,74 \pm 1,04$  мкг/мл відповідно. Препарат ДКМ<sup>®</sup> показав гарні бактеріостатичні властивості щодо клінічних штамів стафілококу ( $2,19 \pm 0,23$  мкг/мл).

Таблиця 3.4

**Антимікробні властивості декаметоксину, препаратів № 1; № 2 щодо клінічних штамів *S. aureus* (n 85)**

Препарати	МБсК*	МБцК**	p***
	M ± m, мкг/мл		
Декаметоксин	$2,19 \pm 0,23$	$3,21 \pm 0,39$	
Препарат № 1	$13,37 \pm 0,72$	$17,37 \pm 1,69$	<0,001
Препарат № 2	$13,74 \pm 1,04$	$25,0 \pm 2,38$	<0,001

\*- мінімальна бактеріостатична концентрація; \*\*- мінімальна бактерицидна

Отже, антисептики, що містять ментол проявляють антимікробні властивості. Мікробоцидну дію на *S. aureus* виявлено в лікарських препаратів з ментолом. Так, декаметоксин проявляв бактерицидну дію в концентрації  $3,21 \pm 0,39$  мкг/мл. Препарати № 1 і № 2 виявились менш активними і діяли бактерицидно в концентраціях 17,37 - 25 мкг/мл. Висока чутливість стійких до антибіотиків клінічних штамів стафілококу до ДКМ<sup>®</sup> служить обґрунтуванням для його подальшого дослідження.

Вивчення чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до протимікробних засобів залишається важливою підставою для лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями. В процесі обстеження 250 хворих виділили 130 чистих культур *S. aureus*, 120 штамів *E. coli*. Ізоляцію чистих культур збудників, їх ідентифікацію, оцінку їх значимості проводили в бактеріологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Чутливість штамів *S. aureus*, *E. coli* визначали до інгібіторзахищених пеніцилінів (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам), цефалоспоринів I (цефазолін), II (цефаклор, цефамандол, цефуроксим), III (цефтріаксон, цефтазидим) та IV поколінь (цефепім); карбапенемів (меропенем), аміноглікозидів (канаміцин, стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин); фторхінолонів (ломефлораксацин, норфлораксацин, офлораксацин, левофлораксацин, ципрофлораксацин, моксіфлораксацин, гатіфлораксацин), а також досліджували протимікробну активність антисептиків (декасан<sup>®</sup>, хлоргексидин, мірамістин) по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*. Кількісний аналіз протимікробної активності антисептиків проводили методом послідовних серійних розведень з визначенням мінімальних бактериостатичних (МБсК), бактерицидних (МБцК) концентрацій.



Встановлено, що серед антибіотиків, які часто застосовували для лікування важко хворих, провідні позиції займали синтетичні пеніциліни захищені клавулановою кислотою, сульбактамом, тазобатамом (рис. 3.3). Так, визначено високу протимікробну дію напівсинтетичного амоксициліну, захищеного клавуланатом калію. Клінічні штами *S. aureus* були чутливими до цього антибіотика в 90,7 % випадків, *E. coli* – у 81,7 %. Лише 11,6 % штамів *E. coli* мали помірну чутливість до амоксициліну/клавуланату. Синтетичний уреїдопеніцилін-піперацелін, захищений тазобактамом був здатний блокувати транспептидази, порушувати синтез пептидоглікану клітинної стінки, викликати лізис мікроорганізмів, проявляти високу протимікробну активність до 85,8 % штамів кишкової палички.

Ізольовані від хворих штами *S. aureus* проявляли помірну чутливість до піперациліну/тазобактаму (76,2 %). Резистентність до піперациліну/тазобактаму спостерігали у 6,9 % штамів *S. aureus* та 7,5 % штамів *E. coli*. Одночасно до ампіциліну/сульбактаму 28,3 % штамів *E. coli* були резистентними, а 63,3 % лише помірно чутливими. Виділені від хворих штами *S. aureus*, *E. coli* були помірно чутливими до комбінованих напівсинтетичних амінопеніцилінів з сульбактамом (ампіцилін/сульбактам).

Результати досліджень показали, що застосування ампіциліну/сульбактаму не забезпечувало достатнього лікувального ефекту у пацієнтів з гнійно-запальними хворобами, викликаними *S. aureus*, *E. coli*, які мали резистентність в 7,7 % та 28,3 %. Відповідно *S. aureus* (56,1 %), *E. coli* (63,3 %) були помірно чутливими. В дослідженні визначено 36,2 % клінічних штамів *S. aureus* і 8,3 % штамів *E. coli*, чутливих до ампіциліну/сульбактаму (рис. 3.3).

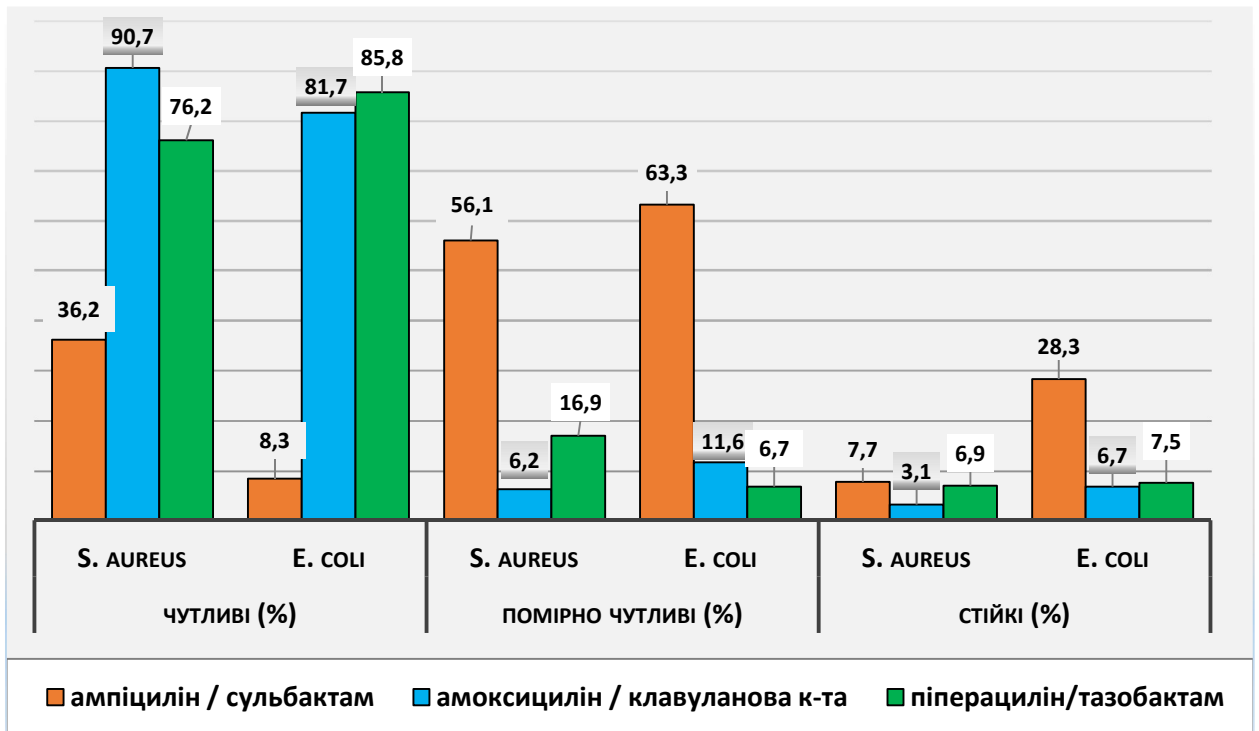


Рис. 3.3. Чутливість штамів *S. aureus*, *E. coli* до пеніцилінів, % від числа виділених ізолятів

В медичній практиці широко застосовують препарати беталактамного походження з групи цефалоспоринів, тому було цікаво дослідити чутливість виділених штамів *S. aureus*, *E. coli* до цефлоспоринових антибіотиків різних поколінь (рис. 3.4). Виявлено ефективну протимікробну до *S. aureus* активність у препаратів цефазоліну (I покоління), цефуроксиму (II покоління). Так, 80,8 % чутливих до цефазоліну штамів *S. aureus* не обмежують можливість його застосування для лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями стафілококової етіології. Цефтріаксон проявляв високу протимікробну активність по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*. Так, чутливими виявились 88,5 % *S. aureus* та 94,2 % *E. coli*. Цефепім продемонстрував неоднакову протимікробну активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Клінічні штами ешерихій були чутливими до цефепіму в 96,7 % випадків. Проте, цефепім був мало активним щодо *S. aureus* (23,21 %, рис. 3.4).

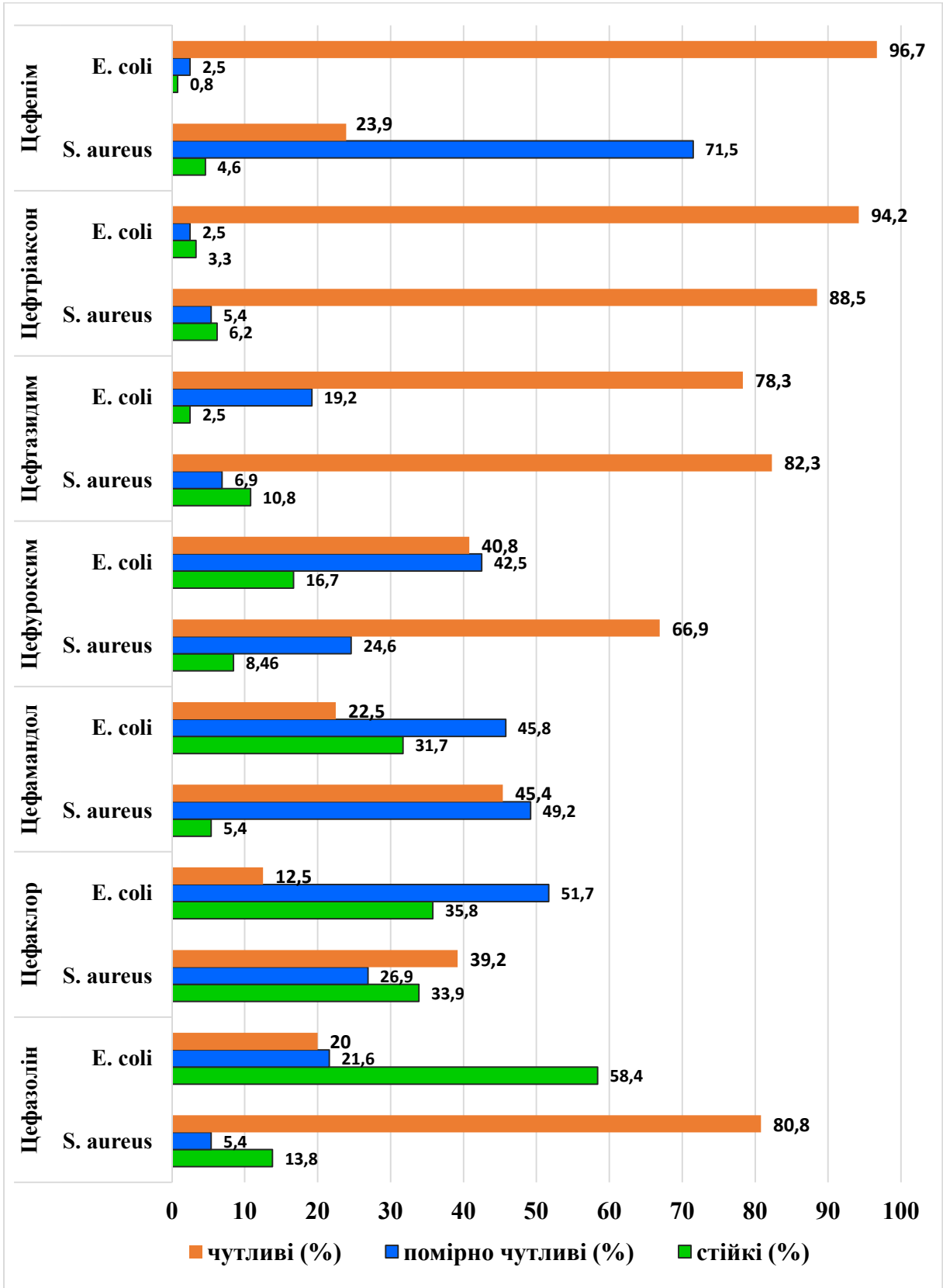


Рис. 3.4. Чутливість S. aureus, E. coli до цефалоспоринів (% від числа виділених штамів)

Необхідно відмітити, що штами *E. coli* були резистентними до антибіотиків I – II поколінь цефалоспоринового ряду (цефазолін, цефамандол, цефуроксім).

Полегшуючим фактором у вирішенні вибору антибіотикотерапії гнійно-запальних захворювань, спричинених *S. aureus*, *E. coli*, є збереження їх чутливості до карбапенемів (рис. 3.5).

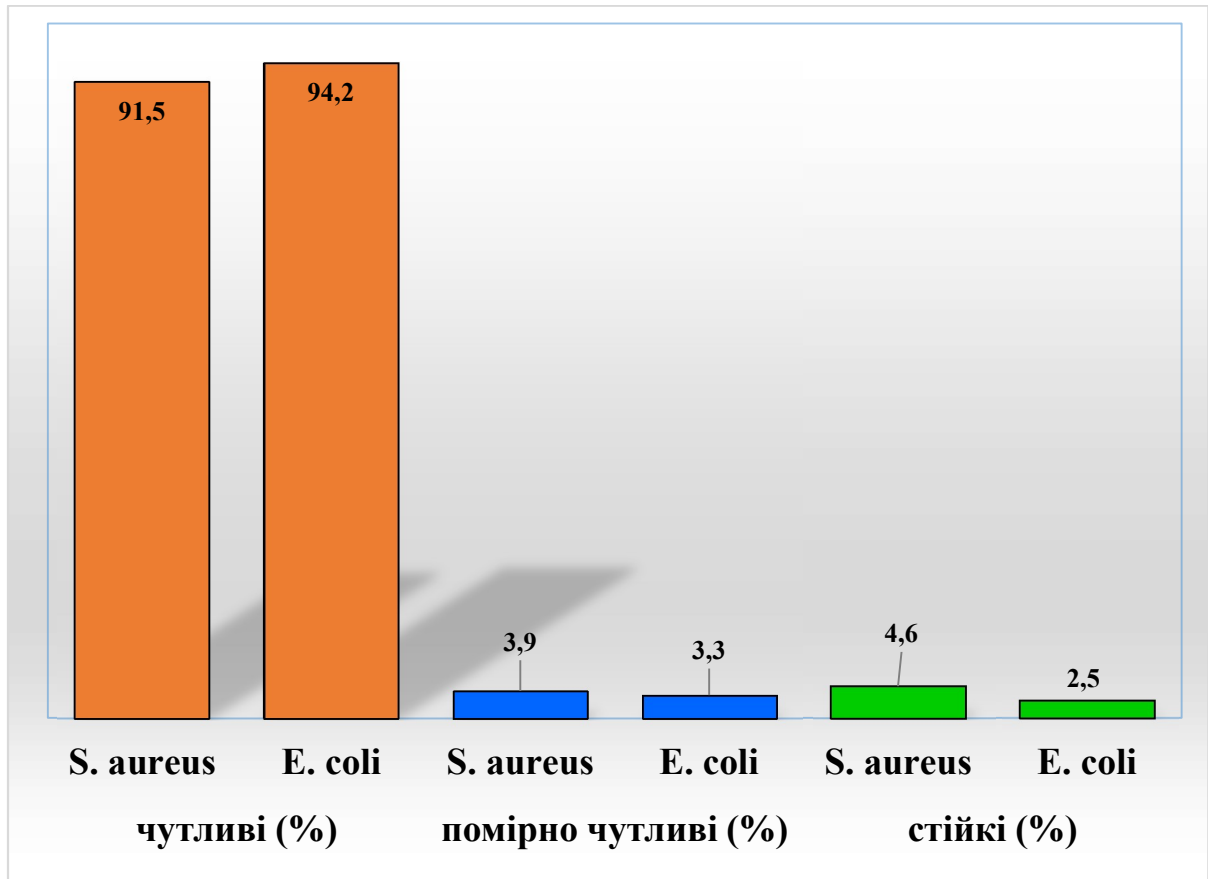


Рис. 3.5. Чутливість до меропенему *S. aureus*, *E. coli* (% від числа виділених ізолятів)

Чутливість до меропенему в досліджуваних штамів *S. aureus* виявляли у 91,5 % випадків. Серед *E. coli* до меропенему визначили 94,2 % чутливих клінічних штамів.

Виявлено близько 40 % резистентних штамів *S. aureus* до стрептоміцину. Штами *S. aureus* зберігали високу чутливість до гентаміцину (89,2 %). В той час як чутливість до тобраміцину спостерігали у 70,8 % штамів. Помірну чутливість до амікацину визначено у 36,1 % штамів *S.*

aureus, чутливих було всього 60 %. Клінічні штами *E. coli* були чутливими до стрептоміцину (7,5 %) і канаміцину (53,3 %). Проте, вони проявляли чутливість до амікацину (68,3 %), тобраміцину (70 %) і гентаміцину (74,1 %) (рис. 3.6).

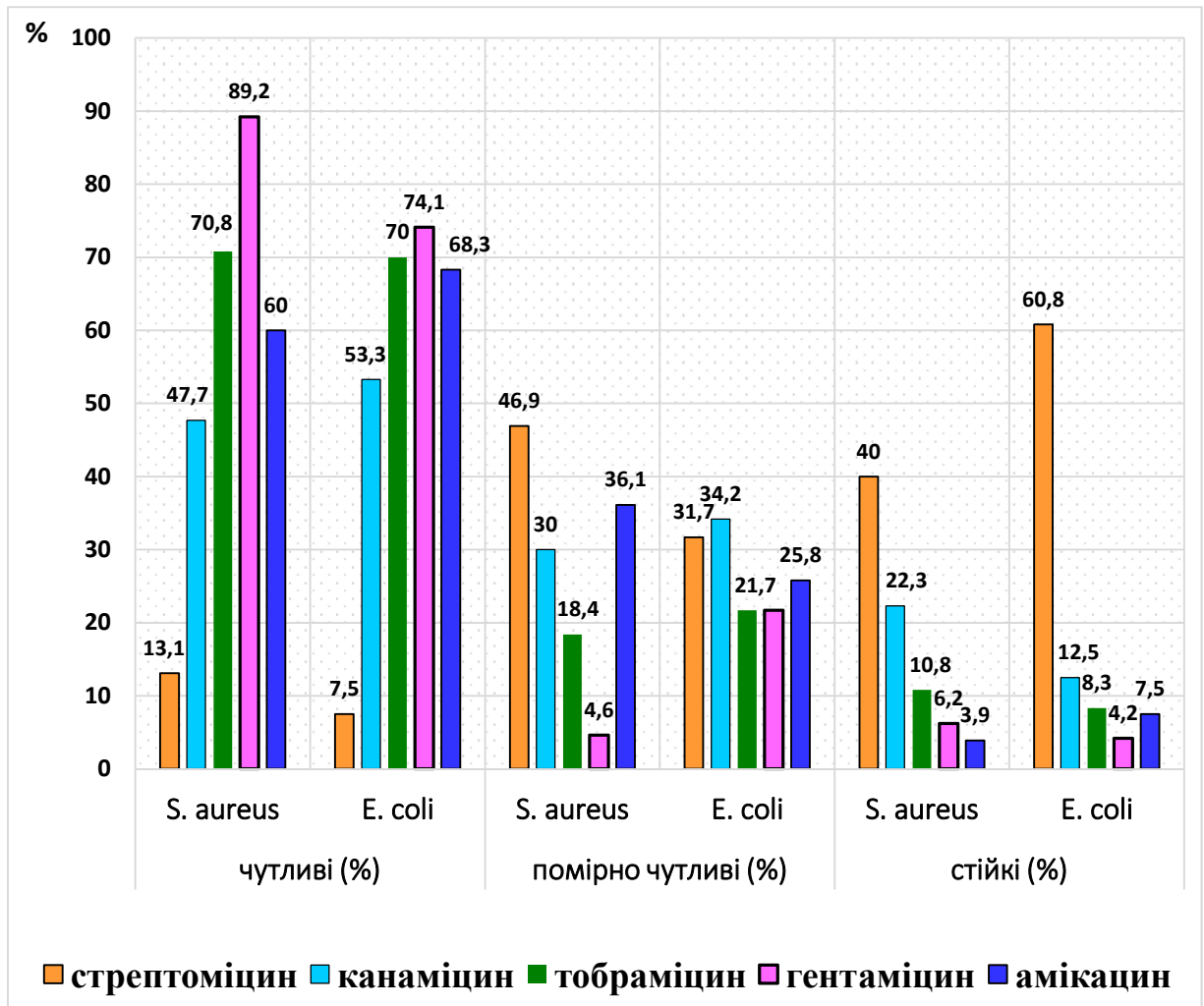


Рис. 3.6. Чутливість штамів *S. aureus*, *E. coli* до аміноглікозидів (%)

Висока ефективність фторхінолонів відмічена по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*. Так, чутливість *S. aureus* до переважної більшості фторхінолонів знаходилась в межах у 80,8 – 93,8 %; *E. coli* – в 90,8 – 97,5 % випадків. Фторхінолони незалежно від покоління проявляли високу активність щодо *E. coli*, окрім норфлораксацину, до якого визначили 72,5 % чутливих штамів. Менш вираженою протистафілоковою дією володіли офлоксацин, ломефлоксацин, норфлораксацин. Високу протимікробну дію щодо *S. aureus* (93,8 %), *E. coli* (97,5 %) відмічали у гатіфлоксацину (рис. 3.7).

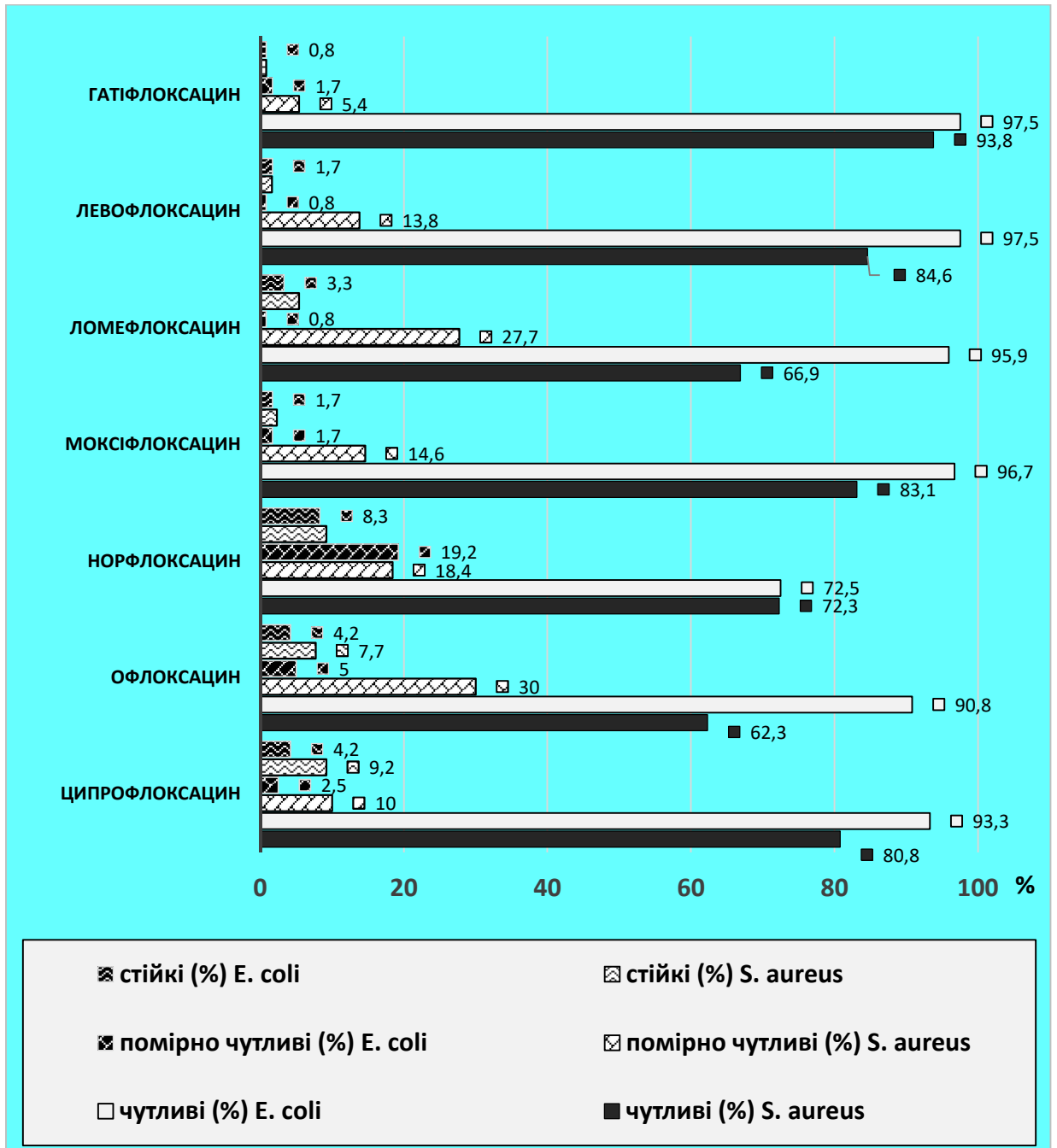


Рис. 3.7. Чутливість штамів *S. aureus*, *E. coli* до лікарських засобів фторхінолонового ряду (% від числа виділених ізолятів)

Встановлено низьку ефективність доксацикліну по відношенню до *S. aureus*, *E. coli*. Зокрема, лише 57,14 % виділених штамів *S. aureus* виявляли чутливість до доксицикліну; 61,54 % штамів *E. coli* були резистентними до доксицикліну.

Зростання кількості та розповсюдженості мультирезистентних до антибіотиків мікроорганізмів обмежує ефективність цих лікарських засобів.

Цього не відбувається по відношенню до антисептиків, оскільки резистентність бактерій до них формується повільно.

Таблиця 3.5

**Антимікробна активність декасану<sup>®</sup>, мірамістину, хлоргексидину по відношенню до клінічних штамів *S.aureus*, *E. coli***

Лікарські препарати	МБцК*, мкг/мл (M ± m)			
	<i>S. aureus</i> (n 130)	p**	<i>E. coli</i> (n 120)	p**
Декасан <sup>®</sup>	1,45±0,1	-	5,99±0,37	-
Мірамістин	8,01±0,56	<0,001	15,67±0,93	<0,001
Хлоргексидин	12,47 ± 1,39	<0,001	21,49±1,57	<0,001

\*- мінімальна бактерицидна концентрація; \*\*p – в порівнянні з декасаном

Як видно з даних табл. 3.5, серед досліджуваних антисептичних лікарських препаратів найкращі протимікробні властивості проявляв декасан<sup>®</sup>, до якого були чутливі всі досліджувані штами *S. aureus*, *E. coli*.

Мінімальні бактерицидні концентрації декасану<sup>®</sup> встановлено по відношенню до *S. aureus* (1,45±0,1 мкг/мл); *E. coli* (5,99±0,37 мкг/мл). Переважна більшість досліджуваних штамів *S. aureus* виявились чутливими до мірамістину в діапазоні бактерицидних концентрацій 8,01±0,56 мкг/мл. На клінічні штами кишкової палички мірамістин діяв в МБцК 15,67±0,93 мкг/мл. Встановлено також суттєві відмінності протимікробної активності декасану<sup>®</sup> і хлоргексидину з відчутною перевагою декасану<sup>®</sup>. Наприклад, хлоргексидин діяв бактерицидно на *S. aureus* при МБцК 12,47 ± 1,39 мкг/мл; на *E. coli* – при МБцК 21,49±1,57 мкг/мл. Визначена, активність хлоргексидину слабша майже в 9 разів по відношенню до *S. aureus*; в 14 разів щодо *E. coli*, порівняно з декасаном<sup>®</sup>.

На підставі результатів досліджень доведено високу антибактеріальну активність напівсинтетичних пеніцилінів, захищених калію клавуланатом;

уреїдопеніцилінів, захищених тазобактамом, цефалоспорином III покоління; карбапенемів.

Антисептичні лікарські препарати декасан<sup>®</sup>, мірамістин, хлоргексидин володіють високою протимікробною активністю на клінічні штами *S. aureus*, *E. coli* із суттєвою перевагою декасану<sup>®</sup>, що є обґрунтуванням доцільності їх застосування для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань, спричинених стійкими до антибіотиків штамми.

Фторхінолони *in vitro* забезпечують достатню ефективність по відношенню до клінічних штамів *E. coli*. Високу чутливість *S. aureus* зберігають до гатіфлоксацину (93,8 %), левофлоксацину (84,6 %).

Аналіз протимікробної активності антибіотиків показує, що *S. aureus*, *E. coli* мають стійкість до стрептоміцину (40 %; 60,8 %), канаміцину (22,3 %; 12,5 %), тобраміцину (10,8 %; 8,3 %), доксицикліну (26,1 %; 61,54 %), ампіциліну/сульбактаму (7,7 %; 28,3 %).

Стійкість клінічних штамів стафілококу до цефепіму та висока його протимікробна дія на *E. coli*, обґрунтовують необхідність систематичного визначення чутливості збудників гнійно-запальних захворювань.

Застосування розчинних форм антисептичних лікарських препаратів не завжди забезпечує достатній ефект. Промивання розчинами не досягає ефективної концентрації препарату в рані. Згідно з сучасними уявленнями підходи до лікування гнійно-запальних захворювань шкіри і м'яких тканин передбачають застосування лікарських засобів комбінованої дії. Для підвищення ефективності, скорочення тривалості та зниження вартості лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань шкіри, м'яких тканин, спричинених грампозитивними, грамнегативними бактеріями, а також профілактики інфекційних захворювань шкіри, запалені складок шкіри з явищами гіперемії та набряку, доцільно використовувати лікарські препарати у фармацевтичній формі присипок, які містять у своєму складі декаметоксина (0,01-0,5 %), силікс (50,5-63,5 %), поліметилсілоксан



(30-43 %), метронідазол (4,8 %),  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  (0,2 %) і мають антимікробну, десенсибілізуючу, обволікаючу та адсорбуючу дію.

Лікарські препарати у вигляді присипки виготовляли на основі названих вище препаратів. При потребі присипки легко змиваються водою, не забруднюють білизну, одяг пацієнтів, не сушать шкіру, не викликають подразнення, а також є індиферентними відносно декаметоксину. Нами було розроблено ряд композицій присипок із вмістом декаметоксину і сорбентів. Для вибору ефективного складу присипок проводили дослідження протимікробних властивостей композицій декаметоксину з сорбентами з додаванням до їх складу оксиду цинку,  $ZnSO_4$  та без додавання цинковмісних сполук. Склад лікарських препаратів-присипок ілюструє табл. 3.6.

Таблиця 3.6

## Склад розроблених присипок

Умовне позначення	Склад
М	Метронідазол – 100 %
Д	Декаметоксин - 100 %
ПД 1	Поліметилсилоксан – 95,24 %; декаметоксин – 4,76 %
ПД 2	Поліметилсилоксан – 96,62 %; декаметоксин – 3,38 %
ПД 3	Поліметилсилоксан – 96,52 %; декаметоксин – 3,48 %
М1	Силікс – 54 %; поліметилсилоксан – 30 %; декаметоксин – 1,5 %; метронідазол – 4,5 %; $ZnO$ – 10 %
М2	Силікс – 41 %; поліметилсилоксан – 43 %; декаметоксин – 1,5 %; метронідазол – 4,5 %; $ZnO$ – 10 %
М3	Силікс – 28 %; поліметилсилоксан – 55,5 %; декаметоксин – 2 %; метронідазол – 4,5 %; $ZnO$ – 10 %
М4	Силікс – 63,5 %; поліметилсилоксан – 30 %; декаметоксин -1,5 %; метронідазол - 4,8 %; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ - 0,2 %
М5	Силікс – 50,5 %; поліметилсилоксан – 43 %; декаметоксин -1,5 %; метронідазол - 4,8 %; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ - 0,2 %
М6	Силікс – 37,5 %; поліметилсилоксан – 55,5 %; декаметоксин – 2 %; метронідазол – 4,8 %; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0,2 %
СЦ	Силікс – 95,24 %; $ZnSO_4$ – 4,76 %

Протимікробну активність розроблених композиційних складів присипок вивчали на грампозитивних та грамнегативних бактеріях, дріжджоподібних грибах роду *Candida*.

Антимікробні властивості присипок досліджували за загальноприйнятою методикою методом послідовних серійних розведень препаратів у рідких поживних середовищах. Посіви інкубували при 37°C протягом 24 годин. Бактерицидну (фунгіцидну) дію препарату визначали шляхом посіву вмісту пробірок, в яких спостерігали відсутність росту, на відповідні щільні поживні середовища. Результати враховували через 24, 48 годин. Дані про антимікробну активність препаратів наведено в табл. 3.7.

**Таблиця 3.7**

**Антимікробна активність препаратів по відношенню до *S. aureus* (n 5)  
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)**

Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (%)	МБсК*	МБцК**	р***
		мкг/мл		
Д	100,0	1,56±0,24	3,12±0,48	-
ПД 1	4,76	4,06±0,94	6,25±1,71	<0,05
ПД 2	3,38	4,25±1,16	6,8±1,04	<0,05
ПД 3	3,48	4,38±1,2	7,0±1,07	<0,05
М1	1,5	3,38±0,37	5,25±0,92	<0,05
М2	1,5	3,38±0,37	5,25±0,92	<0,05
М3	2,0	2,45±0,71	3,5±0,61	<0,05
М4	1,5	2,63±0,46	4,5±0,75	<0,05
М5	1,5	3,0±0,46	5,25±0,92	<0,05
М6	2,0	1,75±0,31	3,5±0,61	<0,05
СЦ	-	20,0±3,06	3,5±6,12	<0,05

\*- Мінімальна бактериостатична концентрація; \*\*- Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); \*\*\* - в порівнянні з декаметоксином.

Дослідження антимікробних властивостей препаратів проводили на музейних, клінічних штаммах *S. aureus* (n 5). Усі виділені мікроорганізми були наділені типовими видовими, морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Вивчення композицій ДКМ з сорбентами показало статистично достовірні високі протимікробні властивості композиційних препаратів М3, М4, М6, що забезпечувало високу антимікробну активність антисептика декаметоксину. Додавання оксиду цинку також не знижувало протимікробну дію основної діючої речовини в складі композиції. Ефективну бактерицидну дію спостерігали при застосуванні в складі присипки  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  (0,2%). Концентрація декаметоксину 1,15-2 % (в перерахунку на суху речовину) є оптимальною в складі присипки з силіксом (28 %), поліметилсилоксаном (55,5 %), оксидом цинку (10 %), метронідазолом (4,5 %), забезпечуючи достатню протимікробну дію на штами стафілококу, які найчастіше колонізують ранові поверхні, викликають розвиток гнійно-запальних ускладнень.

Частою причиною гнійно-запальних захворювань є грамнегативні мікроорганізми, серед яких значну частку займає кишкова паличка. Антимікробні властивості препаратів вивчали на 5 клінічних штаммах *E. coli*, які мали типові видові, морфологічні, тикторіальні, культуральні, біохімічні властивості. Результати дослідження протимікробних властивостей розроблених препаратів щодо штамів *E. coli* наведено в табл. 3.8.

Одержані результати досліджень (табл. 3.8) показали гарні протимікробні властивості присипок з вмістом антисептичного лікарського препарату декаметоксину від 1,5 до 2,0 % в перерахунку на суху речовину. Встановлено, що додавання цинковмісних сполук ( $ZnO$  до 10%;  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  до 0,2 %) не знижувало протимікробної дії декаметоксину на *E. coli*. Потенціювання протимікробної активності декаметоксину спостерігали щодо кишкових паличок в присутності  $ZnO$  до 10 %,  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  до 0,2 %, в порівнянні з композиційним складом присипок антисептика лише з сорбентами. Також потенціювання протимікробної активності присипок

відмічали при комбінації двох сорбентів (ПМС, силікс) з декаметоксином в порівнянні з застосуванням лише однієї речовини.

Таблиця 3.8

**Антимікробна активність препаратів відносно до *E. coli* (n 5) (в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)**

Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (%)	МБсК*	МБцК**	р***
		мкг/мл		
Д	100	6,24±0,96	10,92±1,91	-
ПД 1	4,76	10,0±1,53	17,5±3,06	<0,05
ПД 2	3,38	11,9±2,08	17,0±0	<0,05
ПД 3	3,48	12,25±2,14	17,5±2,78	<0,05
М1	1,5	10,5±1,84	13,5±1,5	<0,05
М2	1,5	10,5±1,84	12,0±1,84	<0,05
М3	2,0	8,0±1,22	12±2,0	<0,05
М4	4,8	6,75±0,75	12,0±1,84	<0,05
М5	1,5	8,25±1,84	12,0±1,84	<0,05
М6	2,0	7,0±1,22	12±2,0	<0,05
СЦ	-	22,5±2,5	40±6,12	<0,05

\*- Мінімальна бактеріостатична концентрація; \*\*- Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); \*\*\* - в порівнянні з декаметоксином.

Противірибкові властивості розробленої антимікробної присипки вивчали на 5 госпітальних штаммах *S. albicans*, виділених від хворих. Всі виділені штами *S. albicans*, які відібрали для дослідження, мали типові видові, морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості. Противірибкові властивості розроблених складів препаратів (присипок) відносно до штамів *S. albicans* наведені в табл. 3.9.

За результатами досліджень противірибкових властивостей антимікробних присипок, найвищу активність щодо штамів *S. albicans* спостерігали у зразків М3, М4, М5. На основі цих даних можна судити про

те, що оптимальними концентраціями декаметоксину необхідними для забезпечення ефективної протигрибкової дії є 1,5 - 2 % декаметоксину.

Таблиця 3.9

**Антимікробна активність препаратів відносно до *C. albicans* (n 5)  
(в перерахунку на декаметоксин, мкг/мл)**

Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (%)	МФсК*	МФцК**	р***
		мкг/мл		
Д	100	9,36±1,56	18,73±3,13	-
ПД 1	4,76	12,5±0	25,0±0	<0,05
ПД 2	3,38	8,5±0	15,3±1,7	<0,05
ПД 3	3,48	8,75±0	15,75±1,75	<0,05
М1	1,5	8,25±1,84	16,5±3,67	<0,05
М2	1,5	5,25±0,92	10,5±1,84	<0,05
М3	2,0	8,0±1,22	14±2,45	<0,05
М4	4,8	9,0±1,5	13,5±1,5	<0,05
М5	1,5	9,0±1,5	15,0±0	<0,05
М6	2,0	14,0±2,45	18±2,0	<0,05
СЦ	-	45,0±5,0	120±20	<0,05

\*- Мінімальна бактеріостатична концентрація; \*\*- Мінімальна бактерицидна концентрація (по декаметоксину); \*\*\* - в порівнянні з декаметоксином.

Результати дослідження свідчать про те, що протигрибкові властивості декаметоксину дещо посилюються в присутності ПМС та силіксу, в порівнянні з його комбінаціями лише з одним із даних сорбентів.

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях:

1. Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, О. К. Стукан // Антибиотики и химиотерапия. – М. – 2013. – Т. 58. – № 3-4. – С. 14-18.

2. Чутливість до антибіотиків та антисептиків мікрофлори ротової порожнини хворих на лімфобластний лейкоз / Н. С. Фоміна, Н. В. Задерей // Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця. – 2013. – С. 115.
3. Резистентність клінічних штамів бактерій до антисептиків / О. К. Стукан, Є. Ф. Макац, Н. В. Задерей // Матеріали 13-ого з'їзду товариства мікробіологів України. – Ялта. – 2013. – С. 332.
4. Анализ чувствительности клинических штамов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палий, С. А. Назарчук, О. О. Гончар, Б. Н. Береза, Ю. В. Кордон, Ю. Ю. Трохименко // Педиатр. – 2013. – № 4 (Т.4). – С. 23-26.
5. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, Ю. В. Кордон, О. О. Гончар, Б. М. Береза, Д. П. Олійник // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 52-57.
6. Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinoline / G. Paliy, O. Nazarchuk, N. Zaderey, D. Paliy, I. Kovalenko // Journal of Health Sciences. 2014. Vol. 4, № 16, P. 53-62.
7. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Г. К. Палій, І. І. Геращенко, Н. В. Задерей, С. І. Чорнокнижний, Д. В. Палій, Ю. В. Кордон, Б. М. Береза, В. М. Буркот, О. О. Гончар, П. О. Кравчук // Пат. 92800 UA. Україна, А61 L 15/12, А 61 L 15/03, заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. u201205692; заявл. 10.02.2014; Опубл. 10.09.2014; Бюл. № 17.
8. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Н. В. Задерей, Палій Д. В., Кордон Ю. В., Коваленко І. В. // Реєстр галузевих нововведень. – 2016. – Вип. 2, Т. 1. – Реєстр № 218/2/15. – С. 180-181.

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

10. Antimicrobial qualities of antiseptic remedies / D. V. Paliy, N. V. Zaderey, B. M. Bereza, O. O. Gonchar, O. V. Yatsula // II International Scientific Conference «Microbiology and immunology – the development outlook in the 21<sup>st</sup> century». Abstracts book (April 14-15, 2016, Kyiv 2016). – P. 88.

11. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я». Тернопіль. ТДМУ. «Укрмедкнига» 2017. – С. 10-11.

## **РОЗДІЛ 4**

### **ВИВЧЕННЯ ДІЇ НА МІКРООРГАНІЗМИ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ В НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВАХ КУЛЬТИВУВАННЯ**

Протимікробна активність лікарських антисептичних препаратів може змінюватися в несприятливих умовах культивування мікроорганізмів. Визначення спектру і ступеню протимікробної дії лікарських засобів щодо збудників гнійно-запальних захворювань є важливим для створення сучасних антисептичних препаратів. Антисептики належать до групи антимікробних лікарських препаратів, яка складається з різних хімічних речовин. Препарати що належать до антисептиків відрізняються між собою фізико-хімічними властивостями, фізіологічною та фармакологічною характеристикою. Дані лікарські засоби ефективно діють на бактерії, віруси, гриби та найпростіші. На сучасному етапі розвитку науки в основу розробки нових антисептичних препаратів покладено дослідження їх протимікробних властивостей у присутності білків, при різній концентрації іонів водню в оточуючому середовищі, в залежності від величини мікробного навантаження. До нових антисептичних лікарських засобів висувають певні вимоги щодо їх ефективності, гарної переносимості, нешкідливості для організму пацієнта. Лікарські препарати, як правило, проявляють антимікробну активність у несприятливих умовах оточуючого їх середовища, володіють широким спектром протимікробної дії.

#### **4.1. Визначення впливу мікробного навантаження на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів**

Антимікробна активність лікарських антимікробних препаратів декаметоксину, декасану, нітазолу, хлоргексидину може залежати від кількості мікроорганізмів в одиниці об'єму. Резистентні до ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину бактерії здатні за допомогою ферментів інактивувати,



руйнувати антимікробні речовини, призводити в умовах збільшення інокуляту до накопичення ферментів, які можуть впливати на їх протимікробну дію.

Результати визначення мікробного навантаження на протимікробну активність препаратів по відношенню *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumonia* ATCC 13883, *P. aeruginosa* ATCC 27953 наведено в табл. 4.1-4.4.

Таблиця 4.1

**Антимікробна активність ДКМ® в умовах різного мікробного навантаження (мкг/мл)**

Тест-мікроорганізми	Концентрація КУО/мл					
	10 <sup>3</sup>		10 <sup>6</sup>		10 <sup>9</sup>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,24	0,48	0,24	0,48	0,48	0,98
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1,95	3,90	3,90	7,80	7,80	15,60
<i>K. pneumonia</i> ATCC 13883	3,90	7,80	7,80	15,60	7,80	15,60
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27953	31,25	62,50	62,50	62,50	125	250

Вивчення протимікробної активності ДКМ® в умовах різного мікробного навантаження показало, що МБцК не перевищувала 0,98 мкг/мл для *S. aureus* ATCC 25923. Інші бактеріальні види проявляли чутливість до бактерицидної дії ДКМ® в межах від 3.90 до 250 мкг/мл.

В наступній серії дослідів визначали антимікробну активність хлоргексидину на музейних штаммах в умовах різного мікробного навантаження (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Антимікробна активність хлоргексидину в умовах різного мікробного навантаження (мкг/мл)**

Тест-мікроорганізми	Концентрація КУО/мл					
	$10^3$		$10^6$		$10^9$	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,98	1,95	3,90	7,80	7,80	15,60
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,60	31,25	15,60	31,25	31,25	62,50
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	31,25	62,50	62,50	62,50	125	250
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27953	62,50	125	62,50	125	125	250

Як видно з даних табл. 4.2, дещо вищі діючі дози були в хлоргексидину на стафілокок і грамнегативні бактерії. Так, для *E. coli* ATCC 25922 МБцК була в межах 31,25-62.50 мкг/мл, для *K. pneumoniae* ATCC 13883 – 62.50-250 мкг/мл; для *P. aeruginosa* ATCC 27953 – 125-250 мкг/мл. В умовах різного мікробного навантаження ( $10^3$ ,  $10^6$ ,  $10^9$  КУО мікроорганізмів) МБцК хлоргексидину для *S. aureus* ATCC 25923 з дозою  $1 \cdot 10^9$  бактерій була у 15 разів більша ніж до ДКМ®.

Протимікробну активність ДС®, хлоргексидину встановлено по відношенню клінічних штамів бактерій при різному мікробному навантаженні (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Антимікробна активність ДС<sup>®</sup>, хлоргексидину в умовах різного мікробного навантаження (мкг/мл)

Мікроорганізми, n	КУО/мл					
	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6*</sup>	10 <sup>9</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6*</sup>	10 <sup>9</sup>
	ДС <sup>®</sup>			ХГБ		
МБсК, мкг/мл (M±m)						
1	2	3	4	5	6	7
S. aureus (n 56)	0,39±	0,75±	1,55±	0,26±	0,55±	0,96±
	0,03	0,07	0,12	0,02	0,06	0,09
P	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001
E. coli (n 55)	1,74±	2,71±	4,82±	1,42±	2,32±	4,15±
	0,13	0,23	0,32	0,10	1,19	0,34
P	<0,001		<0,001	>0,05		>0,05
K. pneumonia (n 16)	5,48±	7,31±	12,19±	3,90±	4,02±	6,70±
	0,54	0,70	0,99	1,10	0,28	0,50
P	<0,05		<0,001	>0,05		<0,001
P. aeruginosa (n 18)	28,64±	39,93±	138,88±	17,34±	19,95±	32,99±
	1,41	3,39	9,53	1,19	1,70	1,74
P	<0,005		<0,001	>0,05		<0,001
МБцК, мкг/мл (M±m)						
S. aureus (n 56)	0,78±	1,51±	3,12±	0,52±	1,09±	2,02±
	0,06	0,14	0,25	0,02	0,12	0,17
P	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001
E. coli (n 55)	3,05±	4,93±	10,14±	2,55±	4,49±	8,15±
	0,20	0,39	0,77	0,13	0,27	0,53
P	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001

## продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7
<i>K. pneumonia</i> (n 16)	10,24± 0,93	16,58± 1,58	30,27± 3,63	9,26± 0,79	17,07± 1,92	22,45± 2,00
P	<0,01		<0,01	<0,001		>0,05
<i>P. aeruginosa</i> (n 18)	45,14± 3,77	83,33± 7,15	229,17± 11,30	23,43± 1,90	36,46± 2,82	65,97± 3,47
P	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001

\* - контроль; p – в порівнянні з контролем

Допустимі значення концентрацій ДС<sup>®</sup> для клінічних штамів *S. aureus* не виходили за межі терапевтичних концентрацій препарату (табл. 4.3). В окремій серії дослідів проведено порівняльне вивчення впливу посівної кількості КУО клінічних полірезистентних штамів стафілококів на протимікробну активність ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, ДС<sup>®</sup>, хлоргексидину (табл. 4.4, рис. 4.1-4.4).

Як видно з даних табл. 4.4, рис. 4.1-4.4 в умовах мікробного навантаження  $1 \cdot 10^3$  КУО/мл препарати проявляли мінімальну бактерицидну дію на *S. aureus* ATCC 25923 (0,24-3,9 мкг/мл). Решта штамів стафілококів була чутлива до препаратів в концентрації 0,12 – 7,80 мкг/мл. В наступній серії дослідів кількісне навантаження збільшили до  $1 \cdot 10^6$  КУО/мл і одержали наступні результати. Так, діюча МБЦК нітазолу для трьох штамів антибіотикорезистентних стафілококів зросла до 15,60 мкг/мл; у семи штамів досягла 7,80 мкг/мл. Збільшення мікробного навантаження до  $1 \cdot 10^9$  КУО/мл супроводжувалось зростанням діючої концентрації нітазолу до 62,50 мкг/мл у трьох штамів стафілококу. В семи штамів стафілококу виявлено МБЦК нітазолу - 31,20 мкг/мл.

Таблиця 4.4

Антистафілококова активність ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>,  
хлоргексидину з різним мікробним навантаженням (КУО: 10<sup>3</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>9</sup>)

Штами стафілококу	КУО/мл		
	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>9</sup>
	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл		
<b>ДКМ<sup>®</sup></b>			
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
S. aureus ATCC 25923	0,24	0,48	0,98
S. aureus 138	0,24	0,48	0,48
S. aureus 57	0,12	0,24	0,48
S. aureus 15	0,48	0,48	0,98
S. aureus 16	0,24	0,48	0,98
S. aureus 17	0,12	0,24	0,48
S. aureus 18	0,24	0,98	0,98
S. aureus 19	0,48	0,98	1,95
S. aureus 20	0,24	0,48	0,98
S. aureus 21	0,48	0,48	0,98
<b>Нітазол</b>			
S. aureus ATCC 25923	1,95	7,80	31,20
S. aureus 138	1,95	7,80	31,20
S. aureus 57	1,95	7,80	31,20
S. aureus 15	3,90	15,60	62,50
S. aureus 16	3,90	15,60	62,50
S. aureus 17	1,95	7,80	31,20
S. aureus 18	1,95	7,80	31,20
S. aureus 19	3,90	15,60	62,50
S. aureus 20	1,95	7,80	31,20
S. aureus 21	1,95	7,80	31,20

## продовження табл. 4.4

1	2	3	4
<b>Декасан®</b>			
S. aureus ATCC 25923	3,90	15,60	62,50
S. aureus 138	3,90	15,60	62,50
S. aureus 57	3,90	15,60	62,50
S. aureus 15	1,95	7,80	31,20
S. aureus 16	3,90	15,60	62,50
S. aureus 17	3,90	15,60	62,50
S. aureus 18	7,80	31,20	125
S. aureus 19	7,80	31,20	125
S. aureus 20	7,80	31,20	125
S. aureus 21	7,80	7,80	31,20
<b>Хлоргексидин</b>			
S. aureus ATCC 25923	1,95	15,60	15,60
S. aureus 138	1,95	7,80	15,60
S. aureus 57	3,90	7,80	31,20
S. aureus 15	7,80	15,60	31,20
S. aureus 16	7,80	15,60	31,20
S. aureus 17	7,80	15,60	31,20
S. aureus 18	7,80	15,60	15,60
S. aureus 19	3,90	7,80	15,60
S. aureus 20	7,80	7,80	31,20
S. aureus 21	3,90	15,60	31,20

Для двох антибіотикорезистентних штамів стафілококу МБЦК хлоргексидину біглюконату дорівнювала 1,95 мкг/мл з навантаженням в  $10^3$  КУО/мл. Концентрація 3,90 мкг/мл діяла на три штами; 7,80 мкг/мл - на п'ять штамів. З посівною дозою  $10^6$  КУО/мл у шести штамів виявили чутливість до

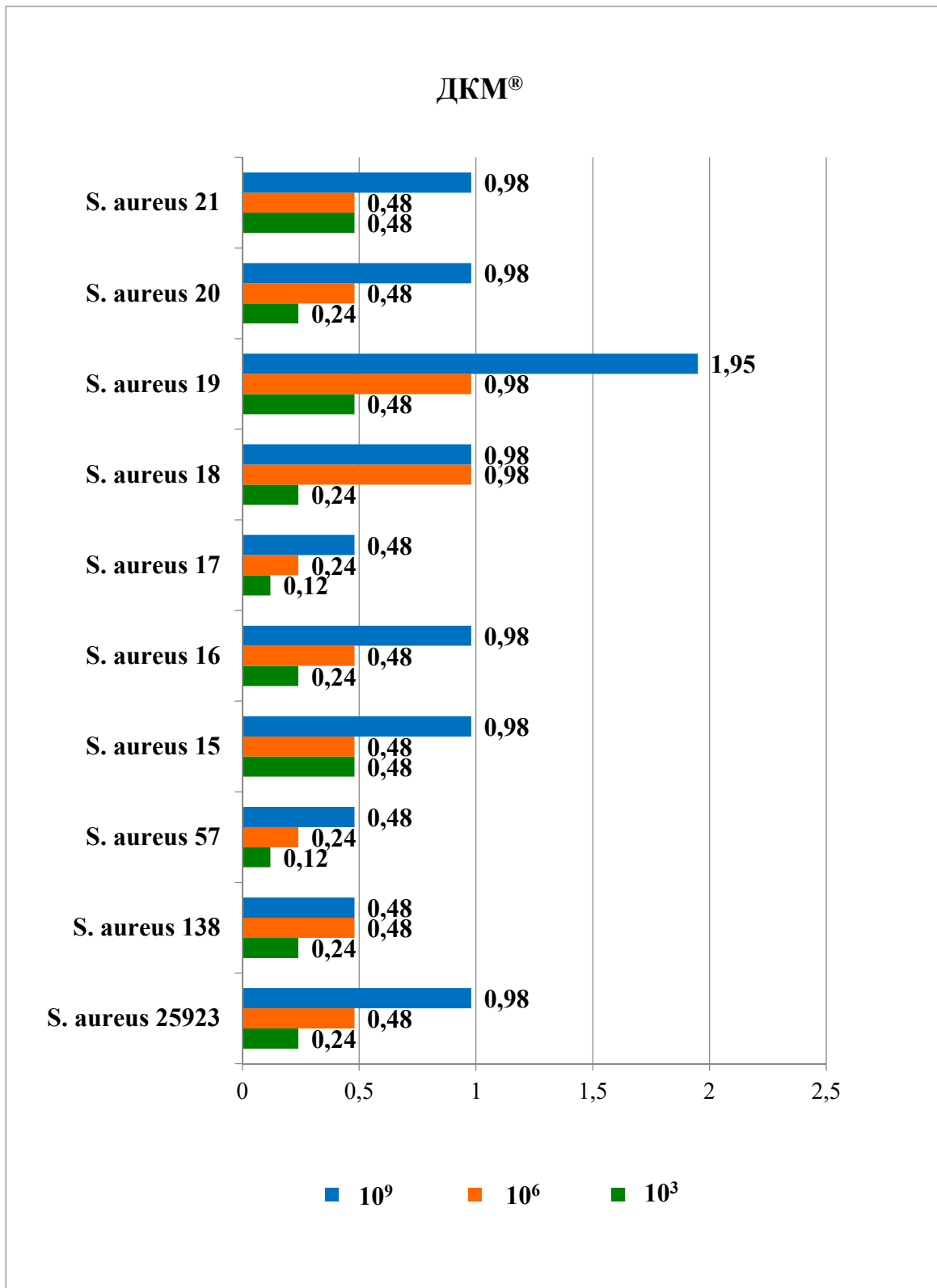


Рис. 4.1. Характеристика МБЦК ДКМ® з різним мікробним навантаженням штамів *S. aureus*

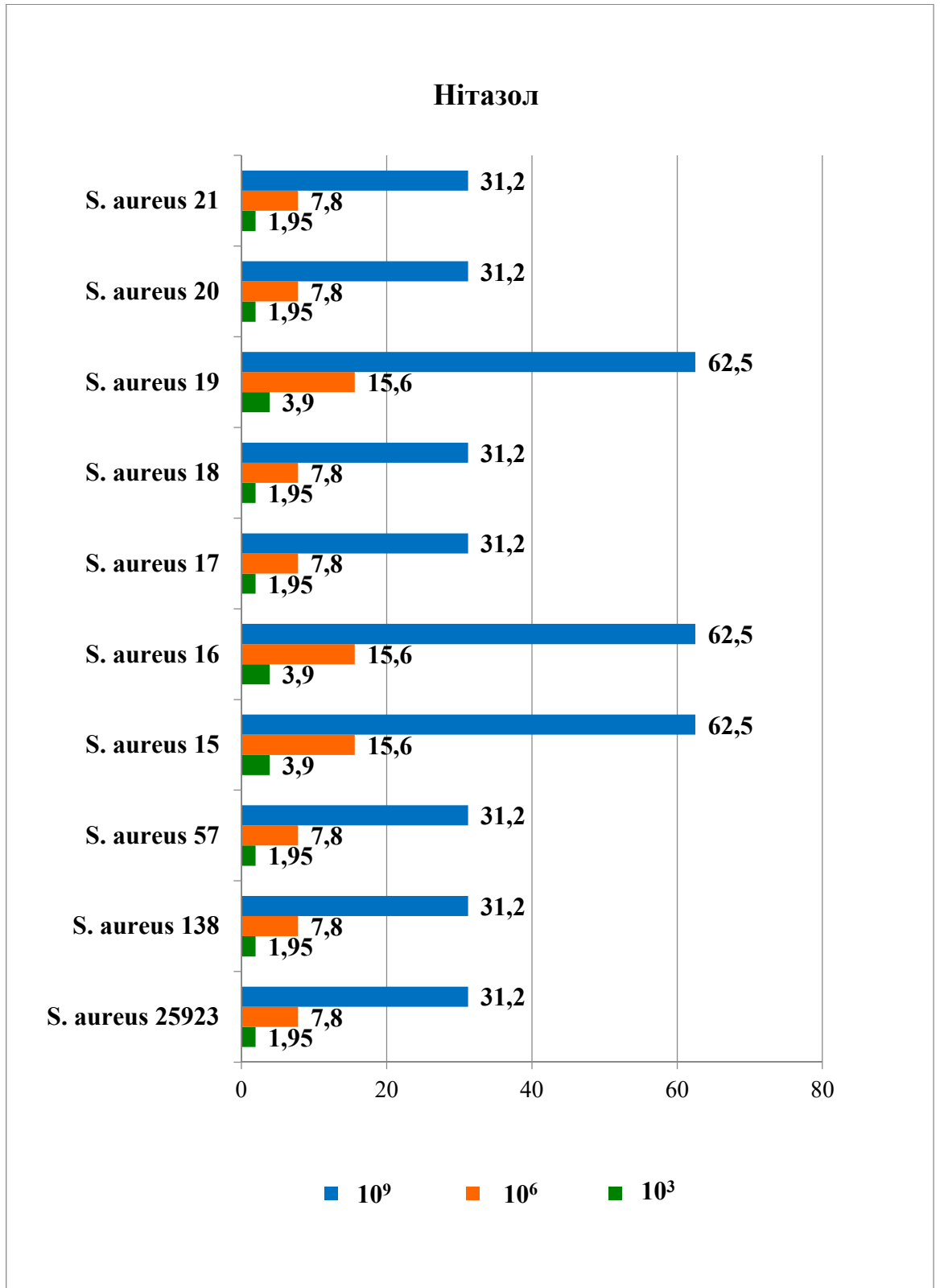


Рис. 4.2. Характеристика МБЦК нітазолу з різним мікробним навантаженням штамів *S. aureus*



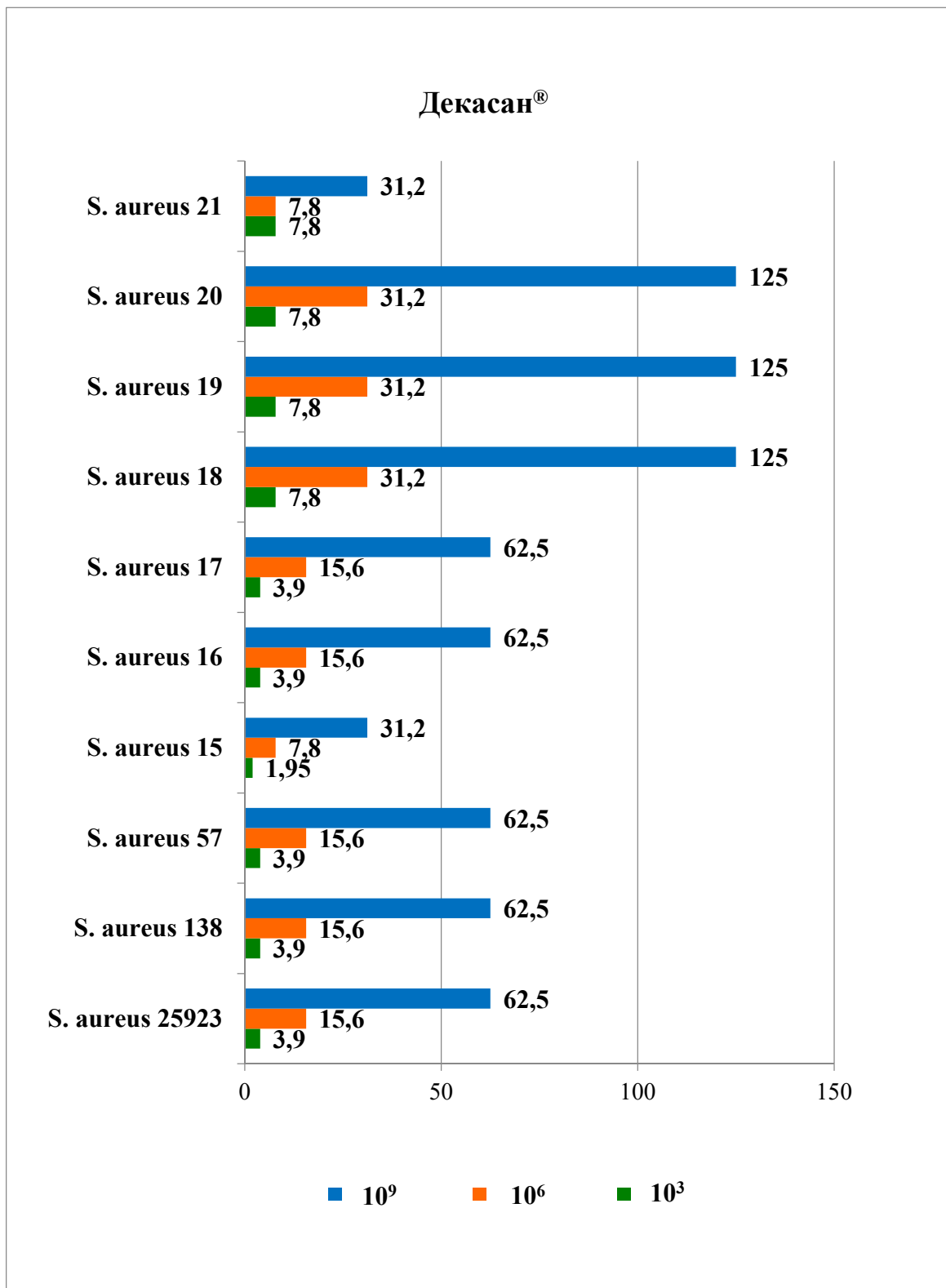


Рис. 4.3. Характеристика МБЦ декасану® з різним мікробним навантаженням штамів *S. aureus*

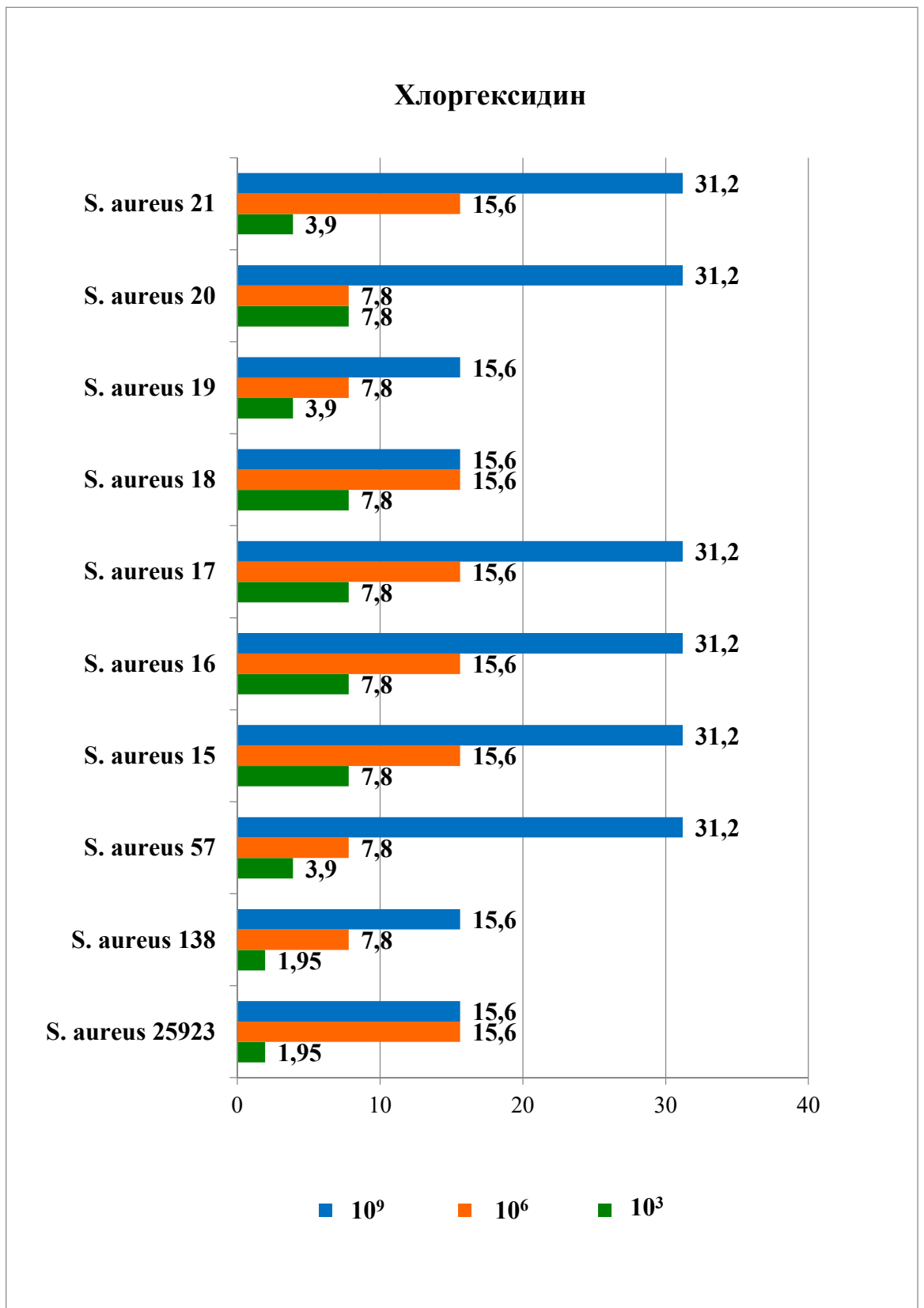


Рис. 4.4. Характеристика МБЦК хлоргексидину з різним мікробним навантаженням штамів *S. aureus*

15,60 мкг/мл ХГБ, чотири штами були чутливі до 7,80 мкг/мл ХГБ. Дозу ХГБ 31,20 мкг/мл виявили при навантаженні  $10^9$  КУО/мл у шести штамів резистентних стафілококів. Аналогічно чотири штами стафілококу були чутливі до 15,60 мкг/мл з посівною дозою  $10^9$  КУО/мл.

Встановлено, що збільшення посівної дози стафілококів приводить до зростання діючих МБцК ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину. Зростання діючих МБцК встановлено у стафілококів до декасану<sup>®</sup>, які досягли у трьох штамів 125 мкг/мл, у 5 штамів – 62,50 мкг/мл. Отже, підсумовуючи результати дослідження впливу мікробного навантаження на антистафілококову активність ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину необхідно наголосити, що препарати зберігають ефективні діючі концентрації по відношенню до досліджуваних штамів бактерій. Серед препаратів ДКМ<sup>®</sup> виявився найефективнішим антистафілококовим лікарським засобом, який має гарну перспективу для застосування в медичній практиці.

#### **4.2. Дослідження впливу на мікроорганізми антимікробних препаратів в різних умовах рН поживного середовища**

Коливання концентрації іонів водню в поживних середовищах, біологічних рідинах можуть впливати на протимікробну активність лікарських антисептичних препаратів, їх профілактичну та лікувальну ефективність.

Результати дослідження мінімальної бактерицидної дії лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, ХГБ в поживному середовищі з рН 7,2 (контроль) та дослідях (рН 6,0; рН 8,0) ілюструють табл. 4.5-4.8, рис. 4.5.

Таблиця 4.5

**Антистафілококова бактерицидна активність ДКМ® в різних умовах рН  
поживного середовища**

№№ штамів стафілококу	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 конт- роль	МПБ рН 6,0 дослід		МПБ рН 7,2 контроль	МПБ рН 8,0 дослід	
<b>Декаметоксин®</b>						
S. aureus ATCC 25923	0,24- 0,48	0,98- 1,95	4	0,24- 0,48	3,9- 7,8	16
S. aureus 15	0,48- 0,98	0,98- 1,95	2	0,48- 0,98	3,9- 7,8	8
S. aureus 16	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	7,8- 15,6	4
S. aureus 17	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	7,8- 15,6	4
S. aureus 18	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	3,9- 7,8	-
S. aureus 19	7,8- 15,6	7,8- 15,6	-	7,8- 15,6	7,8- 15,6	-
S. aureus 20	3,9- 3,9	3,9- 7,8	2	3,9- 3,9	7,8- 7,8	2
S. aureus 21	3,9- 3,9	3,9- 7,8	2	3,9- 3,9	3,9- 15,6	4
S. aureus 57	0,48- 1,95	1,95- 3,9	2	0,48- 1,95	3,9- 7,8	4
S. aureus 138	0,48- 1,95	0,48- 0,98	2	0,48- 1,95	3,9- 7,8	8 4

Таблиця 4.6

**Антистафілококова бактерицидна активність декасану® в різних умовах  
рН поживного середовища**

№№ штамів стафілококу	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 конт- роль	МПБ рН 6,0 дослід		МПБ рН 7,2 контроль	МПБ рН 8,0 дослід	
<b>Декасану®</b>						
S. aureus ATCC 25923	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 15	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	7,8- 7,8	2
S. aureus 16	7,8- 15,6	7,8- 15,6	-	7,8- 15,6	7,8- 15,6	-
S. aureus 17	0,98- 3,9	7,8- 15,6	4	0,98- 3,9	3,9- 7,8	4 2
S. aureus 18	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 19	3,9- 7,8	3,9- 7,8	-	3,9- 7,8	3,9- 7,8	-
S. aureus 20	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 21	3,9- 3,9	3,9- 7,8	2	3,9- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 57	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 138	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2

Таблиця 4.7

**Антистафілококова бактерицидна активність нітазолу в різних умовах  
рН поживного середовища**

№№ штамів стафілококу	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 конт- роль	МПБ рН 6,0 дослід		МПБ рН 7,2 контроль	МПБ рН 8,0 дослід	
<b>Нітазол</b>						
S. aureus ATCC 25923	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 15	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 16	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 17	1,95- 3,9	3,9- 3,9	-	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 18	1,95- 3,9	3,9- 3,9	-	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 19	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 20	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2	1,95- 3,9	3,9- 7,8	2
S. aureus 21	0,98- 1,95	1,95- 3,9	2	0,98- 1,95	1,95- 3,9	2
S. aureus 57	3,9- 7,8	3,9- 7,8	-	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 138	7,8- 15,6	7,8- 15,6	-	7,8- 15,6	15,6- 31,2	2

Таблиця 4.8

**Антистафілококова бактерицидна активність хлоргексидину в різних умовах рН поживного середовища**

№№ штамів стафілококу	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 конт- роль	МПБ рН 6,0 дослід		МПБ рН 7,2 контроль	МПБ рН 8,0 дослід	
<b>Хлоргексидин</b>						
S. aureus ATCC 25923	15,6- 31,2	31,2- 62,5	2	15,6- 31,2	62,5- 62,5	2
S. aureus 15	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 31,2	2 4
S. aureus 16	15,6- 62,5	31,2- 62,5	2 -	15,6- 62,5	31,2- 125	2
S. aureus 17	15,6- 62,5	31,2- 62,5	2 -	15,6- 62,5	31,2- 125	2
S. aureus 18	15,6- 31,2	31,2- 62,5	2	15,6- 31,2	31,2- 62,5	2
S. aureus 19	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 20	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 21	7,8- 15,6	15,6- 31,2	2	7,8- 15,6	15,6- 31,2	2
S. aureus 57	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2
S. aureus 138	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2	3,9- 7,8	7,8- 15,6	2

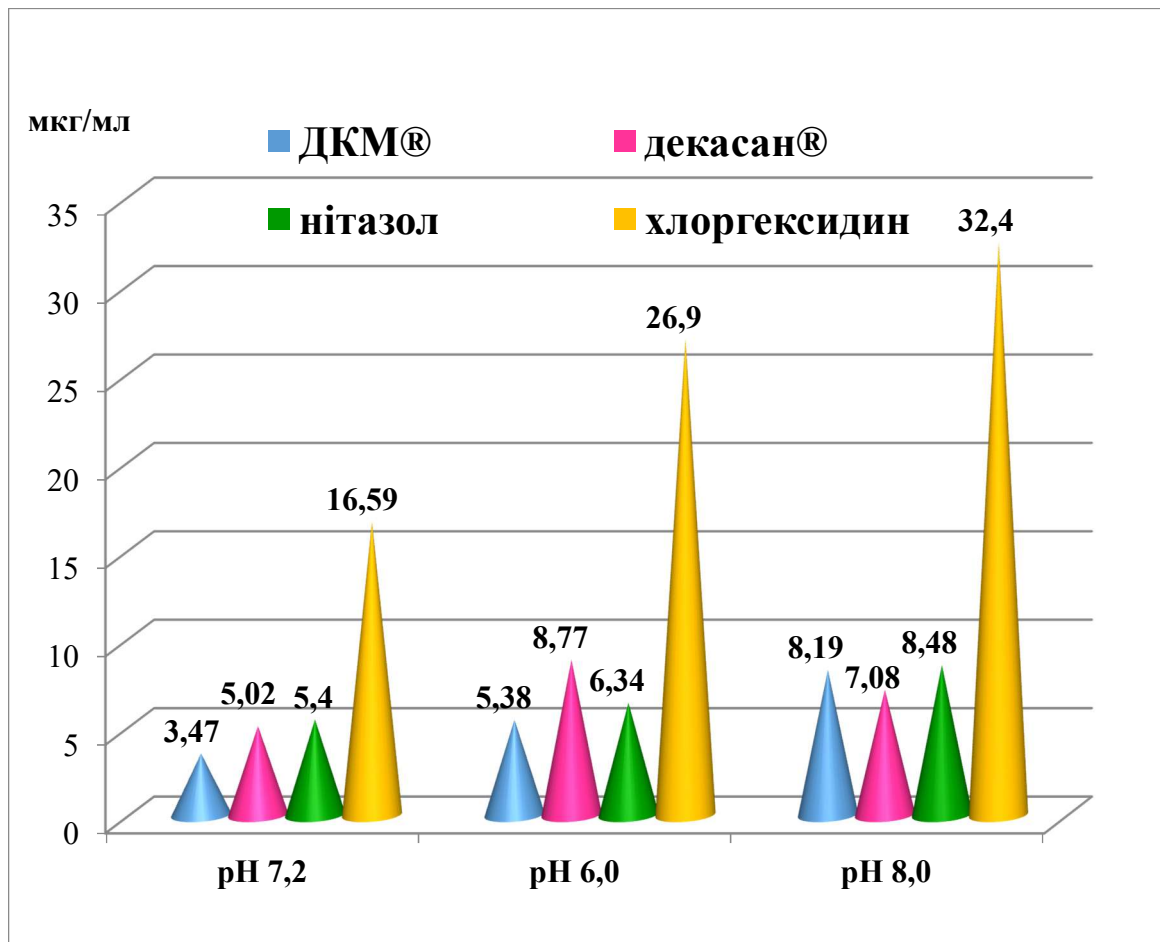


Рис. 4.5. Бактерицидна антистафілококова активність ДКМ®, декасану®, нітазолу, хлоргексидину в поживному середовищі з рН 6,0; рН 8,0

Аналізуючи результати дослідів по вивченню бактерицидної активності ДКМ® в поживному середовищі з різним рН (6,0; 8,0) до контролю (7,2) доведено, що в контрольних дослідях МБсК ДКМ® для штамів стафілококу складала 3,47 мкг/мл; в дослідях з рН 6,0 – 5,38 мкг/мл; відповідно з рН 8,0 – 8,19 мкг/мл ДКМ®. Встановлено, що бактерицидна активність по відношенню до штамів стафілокока була найвищою в контрольних дослідях з рН 7,2 поживного середовища. Аналогічні результати встановили для нітазолу та декасану®. Бактерицидна активність хлоргексидину в слабкокислому середовищі співпадала з такою в контролі (26,9 мкг/мл); в слабколужному з рН 8,0 знизилась до 32,4 мкг/мл.



На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що лікарський антимікробний препарат ДКМ<sup>®</sup> стабільно зберігає бактерицидну активність (3,47 мкг/мл) в середовищі з рН 7,2; суттєво не змінюється активність ДКМ<sup>®</sup> в слабкокислому середовищі (5,38 мкг/мл), що позитивно відрізняє цей засіб від інших АЛЗ.

#### **4.3. Вивчення впливу білків сироватки крові на чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів**

В процесі зв'язування антимікробних препаратів, антибіотиків білками змінюються їх властивості, дифузійна здатність і протимікробна активність. На підставі вивчення впливу білків сироватки крові визначають ефективність, дії антимікробних препаратів. В процесі зв'язування антимікробних препаратів білками можлива інактивація їх антибактеріальної дії.

Відомо, що властивості антисептиків часто порівнюють з антибіотиками. Антисептики володіють мікробоцидною та мікробостатичною дією. Після зупинки росту, розмноження мікроорганізмів під впливом дії антисептиків в подальшому взаємодіють фактори клітинного, гуморального імунітету, руйнуючи бактеріальні клітини. Для знезараження шкіри рук медичних працівників, операційного поля пацієнтів застосовують ряд антисептичних препаратів, які знищують умовно-патогенну мікрофлору шкіри кисті, передпліччя, попереджуючи виникнення гнійно-запальних захворювань.

Лікарські антисептичні препарати володіють стійкістю до температури, біоорганічних субстратів. Вибірковість дії антисептиків на різні види мікроорганізмів проявляється в тому, що антисептичний препарат знешкоджує мікроорганізми. Препарат зупиняє ріст розмноження бактерій. В мікробіології для оцінки вибіркової дії антисептиків використовують показник, який називають спектром протимікробної дії. Під спектром

протимікробної дії лікарських препаратів розуміють перелік мікроорганізмів, які чутливі до мікробостатичної та мікробоцидної дії.

Результати вивчення антимікробної активності ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину до штамів стафілококів в присутності 5 % і 10 % сироватки крові в поживному середовищі ілюструють табл. 4.9, рис. 4.6.

Таблиця 4.9

**Антистафілококова дія ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину на стафілококи в присутності білків сироватки крові (мкг/мл)**

№ штамів	МПБ конт- роль	МПБ з 5 % сироват- ки крові	Кратність зміни МБсК	МПБ конт- роль	МПБ з 10 % сироват- ки крові	Кратність зміни МБцК
	МБсК			МБцК		
<b>Декаметоксин<sup>®</sup></b>						
S. aureus ATCC 25923	0,24	0,98	4	0,24	1,95	8
S. aureus 15	0,48	0,98	2	0,48	1,95	4
S. aureus 16	0,24	0,48	2	0,24	0,98	4
S. aureus 17	0,12	0,48	4	0,12	0,48	4
S. aureus 18	0,48	0,98	2	0,48	1,95	4
S. aureus 19	0,48	0,98	2	0,48	0,98	2
S. aureus 20	0,24	0,48	2	0,24	0,98	4
S. aureus 21	0,48	0,98	2	0,48	0,98	2
S. aureus 57	0,12	0,48	4	0,12	0,48	4
S. aureus 138	0,24	0,98	4	0,24	1,95	8

## продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7
<b>Нітазол</b>						
S. aureus ATCC 25923	1,95	3,90	2	1,95	7,80	4
S. aureus 15	3,90	7,80	2	3,90	15,60	4
S. aureus 16	3,90	15,60	4	3,90	31,20	8
S. aureus 17	1,95	7,80	4	1,95	31,20	16
S. aureus 18	1,95	15,60	8	1,95	31,20	16
S. aureus 19	3,90	15,60	4	3,90	31,20	8
S. aureus 20	1,95	15,60	8	1,95	7,80	4
S. aureus 21	1,95	15,60	8	1,95	7,80	4
S. aureus 57	1,95	3,90	2	1,95	7,80	4
S. aureus 138	1,95	7,80	4	1,95	15,60	8
<b>Декасан®</b>						
S. aureus ATCC 25923	3,90	15,60	4	3,90	31,20	8
S. aureus 15	1,95	7,80	4	1,95	15,60	8
S. aureus 16	3,90	7,80	2	3,90	15,60	4
S. aureus 17	7,80	15,60	2	7,80	31,20	4
S. aureus 18	7,80	15,60	2	7,80	31,20	4
S. aureus 19	7,80	15,60	2	7,80	31,20	4
S. aureus 20	7,80	15,60	2	7,80	31,20	4
S. aureus 21	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 57	1,95	3,90	2	1,95	7,80	4
S. aureus 138	1,95	7,80	4	1,95	15,60	8

## продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7
<b>Хлоргексидин</b>						
S. aureus ATCC 25923	1,95	15,60	8	1,95	15,60	8
S. aureus 15	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 16	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 17	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 18	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 19	3,90	15,60	4	3,90	31,20	8
S. aureus 20	7,80	31,20	4	7,80	31,20	4
S. aureus 21	3,90	7,80	2	3,90	31,20	8
S. aureus 57	3,90	15,60	4	3,90	15,60	4
S. aureus 138	1,95	15,60	8	1,95	15,60	8

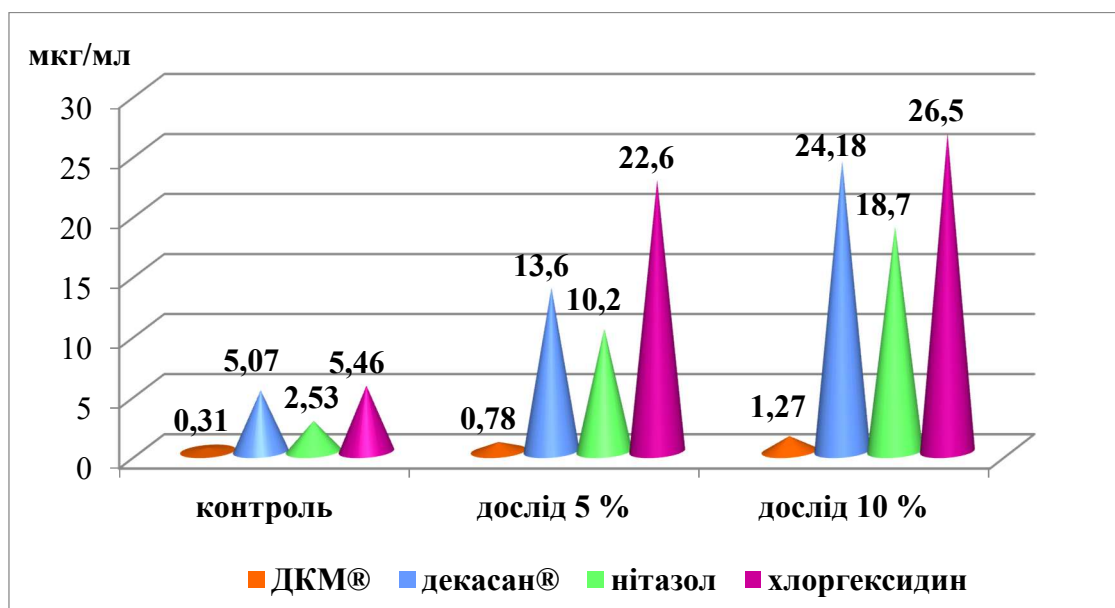


Рис. 4.6. Вплив сироватки крові на антимікробну активність ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину по відношенню до штамів стафілокока (мкг/мл)

Декасан<sup>®</sup> характеризувала МБсК в контролі 5,07 мкг/мл по відношенню до 10 штамів стафілококу. В присутності 5 % сироватки крові МБсК зростає до 13,6 мкг/мл декасану<sup>®</sup>. Доведено, що МБсК декасану<sup>®</sup> для стафілококів в середовищі з 10 % сироватки крові дорівнювала 24,18 мкг/мл. В порівнянні з антимікробною активністю декасану<sup>®</sup> в поживному середовищі з 5 % сироватки крові діюча доза препарату зростає в 1,89 рази.

Аналізуючи активність нітазолу в присутності 5 % і 10 % сироватки крові встановлено наступне. В порівнянні з контролем антимікробні властивості нітазолу в середовищі з сироваткою (5 %) знизилась у 4 рази; з 10 % сироватки в поживному середовищі - у 7 разів. Необхідно зазначити, що в хлоргексидину в присутності 5 % сироватки крові протимікробна активність по відношенню до стафілококів знизилась у понад 4 рази і становила 22,6 мкг/мл, з 10 % сироватки крові - до 4,85 рази в порівнянні з **контролем**.

Таким чином, протимікробна активність ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину в присутності сироватки крові в поживному середовищі характеризується зниженням бактерицидної дії цих препаратів на

стафілококи. Доведено, що ДКМ<sup>®</sup> є найефективнішим антимікробним препаратом серед досліджених лікарських засобів.

#### **4.4. Дослідження дії антисептичних лікарських препаратів на адгезивні властивості бактерій**

Відкриття патогенних бактерій, дослідження їх ролі в інфекційній патології послужило потужним поштовхом цілого ряду напрямів теоретичної та практичної медицини. Тепер глибоко вивчають структуру та функції біологічно активних речовин, які досліджують природу адгезії мікроорганізмів та взаємодії збудників з організмом пацієнта. На стадії розвитку вчення про інфекцію збудники використовують макромолекули, які мають здатність блокувати окремі стадії фагоцитозу, компоненти фагоцитарної системи, впливати на їх адгезію.

В даному розділі нашу увагу зосереджено на вивченні дії лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, гентаміцину на адгезію стафілококів. Особливості біології умовно-патогенних бактерій дозволяють їм проникати в організм господаря та протидіяти його захисним системам, порушувати функцію фізіологічно важливих органів. Патогенність можна розглядати як поліфункціональну властивість мікроорганізмів. Очевидно, адгезивність та інвазивність збудники реалізують, поширюючись в організмі хворих за допомогою ферментів агресії. Патогенні бактерії успішно проникають через захисні бар'єри, прикріплюються до поверхні чутливих клітин. Для зручності виділяють неспецифічну та специфічну адгезію, які тісно пов'язані між собою і реалізуються через здатність бактерій прикріплюватися до епітеліальних клітин організму господаря. Бактеріальна адгезія залежить від віку, виду, генетичних особливостей мікроорганізмів.

Неспецифічну адгезію обумовлюють різні фізико-хімічні фактори, до яких належать електростатична дія, броунівський рух та інші. Специфічна адгезія відбувається внаслідок молекулярної взаємодії мікробних клітин з

рецепторами клітин хазяїна. Адгезинами називають утворення бактерій, які відповідають за прилипання, кріплення бактерій до субстрату. Адгезини належать до поверхневих білкових структур бактерій, входять до складу білкових макромолекул. Стійка адгезія та колонізація проявляються в випадках коли бактерії не чутливі до бактеріостатичних і бактерицидних біологічних, хімічних органічних речовин.

У стафілококів відсутні фімбрії тому адгезія відбувається безпосередно афімбріальними адгезинами, які тісно зв'язані з цитоплазматичною мембраною бактеріальної клітини. Білки міжклітинного матриксу фібронектини служать рецепторами для адгезинів грампозитивних бактерій. Адгезію розглядають як початковий етап інфекційного процесу. Багатоклітинні організми протягом тривалого еволюційного періоду сформували захисну систему, яка обмежує адгезію. Важливо зазначити, що адгезія мікроорганізмів необхідна для запуску інфекційного процесу та наступного пошкодження чутливих клітин, тканин організму пацієнта.

Вірулентність, інвазивність стафілококів пов'язана з їх адгезією на рецепторах чутливих клітин, колонізацією та іншими властивостями. Адгезивна здатність стафілококів проявляється по відношенню до клітин та міжклітинних речовин різних тканин таких як епітелій, фібронектин, колаген, фібриноген та інші. Стафілококи не здатні прикріплюватись до тромбів, якщо вони вкриті гнійним ексудатом оскільки відбувається блокування фібронектинових рецепторів. Білок клітинної стінки *S. aureus* володіє антифагоцитарними властивостями і зв'язується з фібронектином адгезивним глікопротеїном, який вкриває поверхню клітин і знаходиться в базальних мембранах сполучної тканини.

В бактеріальній адгезії для розвитку інфекційного процесу важливе місце відводять цукрам, які вибірково подавляють зв'язування бактерій, служать молекулярними ловушками, перехоплюють стафілококи раніше ніж вони досягнуть тканин-мішеней. Глікопептиди також запобігають зв'язуванню бактерій з тканинами макроорганізму. Доведено, що для

попередження адгезії бактерій немає необхідності використовувати саме вуглеводи. Подальше вивчення поверхневих цукрів клітин людини допомогло отримати ефективні інгібітори мікробної адгезії. Крім поверхневих структур клітин макроорганізму в якості рецепторів можуть виступати рецептори-мостики, які представлені альбумінами, імуноглобулінами, фібронектином, рядом інших компонентів, які взаємодіють з нативними клітинами макроорганізму і адгезинами стафілококів.

Знання патогенезу інфекційної патології потребує детального вивчення колонізуючих властивостей бактерій, оскільки колонізація є природною формою існування сапрофітів, патогенних бактерій. Розробка методів дослідження взаємодії бактерій з клітинами еукаріот є актуальним завданням, що відкриває перспективу для створення лікарських препаратів. Адгезія бактерій на клітинах макроорганізму детермінується адгезинами, які чутливі до протимікробних препаратів.

Для дослідження використовували лікарські антисептичні препарати декаметоксин<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, гентаміцин в бактеріостатичній та бактерицидній концентраціях. Об'єктом вивчення були штами *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 2531. Для вивчення адгезивних властивостей застосовували методику В. І. Бриліса, яка передбачає використання формалізованих еритроцитів людини O(I) групи Rh (+). Еритроцити використовували в якості універсальної моделі, оскільки на своїй поверхні вони несуть глікофорин – речовину ідентичну глікокаліксу епітеліальних клітин. Бактерії культивували протягом доби. Потім готували бактеріальну суспензію активно ростучих клітин в концентрації  $10^9$ /мл; еритроцитів -  $10^8$ /мл. Після проведених досліджень готували мазки, висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом, фарбували за Романовським-Гімза. На 100 еритроцитах визначали індекс адгезивності (IA) - число прикріплених мікроорганізмів на одному еритроциті, які приймали участь в адгезивному



процесі. Результати досліджень наведено в табл. 4.10-4.11 та рис. 4.7-4.8.

Дослідження впливу антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, декаметоксину<sup>®</sup> в поєднанні з гентаміцином показали, що препарати впливали на адгезивні властивості штамів стафілококу. Аналізуючи дані досліджень необхідно зазначити, що в контролі кількість адгезованих клітин музейного і клінічного штамів стафілококів була найвищою дорівнювала 100 %.

В досліді в присутності лікарських антисептичних препаратів прилипання стафілококу при МБсК у *S. aureus* ATCC 25923 знизилось від 62 % до 52 %, що в 1,6-1,9 рази менше, ніж в контролі. У клінічного штаму *S. aureus* 2531 – від 75 % до 57 % відповідно, що в 1,3-1,7 рази менше, ніж в контролі. При мінімальній бактерицидній концентрації кількість адгезованих клітин у музейного штаму суттєво знизилась до 20 % - 28 % і була найвищою в присутності горостену<sup>®</sup>. У *S. aureus* 2531 при МБцК відсоток адгезованих бактерій складав від 24 % до 33 % і був найвищий в присутності декасану<sup>®</sup>.

Отже, встановлено, що адгезивна здатність у стафілококів зменшилась в присутності лікарських антисептичних препаратів. Найнижчий відсоток прикріплених бактеріальних клітин до еритроцитів виявлено в присутності препарату декаметоксину<sup>®</sup> в поєднанні з гентаміцином, який при МБцК дорівнював 20 % у музейного штаму та 24 % у клінічного штаму стафілококу.

Доведено, що в присутності лікарських антисептичних препаратів адгезивна здатність стафілококів зменшувалася. Так, в контролі при МБсК кількість адгезованих клітин музейного і клінічного штамів дорівнювала 100 %. При МБсК кількість адгезованих клітин музейного штаму склала 62 % і знизилась до 52 %. горостену. При МБцК - від 28 до 20 відповідно. Відсоток адгезованих бактерій виявлено в присутності декаметоксину<sup>®</sup> з гентаміцином. При цьому кількість адгезованих клітин дорівнювала 20 % у музейного і 24 % у клінічного штаму.

Таблиця 4.10

Показники дії лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup> з гентаміцином на адгезію  
*S. aureus* ATCC 25923

Препарати	Бактерії	Контроль			МБсК				МБцК			
		на 100 еритр.	ІА	%	Доза, мкг,мл	на 100 еритр.	ІА	%	Доза, мкг,мл	на 100 еритр.	ІА	%
ДКМ <sup>®</sup>	<i>S. aureus</i>	410	4,10	100	2	249	2,49	60,80	4	107	1,07	26,0
Горостен <sup>®</sup>	<i>S. aureus</i>	480	4,80	100	2	278	2,78	58,0	4	134	1,34	28,0
Декасан <sup>®</sup>	<i>S. aureus</i>	420	4,20	100	2	260	2,60	62,0	4	105	1,05	25,0
ДКМ <sup>®</sup> / гентаміцин	<i>S. aureus</i>	430	4,30	100	2 5	224	2,24	52	2 5	86	0,86	20,0

Таблиця 4.11

Показники дії лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup> з гентаміцином на адгезію  
S. aureus 2531

Препарати	Бактерії	Контроль			МБсК				МБцК			
		на 100 еритр.	ІА	%	Доза, мкг,мл	на 100 еритр.	ІА	%	Доза, мкг,мл	на 100 еритр.	ІА	%
ДКМ <sup>®</sup>	S. aureus	327	3,27	100	2	231	2,31	70,6	4	82	0,82	25,0
Горостен <sup>®</sup>	S. aureus	330	3,30	100	2	218	2,18	66,0	4	86	0,86	26,0
Декасан <sup>®</sup>	S. aureus	370	3,70	100	2	278	2,78	75,0	4	122	1,22	33,0
ДКМ <sup>®</sup> / гентаміцин	S. aureus	329	3,29	100	2 5	188	1,88	57,0	2 5	79	0,79	24,0

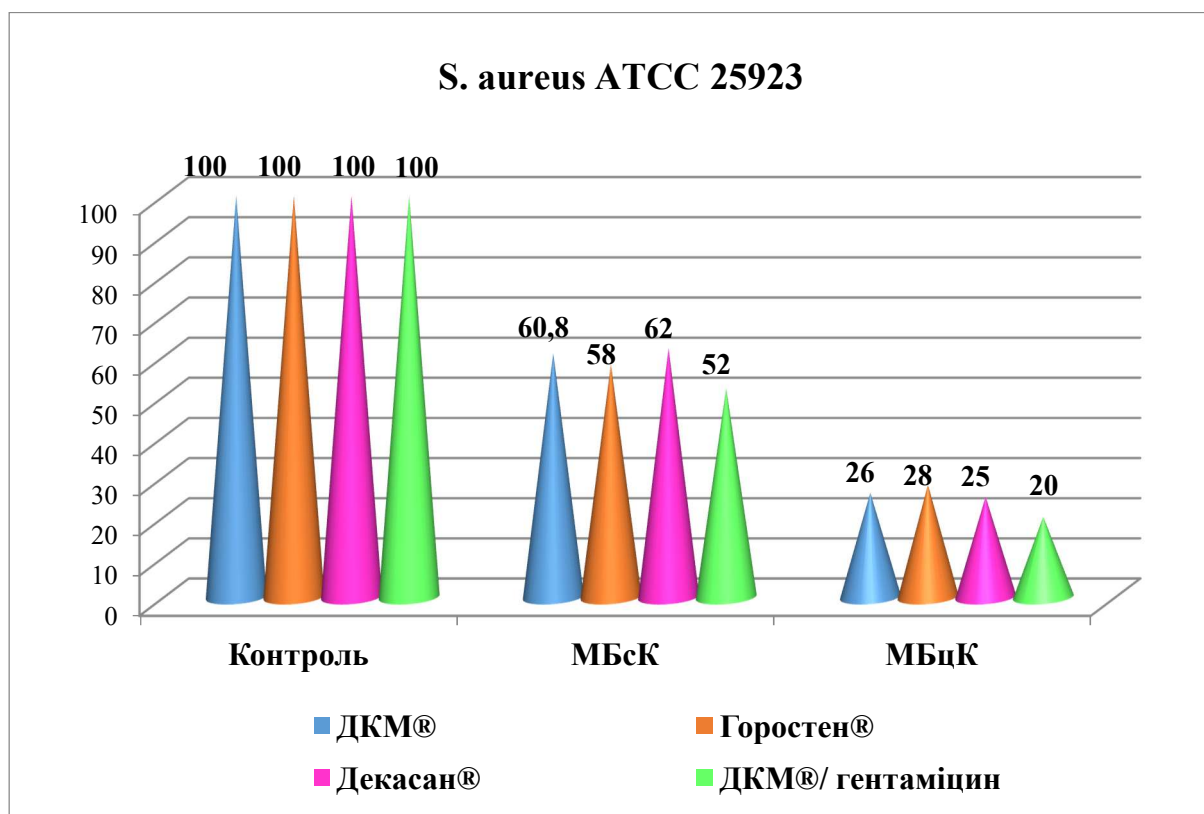


Рис. 4.7. Характеристика дії лікарських антисептичних препаратів на адгезію *S. aureus* ATCC 25923

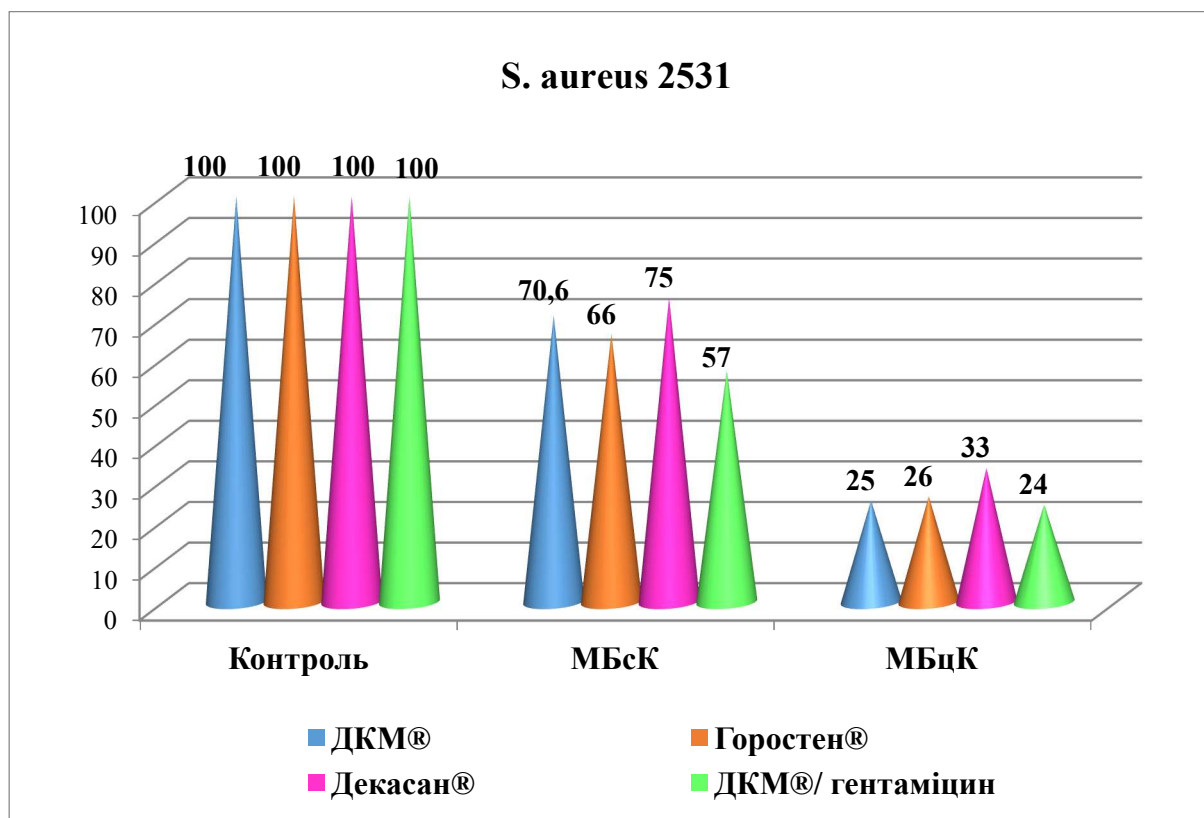


Рис. 4.8. Характеристика дії лікарських антисептичних препаратів на адгезію *S. aureus* 2531

Дія лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup> в поєднанні з гентаміцином на адгезивну здатність стафілококів залежала від дози, природи антисептичного лікарського засобу.

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях:

1. Дослідження антистафілокової активності антисептичних препаратів в неблагоприємних умовах оточуючого середовища / О. К. Стукан, О. І. Жорняк, Н. В. Задерей // Матеріали 10-ої науково-практичної конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2013 р. – С. 65-67.

2. Обґрунтування застосування в хірургії фіксованих лікарських антисептичних засобів на основі декаметоксину / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, М. Д. Желіба // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії», Чернівці – 2013. – С. 89-91.

3. Дослідження мікробіологічної еквівалентності декаметоксину та його фіксованих лікарських форм / Д. В. Палій, Н. В. Задерей, О. К. Стукан, О. О. Гончар // Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця. – 2013. – С. 82-83.

4. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / О. А. Назарчук, Н. В. Задерей, В. Г. Палій, О. І. Кулаков, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С. Поліщук, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. – 2013. – Ч. I, випуск 38-39. – Реєстр №23/38/13.– С. 21-22.

5. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині / О. А. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, Б. М. Береза, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар // Матеріали міжнародної наукової конференції «Мікробіологія та алергологія. Наука і практика». Тези міжнарод. наук. конф. мікробіологів та імунологів -перспективи розвитку в 21 столітті. 10-11 квітня 2014 р. К. – С.73.

6. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. В. Задерей, Н. С.

Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. – 2013. – Ч. I, випуск 38-39. – Реєстр №22/38/13. – С. 20-21.

7. Мікробіологічне, клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, В. М. Буркот, Д. В. Палій, О. О. Гончар, Д. П. Олійник // Матеріали XV конгресу СФУЛТ, Чернівці-Київ-Чікаго. – 2014. – С. 282.

8. Вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів для офтальмохірургії / Г. Г. Назарчук, Й. Р. Салдан, О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Н. В. Задерей, Ю. Й. Салдан // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 205-209.

9. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, В. В. Сухляк, Д. В. Палій, О. О. Гончар, А. В. Крижановська, Б. М. Береза, В. М. Буркот, П. О. Кравчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 44-47.

10. Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, В. В. Сухляк, Ю. В. Кордон, О. О. Гончар, А. В. Крижановська, Б. М. Береза, В. М. Буркот, Д. П. Олійник // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 57-60.

11. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, Н. В. Задерей, І. В. Коваленко, Б. М. Береза, О. В. Яцула // Матеріали IV наук.-практ. конф. «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти». Вінниця 2015. С. 48-49.

12. The research of the influence of antiseptics on microorganisms / D. Paliy, N. Zaderey, I. Kovalenko, O. Yatsula, A. Dudar // International Scientific Conference «Molecular microbiology and biotechnology». Abstracts. Odessa, Ukraine. June 21<sup>st</sup> – 23<sup>rd</sup> 2016. – P. 34.

13. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами // А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Ліки – людині. Сучасні

проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. 30-32.03.2017, м. Харків. – С. 106-107.

14. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, А. В. Кулик // 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.

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУВАННЯ У МІКРООРГАНІЗМІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Розвиток стійкості до антисептиків, антибіотиків – універсальне біологічне явище, яке забезпечує збереження видів мікроорганізмів в неблагоприємних умовах існування. Популяції бактерій, вірусів, грибів володіють здатністю набувати стійкості до біологічних, хімічних, антимікробних речовин. У стафілококів, стрептококів, ешерихій, сальмонел та інших до антибіотиків ця здатність проявляється в більшій мірі ніж у інших видів мікроорганізмів. Відомо, що здатність бактерій набувати резистентність чинить негативний вплив на результати антисептикопрофілактики, антисептикотерапії гнійно-запальних захворювань.

В дослідях з пасажуванням бактерій в присутності суббактеріостатичних концентрацій медичних засобів одержано резистентні варіанти мікроорганізмів. Висновки з експериментів доцільно поширити на клінічну медицину. В лікарнях існують умови для постійного формування стійкості у бактерій в природних умовах в присутності суббактеріостатичних концентрацій лікарських препаратів.

Антисептикорезистентність бактерій обумовлена змінами в геномі бактеріальної клітини як результат мутацій. Резистентність до антисептиків, як правило, формується в процесі взаємодії з цими препаратами. Антисептикорезистентні мутанти виявляють в мікробній популяції з частотою від  $1:10^6$  до  $1:10^{13}$  клітин бактерій. Значення стійких до антибіотиків варіантів збудників захворювань для клінічної медицини витікає з природи резистентності. Селективна дія антисептиків приводить до елімінації чутливих клітин популяції, виживання та поширення резистентних бактерій. Резистентні до антисептиків штами



мікроорганізмів по ряду ознак, швидкості росту на поживних середовищах відрізняються від чутливих клітин бактерій. Уповільнення росту доведено у резистентних до ліків стафілококів, стрептококів, кишкових паличок, сальмонел, *Candida albicans* та інших мікроорганізмів. Отже, можна вважати доведеним поширення детермінант резистентності до антисептиків серед бактерій окремих видів та представників різних таксономічних груп.

Дослідження формування резистентності у трьох штамів стафілококу до декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> виконували на *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 2531, *Staphylococcus epidermidis* 5736. Всього проведено 35 пасажів цих мікроорганізмів. Дослідження було націлено на вивчення механізмів формування резистентних до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> варіантів стафілококів.

З однієї колонієутворюючої клітини ізолювали чисту культуру стафілококу. Чисті культури кожного штаму стафілококу (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 2531, *Staphylococcus epidermidis* 5736) володіли типовими морфологічними, тінкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. Штами стафілокока вирощували в м'ясо-пептонному бульйоні з наростаючими концентраціями ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>. Морфологію бактерій досліджували в імерсійному мікроскопі за загальноновживаною методикою. Культуральні, біохімічні ознаки стафілококів контрольних, резистентних до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> варіантів бактерій досліджували на твердих, рідких поживних середовищах. Біологічні властивості стафілококів в процесі формування резистентності до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> вивчали за загальновідомими методиками. Результати дослідження формування резистентності в штамів стафілококу до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> ілюструють табл. 5.1-5.3, рис. 5.1, 5.3.

Таблиця 5.1

## Динаміка формування стійкості в штамів стафілококу до ДКМ®

Пасаж бактерій	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>S. aureus</i> 2531		<i>S. epidermidis</i> 5736	
	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю
Чутливість штаму (контроль)	0,25	-	3,80	-	1,90	-
5 пасаж	0,25	-	3,80	-	3,80	2
10 пасаж	1,0	4	7,60	2	7,60	4
15 пасаж	2,0	8	7,60	2	15,20	8
20 пасаж	4,0	16	15,20	4	15,20	8
25 пасаж	4,0	16	15,20	4	30,40	16
30 пасаж	8,0	32	30,40	8	30,40	16
35 пасаж	8,0	32	30,40	8	30,40	16

З наведених в табл. 5.1, рис. 5.1 даних видно, що формування резистентності до ДКМ® у трьох штамів стафілококу характеризувалось наступними показниками. Так, в контрольних дослідах чутливість штамів стафілококу знаходилась в межах 0,25-3,80 мкг/мл ДКМ®. Після 10 пасажів бактерій чутливість до ДКМ® зростає і відповідно була 1-7,60 мкг/мл. Після 20 пасажів стафілококів резистентність до ДКМ® знаходилась на рівні 4-15,20 мкг/мл в залежності від властивостей кожного штаму бактерій. На протязі наступних 35 пасажів стафілококів стійкість бактерій досягла в *S. aureus* ATCC 25923 8,0 мкг/мл (зростає у 32 рази), *S. aureus* 2531 – 30,40 мкг/мл (у 8 разів), *S. epidermidis* 5736 – 30,40 мкг/мл (у 16 разів).

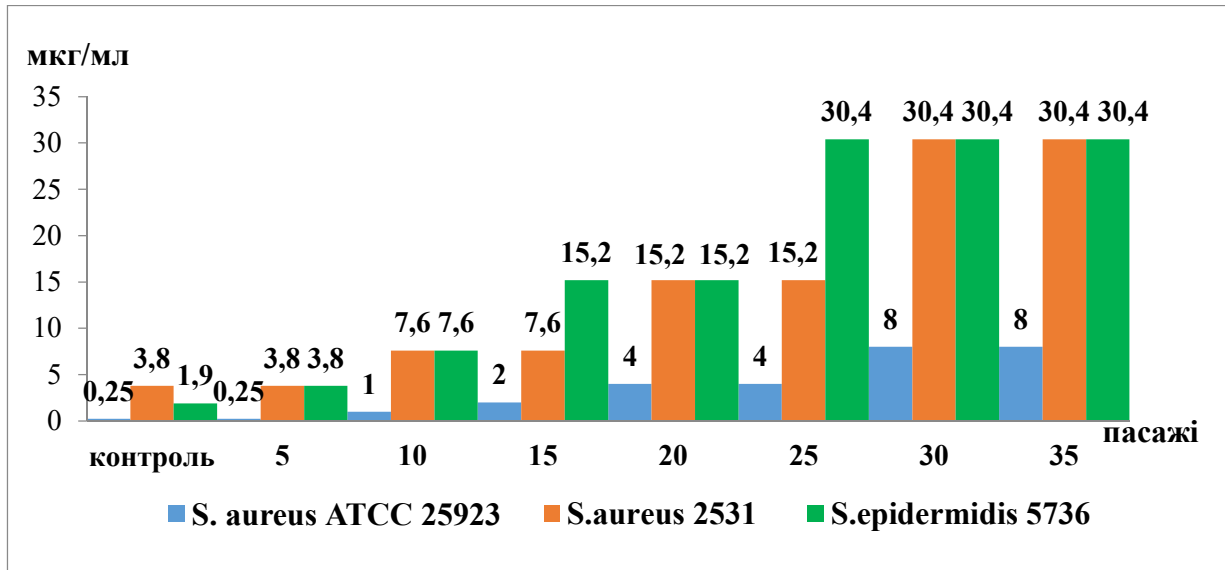


Рис. 5.1. Динаміка формування резистентності штамів стафілококу до ДКМ®

В наступній серії дослідів вивчали формування резистентності у штамів стафілококу до декасану®. Результати дослідів по формуванню стійкості до декасану® в трьох штамів стафілококу ілюструють табл. 5.2, рис. 5.2.

Таблиця 5.2

Динаміка формування стійкості в штамів стафілококу до декасану®

Пасаж бактерій	S. aureus ATCC 25923		S. aureus 2531		S. epidermidis 5736	
	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю
Чутливість штаму (контроль)	0,48	-	0,48	-	0,96	-
5 пасаж	1,90	4	1,90	4	1,90	2
10 пасаж	1,90	4	1,90	4	1,90	2
15 пасаж	3,80	8	3,80	8	3,80	4
20 пасаж	7,60	16	7,60	16	3,80	4
25 пасаж	15,20	32	7,60	16	7,60	8
30 пасаж	15,20	32	15,20	32	15,20	16
35 пасаж	30,40	64	30,40	64	30,40	32

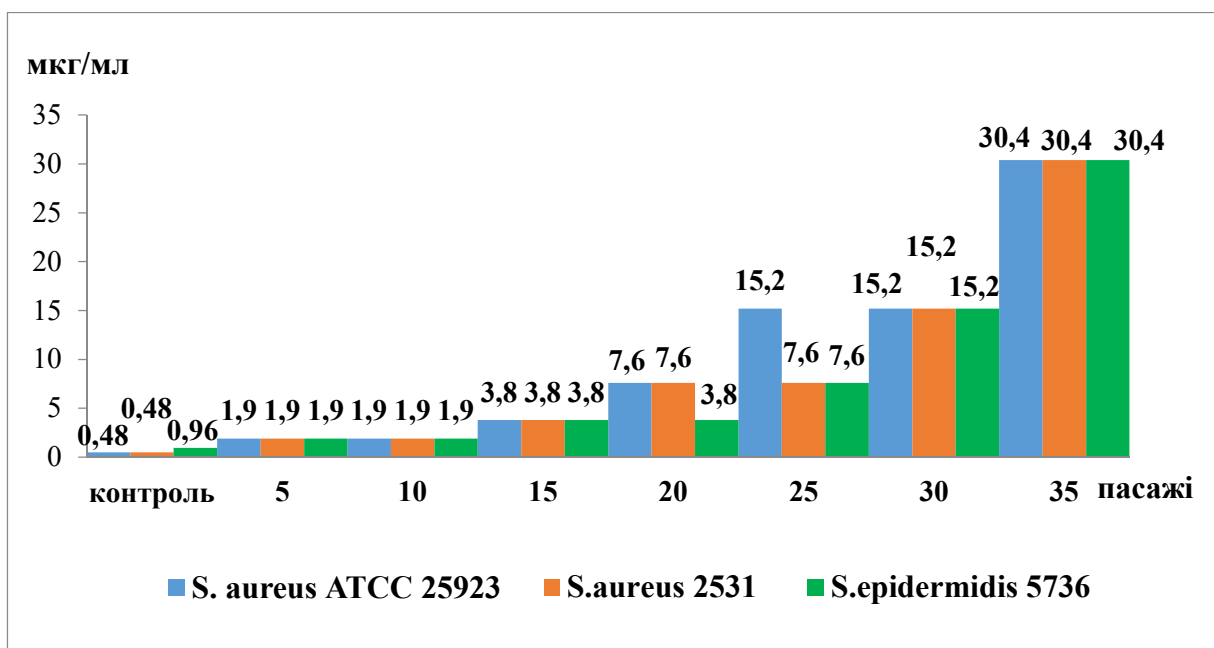


Рис. 5.2. Динаміка формування резистентності штамів стафілококу до декасану®

З наведених в табл. 5.2, рис. 5.2 даних видно, що резистентність в *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 2531, *S. epidermidis* 5736 до лікарського препарату декасану® збільшилася після 5 пасажів в порівнянні з контролем у 4 рази, після 30 пасажів – 32 рази; після 35 пасажів - у 32 та 64 рази.

Наступна серія досліджень була присвячена формуванню резистентності у трьох штамів стафілококу до лікарського препарату горостену®. Результати вивчення стійкості до горостену® штамів стафілококу ілюструють табл. 5.3, рис. 5.3.

На підставі вивчення результатів формування резистентності до горостену® трьох штамів стафілококу доведено, що стійкість *S. aureus* ATCC 25923 після 10 пасажу зросла в 2 рази, у *S. aureus* 2531 – у 4 рази; у *S. epidermidis* 5736 – у 2 рази (табл. 5.3; рис. 5.3).

Відповідно після 35 пасажів МБсК горостену® для *S. aureus* ATCC 25923 збільшилась у 16 разів і становила 30,40 мкг/мл. Аналогічною була стійкість до горостену® *S. aureus* 2531 та *S. epidermidis* 5736 після 35 пасажів. Встановлено, що формування резистентності у трьох штамів стафілококу до горостену® наступало повільно та залишалось на рівні ефективної концентрації.

Таблиця 5.3

## Динаміка формування стійкості в штамів стафілококу до горостену®

Пасаж бактерій	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>S. aureus</i> 2531		<i>S. epidermidis</i> 5736	
	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю	МБсК	Зміна чутливості до контролю
Чутливість штаму (контроль)	1,90	-	1,90	-	3,80	-
5 пасаж	1,90	-	3,80	2	3,80	-
10 пасаж	3,80	2	7,60	4	7,60	2
15 пасаж	7,60	4	7,60	4	7,60	4
20 пасаж	15,20	8	15,20	8	15,20	8
25 пасаж	15,20	8	15,20	8	15,20	8
30 пасаж	30,40	16	30,40	16	30,40	16
35 пасаж	30,40	16	30,40	16	30,40	16

Дослідження властивостей резистентних до антисептичних препаратів ДКМ®, ДС®, ГС® показало наступне. В процесі формування стійкості до антисептиків спостерігали зміни в морфології стафілококів. Вони характеризувались утворенням гігантських, мілких клітин, втратою гронаподібного розташування. На твердих поживних середовищах стійкі штами утворювали атипові карликові, шороховаті R-форми колоній. Атипові варіанти стафілококів втрачали здатність утворювати пігмент. В процесі утворення R варіантів стафілококи втрачали здатність гідролізувати цукри, багатоатомні спирти в порівнянні з контрольними культурами бактерій. Можливо, що зміни морфології культуральних біохімічних ознак в процесі формування резистентності до ДКМ®, ДС®, ГС® зумовлювали зміни активності ферментів.

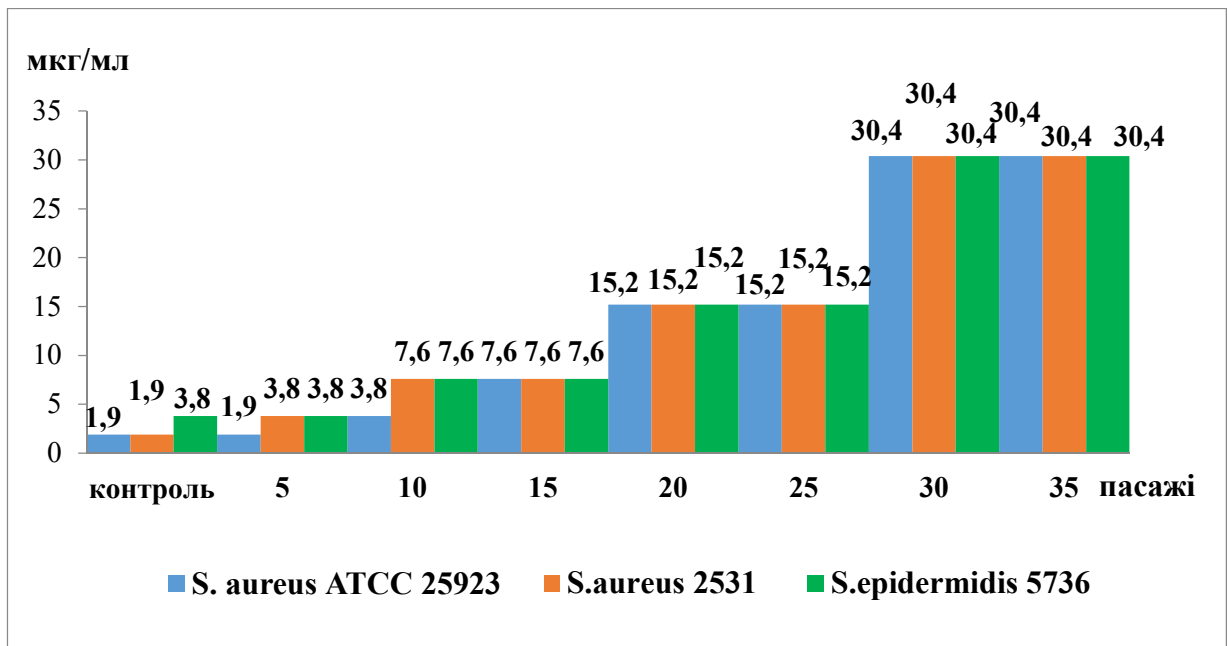


Рис. 5.3. Динаміка формування резистентності штамів стафілококу до горостену®

Важливо зазначити, що концентрації ДКМ®, ДС®, ГС®, до яких набули в процесі 35 пасажів стійкості три штами стафілококу були нижчими ніж концентрації розчинів лікарських препаратів, що випускає фармацевтична промисловість України.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних друкованих працях:

1. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Ю. В. Кордон, Н. В. Задерей, О. К. Стукан, Л. К. Сорокоумова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – №18. – С. 44-47.

2. Формування резистентності *S. aureus* до декаметоксину, дезмістину, декасану, хлоргексидину / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Н. В. Задерей, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, О. К. Стукан // *Матеріали 4-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених*. – Вінниця – 2013р. – С. 75.

3. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, Г. Г. Назарчук, Д. П. Олійник, Б. М. Береза, Н. В. Задерей // *Вісник морфології*. – 2013. – №2 (Т.19). – С. 286-289.

4. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. О. Гончар, Н. В. Задерей, Б. М. Береза, П. О. Кравчук // Матеріали 11-ої науково-практичної конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів. – 2014. – С.81-83.

5. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / О. А. Назарчук, Г. К. Палій, Н. В. Задерей, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 29 січня 2018 р. – Чернівці, 2018. – С 130-131.

6. Місцевий вплив антисептичного медичного текстилю на тканини організму / О. А. Назарчук, С. В. Вернигородський, Н. В. Задерей, В. Г. Палій, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій, О. О. Гончар // Клінічна хірургія. – 2013. – № 7 (846). – С. 61-64.

7. Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини організму / Л. К. Сорокоумова, Н. В. Задерей, Н. М. Шевчук // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 40-43.

8. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору / Палій Г. К., Н. В. Задерей, Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Палій Д. В., Яцула О. В. // Реєстр галузевих нововведень. – 2016. – Вип. 2, Т. 1. – Реєстр. № 221/2/15. – С. 183-184.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасну медицину характеризує систематичне використання антисептичних лікарських засобів для лікування, профілактики хвороб, які викликають резистентні до антибіотиків, антисептиків збудники. Актуальність проблеми полягає в тому, що має місце постійне поширення в лікувальних установах резистентних штамів мікроорганізмів [1-10]. Дослідження антимікробних препаратів бере початок з пошуку біологічно активних речовин серед різних природних речовин. В мікробіології було започатковано наукове вивчення протимікробних речовин одночасно з успішним використанням досягнень в галузі біології, хімії, фізики та інших.

Протягом тривалого періоду виділяли біологічні активні речовини; вдосконалювали методи синтезу хімічних сполук. Вивчення антимікробних речовин дозволило дослідити механізми протимікробної дії, формування резистентності до лікарських препаратів. Відкриття в галузі мікробіології обґрунтували методи лікування, профілактики інфекційних захворювань. Перші успішні пошуки антимікробних засобів показали, що вони ефективно діють на вегетативні форми мікроорганізмів. Одержання антимікробних препаратів з актиноміцетів, пліснявих грибів завершилось відкриттям лікарських засобів, які назвали антибіотиками. З розвитком хімії були одержані антисептики, антибіотики, які успішно використовували для профілактики, лікування хворих [101-153].

Вченими доведено, що резистентні до антисептичних лікарських засобів мікроорганізми володіють високою вірулентністю. Захворювання, які викликають стійкі до ліків варіанти мікроорганізмів, мають важкий перебіг, тому важливе значення набувають нові лікарські засоби з високою протимікробною активністю. Досвід застосування антимікробних лікарських засобів засвідчує, що антисептичні засоби залишаються важливими ліками для профілактики, лікування пацієнтів. Застосування антибіотиків відбувається одночасно з використанням арсеналу антисептичних лікарських засобів.



Сьогодні існує потреба в дослідженні властивостей нових антисептичних лікарських засобів; їх механізмів дії, формування до них резистентності в мікроорганізмів [228-251].

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану 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<sup>®</sup> та його лікарських форм» (№ державної реєстрації 0115U006000). Здобувач обґрунтувала, дослідила мікробіологічні властивості антисептичних лікарських засобів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, МР, нітазолу, декаміну, ХГБ, асперсепту плюс. Тема та план дисертації затверджені вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 4 від 13 червня 2013 р.).

Мета наукової роботи - мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином<sup>®</sup> для лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань стафілокової етіології.

Відповідно до мети в роботі вирішували наступні завдання: провести мікробіологічне дослідження антисептичних лікарських засобів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, декаміну, асперсепту плюс, горостену<sup>®</sup>, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину; визначити чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, антисептичних засобів ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, декаміну, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину; вивчити вплив неблагодіючих факторів на протимікробну активність декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину; визначити вплив на адгезивну здатність стафілококів антисептичних лікарських засобів ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> і гентаміцину; дослідити формування резистентності в стафілококів до декасану<sup>®</sup>, декаметоксину<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>.

В роботі вивчали антисептичні лікарські засоби декаметоксин<sup>®</sup> (реєстраційний № UA/12180/01/01), декасан<sup>®</sup> (реєстраційний № UA/5364/01/01), горостен<sup>®</sup> (реєстраційний № UA/2048/01/01), мірамістин (реєстраційний № UA/1804/02/01), хлоргексидин біглюконат (реєстраційний № UA/8946/01/01), нітазол (реєстраційний № UA/11217/01/01).

Дослідження властивостей мікроорганізмів проводили з використанням мікробіологічного, бактеріологічного, культурального, біохімічного методів. Роботу виконували на музейних і клінічних штаммах стафілококів. Всього в роботі використали 459 штамів мікроорганізмів. Мікроорганізми володіли типовими ознаками, ідентифікували за загальноживаними мікробіологічними методами.

Лікарі спостерігають постійне зростання резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних засобів. Резистентність стафілококів до антибіотиків, антисептиків негативно впливає на ефективність лікування пацієнтів. Стійкість збудників захворювань до АБЗ приводить до погіршення показників лікування хворих. Визначення чутливості мікроорганізмів до АСЗ здійснювали для обґрунтування використання цілеспрямованої терапії інфекційних захворювань; проведення аналізу розповсюдження резистентних до антибіотиків, антисептиків штамів стафілококів. До стандартизованих методів визначення чутливості мікроорганізмів до АБЗ, АСЗ, відносили метод серійних розведень антисептичних лікарських засобів; дифузійні методи [221, 222]. Метод серійних розведень АБЗ, АСЗ використовували для визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів. В основу диско-дифузійного методу покладено використання паперових дисків з АБЗ, АСЗ. Диско-дифузійний метод дозволяє визначати якісний рівень чутливості мікроорганізмів. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків складалось з наступних етапів: приготування поживного середовища, розчинів антибіотиків, антисептиків; підготовка суспензії мікроорганізмів; внесення суспензії в поживне середовище; інкубування посівів; облік результатів.

МІК визначали за найменшою концентрацією АСЗ, яка пригнічувала ріст мікроорганізмів. Досліди ставили за методом серійних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні та супроводжували контролями. Мікроорганізми часто володіють множинною резистентністю до антимікробних препаратів. Внаслідок стійкості бактерій має місце низька ефективність антибіотикотерапії, антисептикотерапії. Формування резистентних варіантів стафілококів до антисептичних засобів декасану<sup>®</sup>, декаметоксину<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> вивчали на музейних, клінічних штаммах стафілококів. Методика формування стійкості у клінічних штамів бактерій до антисептичних засобів полягала в наступному. Мікроорганізми висівали в ряд пробірок з поживним середовищем і суббактеріостатичною концентрацією антисептичного лікарського засобу. Після кожних п'яти пасажів досліджували морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості мікроорганізмів; визначали чутливість до антисептичних лікарських засобів. Інтервалами між пасажами оцінювали швидкість формування резистентних варіантів мікроорганізмів. Всього виконали 35 пасажів.

Встановлено, що серед антибіотиків, які часто застосовували для лікування хворих, провідні позиції займали синтетичні пеніциліни захищені клавулановою кислотою, сульбактамом, тазобатамом. Визначено високу протимікробну дію напівсинтетичного амоксициліну захищеного клавуланатом калію. Клінічні штами *S. aureus* були чутливими до амоксициліну в 70,7 % випадків. Синтетичні пеніциліни блокують транспептидазу, порушують синтез пептидогліканів у стафілококів. Резистентність У стафілококів формується повільно по пеніциліновому типу, яка може детермінуватись утворенням пеніцилінази та активувати антибіотики. Поширення пеніцилінрезистентних штамів бактерій розглядають, як результат селекції антибіотиком, стійких варіантів стафілококів. Резистентність до піперациліну/тазобактаму спостерігали у 6,9 % штамів *S. aureus*, до ампіциліну/сульбактаму – 7,71 % випадків та до амоксициліну клавуланату лише 3,1 % штамів *S. aureus*.

В медичній практиці застосовують препарати цефалоспоринової групи, тому цікаво дослідити чутливість виділених штамів *S. aureus* до цефалоспоринових антибіотиків різних поколінь. Виявлено ефективну протимікробну до *S. aureus* активність у цефазоліну (I покоління), цефуроксиму (II покоління). Так, 80,8 % чутливих до цефазоліну штамів *S. aureus* забезпечували ефективність лікування пацієнтів з гнійно-запальними стафілококовими захворюваннями. Цефтріаксон проявляв високу протимікробну активність по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*. Так, чутливими виявились 88,5 % *S. aureus*. Цефепім продемонстрував неоднакову протимікробну активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Високу ефективність фторхінолонів встановлено по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*. Так, чутливість *S. aureus* до переважної більшості фторхінолонів знаходилась в межах у 80,8 % – 93,8 %. Менш вираженою протистафілоковою дією володіли офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, що можливо обумовлено їх систематичним використанням. Високу протимікробну дію щодо *S. aureus* (93,8 %) встановлено у гатіфлоксацину. Фторхінолони *in vitro* забезпечували достатню ефективність по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*, зберігали чутливість до моксіфлоксацину (83,1 %), левофлоксацину (84,6 %). Аналіз протимікробної активності антибіотиків показав, що штами *S. aureus*, володіли стійкістю до стрептоміцину (40 %), канаміцину (22,3 %), тобраміцину (10,8 %), доксицикліну (26,1%), ампіциліну/сульбактаму (7,7 %).

Застосування розчинів антисептичних лікарських засобів не завжди забезпечувало достатній ефект. Промивання розчинами не досягало ефективної концентрації препарату в рані. Згідно з сучасними уявленнями підходи до лікування гнійно-запальних захворювань шкіри і м'яких тканин передбачають застосування лікарських засобів комбінованої дії. Серед досліджуваних антисептичних лікарських засобів найкращі протимікробні властивості проявляв декасан<sup>®</sup>, до якого були чутливі всі досліджувані штами *S. aureus*. Мінімальні бактерицидні концентрації декасану<sup>®</sup> встановлено по відношенню

до *S. aureus* ( $1,45 \pm 0,1$  мкг/мл). Переважна більшість штамів *S. aureus* виявились чутливими до мірамістину в діапазоні бактерицидних концентрацій  $8,01 \pm 0,56$  мкг/мл. Встановлено також суттєві відмінності протимікробної активності декасану<sup>®</sup> і хлоргексидину з відчутною перевагою декасану<sup>®</sup>. Так, хлоргексидин діяв бактерицидно на *S. aureus* при МБцК  $12,47 \pm 1,39$  мкг/мл. Визначено, що активність хлоргексидину була слабша майже в 9 разів по відношенню до *S. aureus* порівняно з декасаном<sup>®</sup>.

Антисептичні лікарські препарати декасан<sup>®</sup>, мірамістин володіють високою протимікробною активністю на клінічні штами *S. aureus* із суттєвою перевагою декасану<sup>®</sup>, що є обґрунтуванням доцільності його застосування для місцевого лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних стійкими до антибіотиків штамми.

Вивчення композицій ДКМ<sup>®</sup> з сорбентами показало статистично достовірні високі протимікробні властивості композиційних препаратів з шифром М3, М4, М6 та забезпечило високу антимікробну активність антисептика ДКМ<sup>®</sup>. Додавання оксиду цинку також не знижало протимікробну дію ДКМ<sup>®</sup> в складі композиції. Ефективну бактерицидну дію спостерігали при застосуванні в складі присипки  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,2%). Концентрація ДКМ<sup>®</sup> 1-2 % (в перерахунку на суху речовину) є оптимальною в складі присипки з силіксом (28 %), поліметилсилоксаном (55,5 %), оксидом цинку (10 %), метронідазолом (4,5 %). Результати досліджень показали гарні протимікробні властивості присипок з вмістом препарату ДКМ<sup>®</sup> від 1,5 до 2,0 % в перерахунку на суху речовину. Встановлено також, що додавання цинковмісних сполук не знижало протимікробну дію ДКМ<sup>®</sup> на *E. coli*. Так, потенціювання протимікробної активності ДКМ<sup>®</sup> спостерігали щодо кишкових паличок в присутності  $\text{ZnO}$  до 10 %,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  до 0,2 % в порівнянні з композиційним складом присипок. Також потенціювання протимікробної активності присипок відмічали при комбінації поліметилсилоксану, силіксу з ДКМ<sup>®</sup> в порівнянні з застосуванням лише однієї речовини.

Протигрибкові властивості антимікробної присипки вивчали на госпітальних штаммах *C. albicans*. Штами *C. albicans*, які відібрали для дослідження, мали типові, морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості. За результатами досліджень протигрибкових властивостей антимікробних присипок, найвищу активність щодо штамів *C. albicans* спостерігали у зразків з шифром М3, М4, М5. На основі одержаних даних доведено, що оптимальні концентрації 1,5 - 2 % ДКМ<sup>®</sup> в присипці забезпечує ефективну протигрибкову дію.

Таким чином, для підвищення ефективності, скорочення тривалості та зниження вартості лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань шкіри, м'яких тканин, спричинених грампозитивними, грамнегативними бактеріями, грибами роду *Candida*, а також профілактики інфекційних захворювань шкіри доцільно використовувати лікарські препарати у фармацевтичній формі присипки, які містять декаметоксин (0,01-0,5 %), силікс (50,5-63,5 %), поліметилсілоксан (30-43 %), метронідазол (4,8 %),  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  (0,2 %) мають антимікробну десенсибілізуючу, обволікуючу та адсорбуючу дію.

В серії дослідів проведено вивчення впливу посівної кількості КУО клінічних штамів стафілококів на протимікробну активність ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину. В умовах мікробного навантаження  $1 \cdot 10^3$  КУО/мл препарати проявляли мінімальну бактерицидну дію на *S. aureus* ATCC 25923 (0,24-3,9 мкг/мл). Решта штамів стафілококів мала чутливість до препаратів в концентрації від 0,12–7,80 мкг/мл. В наступній серії дослідів кількісне навантаження збільшили до  $1 \cdot 10^6$  КУО/мл. Так, діюча МБЦК нітазолу для трьох штамів антибіотикорезистентних стафілококів зросла до 15,60 мкг/мл; у семи штамів досягла 7,80 мкг/мл.

Збільшення мікробного навантаження до  $1 \cdot 10^9$  КУО/мл супроводжувалось зростанням діючої концентрації нітазолу до 62,50 мкг/мл у трьох штамів стафілококу. В семи штамів стафілококу встановлено МБЦК нітазолу 31,20 мкг/мл.

Для двох антибіотикорезистентних штамів стафілококу МБцК хлоргексидину біглюконату дорівнювала 1,95 мкг/мл з навантаженням в  $10^3$  КУО/мл. Концентрація 3,90 мкг/мл діяла на три штами; 7,80 мкг/мл - на п'ять штамів стафілокока. З посівною дозою  $10^6$  КУО/мл у шести штамів виявили чутливість до 15,60 мкг/мл ХГБ, чотири штами були чутливі до 7,80 мкг/мл ХГБ. Дозу ХГБ 31,20 мкг/мл виявили при навантаженні  $10^9$  КУО/мл у шести штамів стафілококів. Аналогічно чотири штами стафілококу були чутливі до 15,60 мкг/мл ХГБ з посівною дозою  $10^9$  КУО/мл. Встановлено, що збільшення посівної дози стафілококів приводило до зростання діючих МБцК ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину. Підсумовуючи результати дослідження впливу мікробного навантаження на антистафілококову активність ДКМ<sup>®</sup>, нітазолу, декасану<sup>®</sup>, хлоргексидину необхідно зазначити, що препарати зберігають ефективні діючі концентрації по відношенню до дослідних штамів стафілококів. Серед препаратів ДКМ<sup>®</sup> виявили найефективнішим лікарським засобом.

Аналізуючи результати дослідів по вивченню бактерицидної активності ДКМ<sup>®</sup> в поживному середовищі з різним рН (6,0; 8,0) до контролю (7,2) доведено, що в контрольних дослідах МБцК ДКМ<sup>®</sup> для штамів стафілококу складала 3,47 мкг/мл; в дослідах з рН 6,0-5,33 мкг/мл; відповідно з рН 8,0-8,19 мкг/мл ДКМ<sup>®</sup>. В слабкокислому середовищі бактерицидна антистафілококова активність знизилась на 1,55 мкг/мл. В слабколужному середовищі тенденція зменшення активності досягла 4,72 мкг/мл. Встановлено, що бактерицидна активність по відношенню до штамів стафілокока була найвищою в контрольних дослідах з рН 7,2 поживного середовища. Аналогічні результати встановили для нітазолу та декасану<sup>®</sup>. Бактерицидна активність хлоргексидину в слабкокислому середовищі збільшилась до 26,9 мкг/мл проти 16,59 мкг/мл в контролі. В слабколужному з рН 8,0 знизилась до 32,4 мкг/мл.

Антибіотики, антисептики можуть вступати у взаємодію з білками тваринного, рослинного походження. В результаті такої взаємодії можуть змінювати протимікробні властивості цих протимікробних засобів, втрачати їх

ефективність, тому проведено вивчення протимікробних властивостей ДКМ<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину в присутності 5 %, 10 % сироватки крові на 10 штаммах стафілококів.

Встановлено, що в присутності 5 % сироватки МБсК ДКМ<sup>®</sup> складала 0,75 мкг/мл. В аналогічних умовах в присутності 10 % сироватки в МПБ активність досягла у нітазолу 18,72 мкг/мл, хлоргексидину - 25,52 мкг/мл. МБсК декасану<sup>®</sup> в контролі у штамів стафілококу дорівнювала 5,07 мкг/мл; в присутності 5 % сироватки – 13,65 мкг/мл; за наявності 10 % сироватки – 24,18 мкг/мл. В порівнянні з контролем антимікробні властивості нітазолу з 5 % сироватки знизилась у 4 рази; з 10 % сироватки – у 7 разів. В хлоргексидину з 5 % сироватки протимікробна активність знизилась до 22,06 мкг/мл; з 10 % сироватки – у 4,85 рази в порівнянні з контролем (5,46 мкг/мл).

Умовно-патогенні мікроорганізми проникають в організм пацієнта та протидіють його захисним системам, тому адгезивну здатність бактерій розглядають як одну з ланок патогенності. Патогенні бактерії прикріплюються на поверхні чутливих клітин організму людини. Бактеріальна адгезія може залежати від віку, виду, генетичних властивостей мікроорганізмів. Адгезини належать до поверхневих білкових структур мікроорганізмів, входять до складу макромолекул. Адгезія стафілококів приймає участь у запуску інфекційного процесу, пошкодженні чутливих клітин тканин макроорганізму. На клітинах тканин пацієнта бактерії адгезуються за допомогою адгезинів.

Для дослідження адгезії використовували антисептичні лікарські засоби ДКМ<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, гентаміцин. Досліди виконували на музейному та двох клінічних штаммах стафілококу. Встановлено, що в присутності антисептичних лікарських засобів адгезивна здатність у стафілококів зменшилась в присутності ДКМ<sup>®</sup> поєданого з гентаміцином до 20 % у музейного штаму та до 24 % у клінічного штаму стафілококу. В контролі адгезивна здатність стафілококів дорівнювала 100 %.

Встановлено, що у бактерій під впливом антибіотиків, антисептичних лікарських засобів виникають мутації в хромосомах клітин, які ведуть до змін



біологічних властивостей, набуття резистентності в мікроорганізмів. Антисептикорезистентні мутанти реєструють з частотою від  $1:10^6$  до  $1:10^{13}$  клітин бактерій. Дія антимікробних препаратів на мікроорганізми супроводжується селекцією резистентних варіантів бактерій, що негативно впливає на результати застосування антисептикотерапії, антисептикопрофілактики гнійно-запальних захворювань.

Формування стійкості до антисептиків ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> вивчали на музейному та двох клінічних штаммах стафілококу. Всього виконали 35 пасажів мікроорганізмів в присутності трьох антисептичних лікарських засобів. Біологічні властивості бактерій в процесі формування резистентності до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> досліджували за загальновідомими методами.

Встановлено, що в контролі чутливість до ДКМ<sup>®</sup> штамів стафілококів знаходилась в діапазоні від 0,25 до 3,80 мкг/мл. Після 10 пасажів мікроорганізмів чутливість до ДКМ<sup>®</sup> була в межах 1,0-7,60 мкг/мл; після 20 пасажів – 4,0-15,20 мкг/мл в залежності від властивостей штамів мікроорганізмів. Після 35 пасажів стійкість у *S. aureus* ATCC 25923 досягла 8 мкг/мл (виросла у 32 рази), *S. aureus* 2531 – 30,40 мкг/мл (виросла у 8 разів); *S. epidermidis* – 30,40 мкг/мл (виросла у 16 разів). Результати формування резистентності у штамів стафілококів до декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> характеризувались аналогічними з ДКМ<sup>®</sup> показниками.

Формування резистентності у стафілококів до антисептичних лікарських засобів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> супроводжувалось утворенням атипових гігантських або мілких клітин бактерій, втратою гроноподібного розташування клітин. На твердих поживних середовищах резистентні до антисептиків варіанти стафілококу утворювали атипові карликові, шороховаті R-форми колоній. Штами стафілококів втрачали здатність утворювати пігменти, не гідролізували цукри, багатоатомні спирти в порівнянні з контрольними культурами. Можна допустити, що зміни чутливості до антибіотиків, антисептиків морфологічних, культуральних, біохімічних властивостей зумовлювали зміни в хромосомах

бактерій, які наступили внаслідок виникнення резистентності до антисептичних лікарських засобів.

Таким чином, мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином<sup>®</sup> при гнійно-запальних захворюваннях стафілококової етіології дозволяє значно розширити їх застосування у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення та науково обґрунтовано практичне вирішення актуального завдання щодо вивчення антистафілококових, адгезивних властивостей декаметоксину<sup>®</sup>, декаміну, декасану<sup>®</sup>, асперсепту плюс, горостену<sup>®</sup>, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину. Визначено протимікробні властивості антибіотиків; антисептичних лікарських препаратів в умовах різного мікробного навантаження, рН поживного середовища, в присутності 5 %, 10 % сироватки крові. Доведено, що в процесі пасажування формується резистентність до ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> у стафілококів. Адгезія зменшується суттєво у стафілококів в присутності антисептичних лікарських засобів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>.

1. Антисептичні лікарські засоби декаметоксин<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, асперсепт плюс, горостен<sup>®</sup>, мірамістин, нітазол, декамін, хлоргексидин володіють антимікробною активністю щодо музейних та клінічних штамів стафілококів. МБсК ДКМ<sup>®</sup> щодо *S. aureus* ATCC 25923 складає 0,97 мкг/мл з перевагою над препаратами що містять ментол у 16-32 рази (15,6-31,2 мкг/мл). Штами стафілококу (n 130) мають високу чутливість до ДКМ<sup>®</sup> (2,19±0,23 мкг/мл), декасану<sup>®</sup> (1,45±0,1 мкг/мл), мірамістину (8,01±0,56 мкг/мл), хлоргексидину (12,47±1,39 мкг/мл), декаміну (28,4±4,4 мкг/мл), нітазолу (11,2±6,5 мкг/мл).

2. Клінічні штами стафілококу зберігають чутливість до амоксициліну/клавуланату (90,7 %), ампіциліну/сульбактаму (56,1 %), піперациліну/тазобактаму (76,2 %), цефазоліну (80,8 %), цефтріаксону (88,5 %), цефепіму (71,5 %), цефтазидину (78,3 %), цефуроксиму (91,5 %), цефамандолу (68,3 %), цефаклору (66,1 %), меропенему (95,4 %), гентаміцину (89,2 %), тобраміцину (70,8 %), амікацину (96,1 %), гатіфлоксацину (93,8 %), левофлоксацину (84,6 %), ломіфлоксацину (66,9 %), моксіфлоксацину (83,1 %), норфлоксацину (72,3 %), офлоксацину (62,3 %), ципрофлоксацину (80,8 %), доксацикліну (57,14 %).

3. Антисептичні лікарські засоби в несприятливих умовах проявляють протимікробні властивості. Антимікробна активність ДКМ<sup>®</sup> в присутності  $10^3$ ,  $10^6$ ,  $10^9$  КУО/мл знаходиться в діапазоні від 0,24 мкг/мл до 0,98 мкг/мл; декасану<sup>®</sup> - від  $0,39 \pm 0,03$  мкг/мл до 125 мкг/мл; хлоргексидину – від 0,98 мкг/мл до 31,20 мкг/мл; нітазолу – від 1,95 мкг/мл до 62,50 мкг/мл. Доведено, що збільшення посівної дози стафілококів супроводжується зростанням діючих доз ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину.

4. На протимікробну активність антисептичних лікарських засобів впливає рН поживного середовища. Антистафілококова дія ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину в порівнянні з контролем (рН 7,2) збільшилась в слабокислому (рН 6,0) в 2-4 рази та слаболужному середовищах (рН 8,0) у 2-16 разів.

5. Збільшення антистафілококової діючої концентрації антисептичних лікарських засобів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, нітазолу, хлоргексидину спостерігають в присутності 5 %, 10 % білків сироватки крові в межах від 0,78 мкг/мл до 31,20 мкг/мл (контроль 0,12-7,8 мкг/мл).

6. Антисептичні лікарські засоби ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> зменшують адгезію у музейного (20-62 %) і клінічних штамів (24-75 %). В контролі адгезія стафілококів дорівнює 100 %. Доцільно систематично досліджувати дію антисептиків на адгезію бактерій та використовувати одержані результати при створенні антистафілококових засобів.

7. Антисептичні лікарські засоби декаметоксин<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup> гальмують процес формування резистентності в музейних і клінічних штамів стафілококу з низьким початковим рівнем резистентності (0,25-3,80 мкг/мл). Після 35 пасажів на середовищах з антисептиками резистентність у штамів стафілококу збільшилась і досягла 30,4 мкг/мл. На поживних середовищах резистентні штами стафілококу в присутності антисептиків утворюють R-форми колоній бактерій, втрачають здатність синтезувати пігменти і ферменти.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві антисептичних лікарських засобів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> на фармацевтичних підприємствах України використовують наступну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин<sup>®</sup> № 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<sup>®</sup> № 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**<sup>®</sup> (розчин, 0,2 мг/мл) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб горостен<sup>®</sup> № 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**<sup>®</sup> (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 вітчизняних антисептичних лікарських засобів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> затверджені Фармакологічним комітетом МОЗ України. Лікарські засоби ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> рекомендовано для лікування, профілактики вірусних, бактеріальних, грибкових, гнійно-запальних захворювань.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ширококов, В. П. (Ред.). (2015). *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. Винница: Нова Книга.
2. Борисов, Л. Б., Смирнова, А. М., Фрейдлин, И. С. (1994). *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. Москва: Медицина.
3. Палій, Г. К. (Ред.). (1997). *Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій*. Київ: Здоров'я.
4. Палій, Г. К., Ковальчук, В. П., Фоміна, Н. С. (2014). Характеристика сучасного арсеналу дезінфекційних засобів та проблеми дезінфектології. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 82-85.
5. Назарчук, О. А., Кулаков, О. І., Гончар О. О. (2014). Обґрунтування застосування антимікробних перев'язувальних матеріалів в хірургії. *Медичні перспективи*, 19(2), 152-158.
6. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Стукан, О. К., Палій В. Г. (2010). Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій. *Буковинський медичний вісник*, 14(4), 125-128.
7. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Кулаков, О. І., Палій В. Г. (2014). Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс. *Буковинський медичний вісник*, 3(71), 114-118.
8. *Decamethoxinit. Декаметоксин*. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/12180/01/. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України.
9. *Декасан®* / Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України.
10. Лозіцький, В. П., Гридїна, Т. Л., Палій, В. Г., Бощенко, Ю. А., Федчук А. С. (2014). Противірусна дія біс-четвертинних солей амонію у відношенні збудників масових захворювань людей та птиці з групи

міксовірусів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 8(2). 437-440.

11. Салдан, Й. Р., Присяжна, С. В., Салдан, Ю. Й., Палій, В. Г., Палій, Д. В. (2005). *Патент України 9118. Спосіб консервування амніотичної оболонки для використання в офтальмохірургії та трансплантології*. Київ: Державне патентне відомство України.

12. Дикий, І. П., Філімонова, Н. І., Гейдеріх, О. Г., Шакур О. А., Остапенко, В.М. (2006). Деякі аспекти створення комплексних антимікробних препаратів з антиселективними властивостями. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 6, 32-35.

13. Шаптило, Ю. В., Волянський, А. Ю., Воропай, А. Ю., Вальчук, С. І., Руденко, Л. М., Волков, А. О., Кучма, І. Ю. (2009). Методологічні та методичні аспекти щодо синтезу і скринінгу хімічних речовин протимікробної спрямованості. *Ветеринарна медицина*, 92, 524-527.

14. Римша, О. В., Трофіменко, Ю. Ю. (2012). Антибактеріальна профілактика післяопераційних ускладнень. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 38-41.

15. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., Ананьєва М. М. (2017). Проти streptococcal активність антибіотиків і антисептиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*, 17, 2(58). 58-60.

16. Сухляк, В. В. (2013). *Дослідження формування резистентності до антисептичних препаратів у мікроорганізмів, виділених від хворих стоматитами*, Довкілля здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27-28 квітня 2012 р. Тернопіль: Укрмедкнига.

17. Tetz, V. V., Kozobov, V. P., Artemenko, N. K. (2004). Extracellular phospholipids of isolated bacterial communities. *Biofilms*, 1-7.

18. Wise, R., Andrews, J. M., Ashby J. P. (2004). Study to determine the pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of gatifloxacin following a single oral dose. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44, 701-704.



19. Игнатъева, В. И., Гуменюк, Г. Л., Капитан Г. Б. (2010). Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гнойного гайморо-этмоидита. *Украинский химиотерапевтический журнал*, 1, 2(23), 54.
20. Зубович, А. П. (1976). Эффективность лечения больных хроническим тонзиллитом декаметоксиновой пастой. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*, 2, 99-100.
21. Волянський, Ю. Л., Назарчук, О. А., Вовк, І. М., Сорокоумова, Л. К., Шевчук Н. М. (2010). Вивчення протимікробних властивостей сучасних імпрегнованих антисептиками матеріалів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 36-39.
22. Paliy, G. K., Kordon, Y. V. (2009). *Antimicrobial activity and horosten<sup>®</sup> stability study*, Microbiology on service for human: 3<sup>rd</sup> Ukrainian-Polish Weigl conference, September 14-17. Odessa.
23. Штанюк, Є. А., Безугла, О. П., Ляпунов, М. О., Мінухін В. В. (2015). Порівняльне дослідження ефективності дії деяких препаратів у формі мазей і розчинів на стандартні та госпітальні штами бактерій. *Світ медицини та біології*, 2(50), 198-202.
24. Жорняк, О. І., Сухляк, В. В. (2011). *Вплив септефрилу на адгезивні властивості стафілококів*, Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 22 квітня 2011 р. Тернопіль.
25. Жорняк, О. І., Стукан О. К. (2010). Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів. *Буковинський медичний вісник*, 14(4), 122-124.
26. Жорняк, Е. И. (2010). Влияние неблагоприятных условий на противомикробную активность препарата «септефрил». *Вестник РГМУ: V Междунар. Пироговская научн. мед. конф. студентов и молодых ученых*, 2, 488-489.

27. Жорняк, О. І., Мруг, В. М., Кучма, І. Ю., Сорчан О. П. (2010). Вивчення формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 57-60.
28. Жорняк, О. І. (2009). Вивчення антимікробної активності антисептичних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 13(1/2), 262.
29. Жорняк, О. І. (2010). Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів септефрилу, септолете та аджисепти. *Буковинський медичний вісник*, 14, 3(55), 103 – 105.
30. Жорняк, О. І. (2010). Дослідження антимікробної активності таблетованих антисептичних препаратів. *Annals of Mechnicov Institute*, 2, 32-37.
31. Жорняк, О. І., Стукан, О. К., Сухляк В. В. (2010). Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій. *Annals of Mechnicov Institute*, 4, 53-58. Взято з [http://www.imiamn.org.ua/journal/4\\_2010/zmist4\\_2010.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal/4_2010/zmist4_2010.htm)
32. Жорняк, О. І., Сухляк, В. В., Палій І. К. (2011). Патологоморфологічне дослідження внутрішніх органів лабораторних тварин після введення антисептичного препарату септефрил. *Annals of Mechnicov Institute*, 1, 48-53. Взято з [http://www.imiamn.org.ua/journal/1\\_2011/zmist1\\_2011.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal/1_2011/zmist1_2011.htm)
33. Kramer, A., Weuffen, W., Krasilnikow, A. P., Groschel D. (1987). *Hadbuch der Antiseptik in 3 Banden. Veb Verlag Volk und Gesundheit* (Bd II, 3). Berlin.
34. Weuffen, W., Kramer A. (1980). Определение, профилактическое значение и риск токсичности при применении антисептиков. *Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии, иммунологии*, 1, 96-100.
35. Присяжна, С. В. (2010). Комбіноване лікування бактеріальної виразки рогівки з використанням консервованої в декаметоксині амніотичної оболонки: експериментальне дослідження. *Офтальмологический журнал*, 2, 55-57.

36. Кравець, А. А., Черевко, С. А., Васильєва, О. Г., Кащиєнко, В. В., Гнуговська, Л. О. (1976). Застосування електроаерозолів декаметоксину при лікуванні дітей з неспецифічними захворюваннями органів дихання. «Здоров'я», 1, 21-22.
37. Стукан, О. К. (2011). *Мікробіологічна оцінка протимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів*. Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ.конф., 22 квітня 2011 р. : тези доп. Тернопіль.
38. Римша, О. В. (2011). Вивчення чутливості до антибіотиків збудників гнійно-запальних ускладнень. *Annals of Mechnikov Institute*, 3, 35-38. Взято з [http://www.imiamn.org.ua/journal/3\\_2011/zmist3\\_2011.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal/3_2011/zmist3_2011.htm)
39. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Назарчук, Г. Г., Сухляк В. В. (2011). Чутливість *S. aureus* до композиції на основі декаметоксину в умовах різного мікробного навантаження. *Сучасні медичні технології*, 3-4(11-12), 244-247.
40. Мішина, М. М., Пащенко, Ю. В. (2011). Дослідження динаміки накопичення антимікробних лікарських засобів в осередку запалення при експериментальній абдомінальній інфекції, спричиненій *Streptococcus pyogenes*. *Ліки України*, 1(5), 46-50.
41. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Назарчук Г. Г. (2012). Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів. *Аннали Мечниковського інституту*, 4, 133-139.
42. Назарчук, О. А., Назарчук, Г. Г., Палій, Д. В., Сухляк, В. В. (2012). Антибіотикочутливість клінічних штамів *E.coli* як збудників гнійно-запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 12-15.
43. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Назарчук, Г. Г., Сухляк, В. В., Дмитрієв, Д. В. (2012). Дослідження чутливості до антибіотиків, антисептиків штамів ешерихій, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 1-д, 341-343.
44. Назарчук, О. А., Назарчук, Г. Г., Палій, Д. В., В. В. Сухляк (2012). Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів. *Український медичний часопис*, 3(89), 107-109.

45. Палій, В. Г., Ковальчук, В. П., Римша О. В. (2012). Протимікробна активність антисептиків декасану та фурациліну у пацієнтів з урологічною інфекцією. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 41-44.
46. Римша, О. В. (2012). Антимікробна дія антибіотиків та антисептиків у урологічних хворих (огляд літератури). *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 17-26.
47. Римша, О. В. (2012). Чутливість до антисептиків мікрофлори, виділеної у хворих урологічного профілю. *Ліки України плюс*, 1-2(9-10), 58-59.
48. Кордон, Ю. В., Стукан, О. К., Сорокоумова Л. К. (2012). Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 44-47.
49. Бурова, Є. Д. (2014). Чутливість до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів штамів *Streptococcus β-haemolyticus*, ізольованих від пацієнтів на гострій тонзилофарингіт. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 167-169.
50. Нагайчук, В. І., Назарчук, О. А., Палій, В. Г., Макац, Є. Ф., Буркот, В. М. (2014). Вивчення властивостей мікрофлори опікової поверхні у пацієнтів з опіками. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 194-199.
51. Кордон, Ю. В., Палій І. Г. (2014). До застосування протимікробних антисептичних препаратів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 103-106.
52. Рушковский, Г. П., Зубович, А. П. (1976). *Морфологические и гистохимические изменения ткани небных миндалин больных хроническим тонзилитом, леченных декамтоксеновой пастой*. Второй съезд патологоанатомов Украинской ССР. Черновцы.
53. Давиденко, Н. В., Мішина, М. М., Пащенко, Ю. В. (2014). Адресна антибактеріальна терапія гострих деструктивних пневмоній у дітей. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 75-78.
54. Степанський, Д. А., Кременчуцький, Г. М., Кошева, І. П., Торопин, Н. В. (2014). Исследование антимикробных свойств раствора гипохлорита и таурина. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 79-82.

55. Мінухін, В. В., Коваленко, Н. І., Ткаченко, В. Л., Замазій, Т. М., Гвоздецька, А.-В. А., Коваленко, Ю. Д. (2014). Комбінована дія ефірної олії мануки з антибіотиками по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів в дослідях *in vitro*. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 67-70.

56. Палій, В. Г., Сухляк, В. В., Палій, Д. В., Гончар, О. О., Крижановська, А. В., Береза, Б. М., Задерей, Н. В. (2014). Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 44-47.

57. Машковский, М. Д. (2007). *Лекарственные средства* (15-е изд., перераб., испр. и доп.). Москва: РИА «Новая волна».

58. Руденко, С. С. (2009). Ступінь впливу гетероциклічних похідних аміноцукрохінолінію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентності мікроорганізмів. *Аннали Мечниківського Інституту*, 1, 53-59. Взято з [http://www.imiamn.org.ua/journal/1\\_2009/zmist1\\_2009.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal/1_2009/zmist1_2009.htm)

59. Палій, Г. К., Кордон, Ю. В., І. М. Граб'юк (2009). *Фармакологічне та мікробіологічне використання декаметоксину для дезінфекції рук*. Ліки людині: Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів: матеріали XXVI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 12 березня 2009. Харків.

60. Кордон, Ю. В. (2010). Изучение стабильности и эффективности горо стена. *Вестник РГМУ : V Междунар. Пироговская науч. мед. конф. студентов и молодых ученых*, 2, 502-503.

61. Стукан, О. К. (2011). *Вивчення чутливості клінічних штамів стафілокока до антисептиків*, Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 травня 2011 р. : тези доп. Вінниця.

62. Стукан, О. К., Кордон, Ю. В. (2013). *Антистафілококова активність антисептичних препаратів і її залежність від мікробного навантаження*, Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2013 р. : тези доп. Тернопіль.

63. Стукан, О. К., Задерей, Н. В., Жорняк, О. І. (2013). *Дослідження антистафілококової активності антисептичних препаратів в неблагоприємних умовах оточуючого середовища*, Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, екогієни та туберкульозу : матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 травня 2013 р. : тези доп. Львів.

64. Мочитич, Д. М., Мочитич, М. М. (2014). Роль скалінгу та антисептичних засобів в лікуванні катарального гінгівіту. *Українські медичні вісті: Науково-практичний часопис, XV конгрес СФУЛТ*, 11, 1-4(80-83), 342.

65. Палій, Г. К., Задерей, Н. В., Палій, Д. В., Гончар, О. О., Береза, Б. М., Буркот, В. М., Олійник Д. П. (2014). Мікробіологічне клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків. *Українські медичні вісті : Науково-практичний часопис, XV конгрес СФУЛТ*, 11, 1-4(80-83), С. 282.

66. Сулим, Ю. В., Петришин О. А. (2014). Застосування стоматологічної плівки з декаметоксином для лікування альтеративних уражень слизової оболонки порожнини рота. *Українські медичні вісті : Науково-практичний часопис, XV конгрес СФУЛТ*, 11, 1-4(80-83), 348.

67. Деркач, Н. М., Штриголь, С. Ю., Філімонова, Н. І., Лар'яновська, Ю. Б., Малютін О. М. (2014). *Дослідження антимікробної активності нового препарату, що містить декаметоксин, та його ефективність на моделі інфекційного коло проктиту*. Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 листопада 2014р. : тези доп. Харків.

68. Гончар, О. О., Назарчук, О. А. , Палій В. Г. (2014). *Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних препаратів*. Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : міжнарод. наук.-практ. конф., 27-28 листопада 2014 р. : тези доп. Харків.

69. Ковальчук, В. П., Деркач, Н. М. , Палій Д. В. (2010). Обґрунтування ефективності антисептичного препарату декасану в лікуванні гнійно-запальних захворювань. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1-2, 78-82.

70. Ковальчук, В. П., Палій, В. Г., Шевчук, Н. М., Палій Д. В. (2008). Обґрунтування ефективності антисептичного препарату «амосепту» у профілактиці госпітальної інфекції. *Клінічна фармація*, 12(4), 19-24.
71. Волянський, Ю. Л., Ковальчук, В. П., Палій Д. В. (2008). Амосепт–лікарський антисептичний препарат широкого спектру дії. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 11, 6-12.
72. Палій, Д. В. (2010). Исследование противомикробных свойств декасана. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2, 528.
73. Малий, В. П., Палій, Д. В., Волянський А. Ю. (2010). Обґрунтування антиінфекційної терапії сальмонельозу. *Інфекційні хвороби*, 1(59), 41-46.
74. Ковальчук, В. П., Деркач, Н. М., Палій Д. В., Крижановська А. В. (2010). Ефективність антисептичного препарату декасану. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 8-11.
75. Ковальчук, В. П., Палій, Д. В., Крижановська А. В. (2010). Порівняльна характеристика антисептичної ефективності декасану та фурациліну. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 8-11.
76. Вовк, І. М., Ковальчук, В. П., Желіба, М. Д., Палій Д. В. (2010). Новий препарат горостен для гігієнічної антисептики рук. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 16-20.
77. Палій, Д. В., Волянський, А. Ю., Стукан О. К. (2010). Вивчення чутливості сальмонел до антибіотиків, антисептиків. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 78-81.
78. Малий, В. П., Палій, Д. В., Волянський А. Ю. (2010). Антиінфекційна хіміотерапія сальмонельозу. *Інфекційні хвороби*, 4(62), 38-41.
79. Касько, Ю. С., Полянський, И. И., Пацаренюк, О. В., Сидорчук, И. И., Тищенко, Е. И. (1976). Декаметоксин в дерматологической практике. *Вестник дерматологии и венерологии. «Медицина»*, 11, 78-83.

80. Малий, В. П., Палій, Д. В., Волянський А. Ю. (2010). Обґрунтування застосування декасану® при сальмонельозній інфекції. *Інфекційні хвороби*, 3(61), 66-69.
81. Weuffen, W., Kramer, A., Groschel D. (1981). *Begriffbestimmung der Antiseptik*. W. Weuffen (Bd 1/1). Berlin.
82. Штанюк, Є. А. (2005). Дослідження антибактеріальної активності мазей з левофлоксацином та декаметоксином щодо клінічних штамів-збудників ранових інфекцій. *Світ медицини та біології*, 3(52), 74-77.
83. Кордон, Ю. В., Палій, Д. В., Шевчук, Н. М. (2012). Вплив лікарських антисептичних препаратів на адгезивну здатність мікроорганізмів. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*, 2-3(18-19), 164-167.
84. Назарчук, О. А., Палій, В. Г., Волянський, Ю. Л. (2012). Дослідження протимікробних властивостей композиції на основі декаметоксину. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 1, 48-52.
85. Шевчук, Н. М., Сорокоумова Л. К. (2014). Антимікробна активність сполук нітронів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 136-139.
86. Коваленко, І. М. (2014). Дослідження антисептичних властивостей супозиторіїв десептол, лексикон. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 113-117.
87. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Назарчук, Г. Г. (2014). Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 1, 52-57.
88. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Береза Б. М. (2014). Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів. *Аннали Мечніковського Інституту*, 2, 61-66.
89. Палій, Г. К., Ковальчук В. П. (2013). Порівняльна протимікробна ефективність декаметоксину та нітрофуранів. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 2(23), 42-48.



90. Назарчук, О. А. (2014). Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 23, 29-35.
91. Свіжак, В. К. (2017). Порівняльна антимікробна ефективність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь. *Буковинський медичний вісник*, 21, 3(83), 68-74.
92. Nazarchuk, O., Kovalenko, I., Paliy D. (2015). *Microbiology study of modern antiseptic remedies*. Actual problems of microbiology and biotechnology: Abstracts of the International conf. for young scientists, June 1<sup>st</sup> – 4<sup>th</sup>, 2015. Odesa.
93. Назарчук, О. А., Вернигородський, С. В., Палій Д. В., Гончар О. О. (2013). Дослідження місцевого впливу антисептичного медичного текстилю на тканини організму. *Клінічна хірургія*, 7, 61-64.
94. Назарчук, А. А., Палій, Г. К., Палій, Д. В., Кулаков А. И. (2014). Исследование кинетики антимикробного препарата декаметоксина. *Антибиотики и химиотерапия*, 59(3-4), 7-9.
95. Сорокоумова, Л. К., Шевчук Н. М. (2013). Вплив антисептичного препарату офтадек на структуру тканин органу зору. XIII з'їзд мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовтня 2013 р. Ялта.
96. Сорокоумова, Л. К., Шевчук, Н. М., Задерей Н. В. (2014). Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини макроорганізму. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 40-43.
97. Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet B. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol*, 28, 519-542.
98. Haldar, I., Kondaiyah, P. , Bhattacharya, S. (2005). Synthesis and antibacterial properties of novel hydrolysable cationic amphiphiles. Incorporation of multiple head groups leads to impressive antibacterial activity. *J. Med. Chem.*, 48 (11), 3823-3831.
99. Poole, K. (2004). Resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Cell. Mol. Life Sei.*, 61, 2200-2223.

100. Vetting, M. W., Magnet, S., Neives E. (2004). A bacterial acetyltransferase capable of regioselective N-acetylation of antibiotics and histones. *Chem.Biol*, 11, 565-573.
101. Wierzbowski, A. K., Swedlo, D., Nichol K. (2004). *Resistance genotypes among macrolide resistant Streptococcus pneumoniae isolated in Canada between 1997 and 2003*, 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Abstracts. Washigton.
102. Агафонов, Г. Е., Елинов Н. П. (1987). *Антисептики в хирургии*. Ленинград: Медицина.
103. Палій, В. Г., Сухляк В. В., Гончар, О. О. (2014). Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 57-60.
104. Birosova, L., Mikulasova, M. (2009). Development of triclosan and antibiotic resistance in Salmonella enteric serovar typhimurium. *J. Med. Microbiol.*, 58, 436-441.
105. Shimizu, M., Okuzumi, K., Kimura S. (2002). In vitro antiseptic susceptibility of clinical strains isolated from nosocomial infections. *Dermatology*, 204, 21-27.
106. Paulson, D. S. (1993). Efficacy evaluation of a chlorhexidine gluconate as a fullbody shower wash. *Amer. J. Infect. Contr.*, 21(4), 205-209.
107. Riso A., Ladovski J., Dillon T. (1996). Chlorhexidine gluconate 0,12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use patients undergoing heart surgery. *Chest.*, 109, 1556-1561.
108. Stickler, D. I. (1974). Chlorhexidine resistance in Proteus mirabilis. *J. Clin. Path.*, 27, 284-287.
109. Seaman, P., Dag, M., Russel A. D. (2004). Susceptibility of capsular Staphylococcus aureus strain to some antibiotics, triclosan and cationic biocides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 54(3), 696-698.

110. Mc Murry, L. M., Oethinger, M., Levy S. B. (1998). Overexpression of *marA* *soxA* or *acr* AB products resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *E. coli*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 166, 305-309.
111. *European Pharmacopoeia*. (1996). Strasbourg: Council of Europe.
112. Kampf, G., Iarosch, R., Rüden, H. (1998). Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Hosp. Infect.*, 38, 297-303.
113. Russell, A. D., Day M. I. (1993). Antibacterial activity of chlorhexidine. *J. Hosp. Infect.*, 25, 229-238.
114. *Мірамістин (Miramistinum)*. (2000). Реєстраційний номер 91.146.2.
115. Завалий, М. А., Балабанцев, А. Г., Свистов В. В. (2000). *Применение мирамистина для лечения больных синуситами*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.
116. Палій, Г. К., Мороз, В. М., Бойко, В. М. (2006). Дослідження протимікробної активності нових протимікробних препаратів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 6, 88-91.
117. Рыбалка, А. Н., Перезовова, В. Н. (2000). *Применение препарата мирамистин в комплексном лечении вульвовагинитов у детей и подростков*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.
118. Семенова, Т. Б., Кривошеин, Ю. С., Немтинова, Э. Б. (2000). *Лечение и профилактика осложнений герпетической инфекции с помощью различных лекарственных форм мирамистина*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

119. Рудько, А. П., Кривошеин, Ю. С. (2000). *Разработка и применение новых лекарственных форм мирамистина*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

120. Ковальчук, В. П., Палий И. Г. (1993). Оценка эффективности антисептической профилактики бактериальных поражений. *Антибиотики и химиотерапия*, 38(1), 68-72.

121. Иванова, Н. В., Боброва, Н. Ф., Кривошеин, Ю. С. (2000). *Мирамистиновые глазные капли в лечении больных хроническими конъюнктивитами*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

122. Иванова, Н. В., Боброва, Н. Ф., Рудько А. П. (2000). *Применение мирамистина для коррекции местного фибринолитического потенциала у больных хроническими конъюнктивитами*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

123. Павлова, Н. В., Рудько А. П. (2000). *Сочетанное действие антибиотиков и мирамистина на стафилококки*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

124. Нехороших, З. Н., Венгер, Г. Е., Маликова, М. В., Кривошеин, Ю. С., Шелудченко, И. И., Биньковская, Н. Г., Шевчук Л. И. (2000). *Результаты комплексного лечения офтальмохламидиозов с применением препарата мирамистина*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

125. Нехороших, З. Н., Маликова, М. В., Кривошеин, Ю. С. (2000). *Применение мирамистина в комплексном этиопатогенетическом лечении урогенитального хламидиоза*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

126. Кривошеин, Ю. С., Рудько, А. П., Свистов В. В. (2000). *Мирамистин – антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

127. Криворутченко, Ю. Л., Андроновская, И. Б., Кривошеин Ю. С. (2000). *Изучение антивирусного действия антисептика мирамистина*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

128. Смирнов, С. В., Логинов Л. П. (2000). *Результаты лечения ожоговых ран с использованием отечественного антисептика мирамистина*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

129. Кривошеин, Ю. С., Безручко, А. С. (2000). *Программа «Мирамистин. Профилактика ВИЧ/ИППП»*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

130. Гришин, М. Н., Сухина, Т. И., Кривошеин, Ю. С. (2000). *Мирамистин в комплексной терапии неспецифических эндобронхитов*. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Мирамистин – новый отечественный антисептик широкого спектра действия», 10-14 апреля 2000 г. Москва.

131. Fedchuk, A. S., Lozitsky, V. P., Gridina, T. L. (2003). Antiinfluenza and antiherpetic activity of decamethoxin. *Antiviral Research*, 57(3), A82.
132. Циганенко, А. Я., Мішина, М. М., Пащенко Ю. В. (2010). Вплив цефалоспоринів й фторхінолонів на формування біоплівки етіологічних чинників гострих деструктивних пневмоній у дітей. *Харківська хірургічна школа*, 1(39), 61-64.
133. Гладков, А. А., Андрийчук, А. И., Непорада В. П. (1979). Сравнительная эффективность лечения больных острым и хроническим гнойным воспалением верхнечелюстной пазухи растворами декаметоксина, формальдегида и пенициллина. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*, 3, 21-24.
134. Трофіменко, Ю. Ю., Палій, І. Г. (2014). Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій та інших збудників ВАП до антибіотиків та антисептиків. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 107-109.
135. Сухляк, В. В., Палій, Д. В., Побережна, Г. М., Скрибан, Н. С. (2012). Мікробіологічне обґрунтування ефективності декасану у пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 95-98.
136. Палій, Г. К., Сухляк, В. В. (2012). *Дослідження властивостей мікрофлори, виділеної у хворих стоматитами*, Довкілля здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27 – 28 квіт. 2012 р. Тернопіль.
137. Сухляк, В. В., Гончар, О. О. (2013). Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами. *Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу : збірник наукових праць*. (Вип. 13). (с. 63 – 65). Львів.
138. Виевский, А. Н. (1991). *Механизмы биологического влияния катионных поверхностно-активных веществ*. Киев.
139. Береза, Б. М., Назарчук, О. А., Чепель, Л. І. (2014). Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 169-172.

140. Кордон Ю. В. Вивчення ефективності та стабільності горостену / Ю. В. Кордон // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – Симферополь. 2009. – Т. 145, Ч. V. – С. 126.

141. *Горостен*. Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України..

142. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Дудар, А. О., Палій, Д. В., Кулик А. В. (2018). *Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів*, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “European biomedical young scientists conference NMAPE”, 19-21 квітня 2018 р. Київ.

143. Zhornyak, O. I. (2009). *Antiseptic medicinal preparation antimicrobial activity research*, Microbiology on service for human: 3<sup>rd</sup> Ukrainian-Polish Weigl conf., Sept. 14-17, 2009. Odessa.

144. Фаустова, М. О., Ананьєва, М. М., Басараб Я. О. (2017). *Фунгіцидна активність декасану, та горостену щодо грибів Candida spp.*, Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : мат. VI міжнарод. мед. конгресу. Київ.

145. Свіжак, В. К., Черноус, В. О., Дейнека С. Є. (2017). Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. *Буковинський медичний вісник*, 21, 1(81), 126-131.

146. Nazarchuk, O. A., Nazarchuk, G. G., Paliy D. V. (2012). The resistance of *S. aureus* to antibacterials in children. *Archives of Disease in Childhood: The 4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Pediatric Societies*, 97, A252-A253.

147. Nazarchuk, O., Nazarchuk, G., Paliy, D. (2014). *Antibiotic sensitivity of E. coli, isolated in critically ill children with purulent-inflammatory diseases*. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, 6-10 May 2014. Dublin, Ireland.

148. Nazarchuk, O., Nazarchuk, G., Paliy, D. (2014). *Antimicrobial properties of new antiseptic composition*. 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, 6-10 May 2014. Dublin, Ireland.

149. Svizhak, V. K., Dejneka, S. E., Chornous, V. A., Azarov, O. I., Svizhak V. J. (2017). Antimicrobial properties of new derivatives of imidazole. *Мікробіологічний журнал*, 79(5), 46-56.

150. Nazarchuk, O. A. (2011). *Perspective using of decamethoxine for framing wound dressings with steady potent antimicrobial activities*. 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Societies for Pediatric Infectious Diseases, 7-11 Jun. 2011. Hague, Netherlands. Retrieved from <http://www.kenes.com/espид 2011>.

151. Paliy, G. K., Nazarchuk, O. A., Kulakov O. I. (2011). *Study of protein load influence and different pH status of nutrient medium on antimicrobial activities of decamethoxine and fixative compositions*. 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Societies of Pediatric Infectious Diseases, 7-11 Jun. 2011. Hague, Netherlands. Retrieved from <http://www.kenes.com/espид 2011>.

152. Paliy, G. K., Nazarchuk, O. A., Dmitriev D. V. (2011). *Sensitivity of S. aureus strains of wound dressings impregnated with surface-active antiseptics*. 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Societies for Pediatric Infectious Diseases, 7-11 Jun. 2011. Hague, Netherlands. Retrieved from <http://www.kenes.com/espид 2011>.

153. Сливка, М. В., Кривовяз, А. О., Коваль, Г. М., Лендел В. (2011). *Технологія створення бактерицидів на основі селен-, телуровмісних гетерооциклів*, Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: тез. докл. науч.-практ. конф., 23-28 мая 2011. Новый Свет. Украина.

154. Палій, Г. К. Свідоцтво для товарів і послуг № 21911. Decamethoxinum Декаметоксин. Заявка m 20151091.

155. Демчук, Б. Н., Палий, Г. К. (1976). Влияние антимикробных препаратов на термогенез у дрожжеподобных грибов и стафилококка. *Антибиотики*, 3, 222-226.



156. Волянский, Ю. Л. (1971). Микрофлора гнойных ран. *Микробиологический журнал*, 33(5), 666-667.
157. Палий, Г. К., Непорада, В. Г., Волянский, Ю. Л. (1975). Микробиологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам декаметоксиноустойчивых дифтерийных палочек. *Антибиотики*, 1, 1095-1098.
158. Палий, Г. К., Юхимец, А. Д., Онофрейчук, И. Ф. (1978). Обеззараживание хирургического шелка декаметоксином, антибиотиками, их сочетаниями. *Антибиотики*, 7, 629-633.
159. Майчук, Ю. Ф. (2003). Инфекционные заболевания глаз. В В. П. Яковлев, (Ред.), *Рациональная антимикробная терапия* (с. 443-465). Москва.
160. Егоров, Е. А. (Ред.). (2004). *Рациональная фармакотерапия в офтальмологии*. Москва.
161. Yao, J., Moellering, R. (1999). Antimicrobial agents. In P. Murray (Ed.), *Manual at clinical microbiology* (p. 1474-1504). ASM Press.
162. Падейская, Е. Н., Яковлев, В. П. (1998). *Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике*. Москва.
163. *Противомикробные и противовирусные лекарственные средства*. (1998). (Вып.3). Москва.
164. Бездетко, П. А., Панченко, Н. В., Савельева, А. Ю., Дурас, И. Г. (2010). Применение окомистина в лечении кератоувеитов и язв роговицы. *Сб. трудов «Окомистин. Применение в офтальмологии»* (с. 39-42). Москва.
165. Биховець, І. І., Шевчик, В. І., Биховець Ю. М. (2016). *Особливості мікрофлори кон'юнктиви та її чутливість до антибіотиків у хворих на дакриоцистит*, Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016».
166. Майчук, Ю. Ф. (2011). *Современные возможности лечения конъюнктивитов*, Труды XVII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». Москва.
167. Белоусов, Ю. Б. Антибиотикотерапия сегодня. (2010). *Вопросы врачебной практики*, 9, 54-57.

168. Саржевская, Л. Э., Витер, Ю. Г., Табакова, И. А., Глинка, В. В., Селиванова, В. А. (2010). Клиническая эффективность глазных капель Окомистин в комплексной терапии травматических кератитов. *Сб. трудов «Окомистин. Применение в офтальмологии»* (с. 43-46). Москва.
169. Краснова, М. В., Яковлева, О. А., Седой А. А. (2000). Устойчивость к антисептикам среди штаммов метициллинчувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* в травматологическом стационаре в 1999 году. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 4(20), 320.
170. Свіжак, В. К., Дейнека, С. Є., Черноус, В. О. (2017). Експрес-оцінка антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних. *Запорізький медичний журнал*, 19(4), 509-516.
171. Палій, В. Г., Зарицький, О. М., Желіба М. Д. (2008). Мікробіологічна характеристика антисептиків хірургічного призначення. *Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми*, 79-80.
172. Палій, Г. К. (2004). Антимікробний лікарський препарат декасан: тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань. *Український хімотерапевтичний журнал*, 1/2, 83-85.
173. Агафонов, Г. Е. (1990). *Полимерные антисептики и новые принципы профилактики раневой инфекции*, Материалы 6 съезда травматологов-ортопедов. Проблемы травматологии и ортопедии. Талин.
174. Палій, Г. К., Бойко, В. М. (2004). Мікробіологічна характеристика фторхінолонів та антисептиків. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 8(2), 445–448.
175. Агафонов, Г. Е., Копилова, Т. В., Владимиров, Н. Н. (1984). Предупреждение формирования лекарственной устойчивости популяций бактерий применением биологически активных веществ. *Антибиотики*, 6, 417-420.
176. Драч, М. І. (2005). *Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентних мікроорганізмів, Досягнення*

та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України, 28-30 вересня 2005 р. Харків.

177. Климов, О. І. (2005). *Вплив гетероциклічних похідних четвертинного амонію на елімінацію R-плазмід та їх передавання в процесі кон'югації*, Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали. 6 Нац. з'їзду фармацевтів України, 28-30 вересня 2005 р. Харків.

178. Волянский, Ю. Л. (2001). *Декаметоксин - антисептическое средство с широкими показаниями применения и в разнообразных лекарственных формах*, Всерос. съезд микробиол., эпидемиол. и паразитологов. Н. Новгород.

179. Волянская, Н. П., Гриценко, И. С. (2005). Противомикробная активность и фармакологические эффекты фенольных соединений. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 3-6.

180. Іванова, С. А., Кордон, Ю. В. (2009). *Оцінка протимікробних властивостей декаметоксину та інших антисептиків*. Матеріали 24 наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків.

181. Руденко, С. С. (2009). *Протимікробна активність гетероциклічних похідних аміноукрохінолінію*. Матеріали XII міжнародного конгресу молодих вчених. Тернопіль.

182. Огієнко, Т. Ю., Огієнко, С. А., Куцик, Р. В., Куровець, Л. М., Юрчишин, О. І. (2016). *Патент України 112298. Спосіб лікування протезних стоматитів*. Київ: Державне патентне відомство України.

183. Кордон, Ю. В. (2009). Мікробіологічна оцінка протимікробних властивостей антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 13(1/2), 274-276.

184. Полтавский, В. П. (1976). *Применение декаметоксина для лечения хронического верхушечного периодонтита*. Труды Третьего съезда стоматологов РСФСР. Волгоград.

185. Палій, Г. К., Нечитайло, М. Є., Ковальчук, В. П. (2010). Порівняльна характеристика антисептичної ефективності декаметоксину та фурациліну. *Здоров'я України*, 22(251), 56–59.
186. Пасечніков, С. П., Нікітін, О. Д. (2009). Декасан в лікуванні інфікованих ран після урологічних операцій. *Мистецтво лікування*, 22, 208-212.
187. Дзись, Н. П. (2000). Сравнительная оценка антимикробного действия декасана и раствора хлоргексидина биглюконата при лечении больных послеродовым эндометритом. *Вісник проблем медичної реабілітації та фізіотерапії*, 2/3, 107-111.
188. Афиногенов, Г. Е. (2000). Принципы антисептики в системе борьбы с раневой инфекцией. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 4(2), 267.
189. Афиногенов, Г. Е., Краснова, М. В., Доморад А. А. (2000). Активность некоторых дезинфектантов и антисептиков, протестированная с использованием чашечного метода в отношении госпитальных штаммов *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 4(2), 268.
190. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М. (2005). Порівняльна характеристика протимікробної активності нових антисептичних засобів вітчизняного виробництва. *Мистецтво лікування*, 10, 82-83.
191. Зябрева, Е. А., Пивоваров А. А. (2000). Повышение антогонистических свойств дезинфицирующих антисептических растворов с помощью электрических зарядов пониженного давления. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 4(2), 294-295.
192. Ковальчук, В. П., Палій, В. Г., Муравська, О. А. (2003). Принципи надання пролонгованих антимікробних властивостей волокнистим матеріалам. *Анали Мечніковського інституту*, 4–5. Харків.
193. Палій, В. Г., Желіба, М. Д., Задерей, Н. В. (2013). *Обґрунтування застосування в хірургії фіксованих лікарських антисептичних засобів на основі*

декаметоксину. Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання хірургії» (с. 89-91). Чернівці.

194. Блатун, Л. П., Яковлев, В. П., Елагина, Л. В. (1994). Офлоксацин в комплексной терапии осложненных форм раневой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*, 39(1), 33-38.

195. Кривошеин, Ю. С., Тышкевич, Л. В., Сарачан, Т. А. (2000). Мирамистин – новый антимикробный препарат для профилактики и лечения инфекционных болезней. *Новые средства и методы противомикробной и противовоспалительной терапии в современной клинике*, 70. Харьков.

196. Крутиков, С. Н., Куница, В. Н., Матохин, В. А., Кривошеин Ю. С. (2000). *Изучение эффективности мирамистина в лечении хронических воспалительных заболеваний толстой кишки*. 7 Всероссийский нац. конг. «Человек и лекарство»: тез. докл. Москва.

197. Логачев, В. К. (2002). 10-літній досвід застосування препарату мірамістину. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 6(2), 380-381.

198. Дмитрієнко, В. В., Строй, О. О., Міцик, Ю. О., Бодлак Я. І. (2005). Застосування мірамістину у профілактиці та лікуванні запальних захворювань сечових шляхів після оперативних втручань. *Здоров'є чоловіка*, 3, 26-28.

199. Возианов, А. Ф., Пасечников, С. П., Коваленко, В. В., Шатров, В. А. (1991). *Применение мирамистина в лечении больных хроническим уретропростатитом*. Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций: тез. докл. Всесоюз. конф. Москва.

200. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Нагайчук, В. І., Вовк, І. М., Назарчук, Г. Г. (2017). Обґрунтування доцільності застосування декаметоксину при антибіотико- та фагорезистентності псевдомонадної хірургічної інфекції *Клінічна хірургія*, 9(905), 64-67.

201. Нагайчук, В. І., Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Вовк, І. М., Дмитрієв, Д. В. (2018). Ефективність місцевого застосування антимікробних засобів з

програмованим вивільненням антисептика в рани пацієнтів з опіковою травмою *Клінічна хірургія*, 3, 52-56.

202. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., Коваленко, І. М. (2017). Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Медицина неотложных состояний*, 8(87), 39-42.

203. Жорняк, О. І., Дівінські, Д. М., Стукан, О. К., Жорняк, П. В. (2018). Дослідження впливу білкового навантаження на антимікробну активність антисептичних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 22(2), 245-247.

204. Жорняк, О. І., Жорняк, П. В., Осадчук Н. І. (2018). *Щодо антимікробної активності таблетованих антисептичних лікарських препаратів*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29 січ. 2018 р. Чернівці: БДМУ.

205. Палій, В. Г., Палій, І. Г., Дудар, А. О., Палій, Д. В., Кулик, А. В. (2018). Протимікробні, фізико-хімічні властивості азотвмісних препаратів похідних ментолу, хіноліну та фенолу. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 22(2), 267-271.

206. Превар, А. П., Крижановська, А. В., Радіонов, В. О., Мруг, В. М. (2018). Аналіз моніторингового дослідження антибіотикочутливості клінічних штамів мікроорганізмів, виділених з осередків гнійно-запальних процесів м'яких тканин. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 22(2), 285-288.

207. Кордон, Ю. В., Колодій С. А. (2018). *Дослідження чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці.

208. Павлюк, С. В. (2018). *Вивчення властивостей сучасних антисептиків та антибіотиків*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та

формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці. – С. 52-53.

209. Яковичук, Н. Д., Ішков, М. О., Дейнека, С. Є. (2018). *Ефективність використання мірамістину при хронічному гранулюючому періодонтиті*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці. – С. 55-56.

210. Назарчук, О. А., Стародуб, А. І., Римша, О. В., Стародуб, В. А., Колодій, С. А. (2018). Характеристика етіологічної структури та чутливості до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у дітей з критичними станами. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 22(2), 311-317.

211. Назарчук, О. А. (2018). *Сучасні аспекти та прогностичні показники чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до антимікробних засобів, шляхи оптимізації*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці. – С. 51-52.

212. Бектемірова, Р. М., Хіміч, С. Д., Кондратюк, В. М., Крижановська, А. В., Фомін О. О. (2018). Оцінка ефективності лікування експериментальної гнійної рани м'яких тканин з використанням полімерного антимікробного композиту у вигляді депо форми декаметоксину. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 22(2), 318-323.

213. Гебеш, В. В., Дегтяренко, О. М., Сухов, Ю. А. (2004). Фторхинолоны в комплексном лечении больных сепсисом. *Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова*, 8(2), 385-387.

214. Федорчук, В. В., Глодишев, В. В., Баранова А. І. (2005). *Розробка антисептичного засобу для обробки рук медперсоналу*. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI національного з'їзду фармацевтів України, Харків.

215. Вовк, І. М., Назарчук, О. А., Бобир, В. В., Прокопчук З. М. (2018). *Вплив антисептика декаметоксину на набуту фагорезистентність клінічних штамів Pseudomonas aeruginosa*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці.

216. Катюха, В. Л., Ковальчук, В. П. (2018). *До питання ефективності гігієни рук медперсоналу у профілактиці госпітальних інфекцій*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці.

217. Лопушанский, А. И., Удовицкая, В. В. (1964). Полярографическое исследование двучетвертичных аммониевых производных декаметилендиамин. В книге: *Тезисы сообщений на пятом совещании по электрохимии органических соединений*. Москва. - С. 34

218. Лопушанский, А. И., Горбань, А. К., Удовицкая, В. В. (1954). Синтез двучетвертичных аммониевых производных декаметилендиамин. *Известия ВН СССР, сер. хим.*, 6, 1106-1108.

219. Лопушанский, А. И., Горбань, А. К., Удовицкая, В. В. (1963). Синтез аммониевых двучетвертичных производных L-ментола. *Известия АН СССР, ОХН*, 6, 1141-1142.

220. *Державна Фармакопея України: Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр»*. (2001). (1-е вид.). Харків: ФІРЕГ.

221. Некрасова, Л. С., Поліщук, О. І., Авдєєва, А. В. (2007). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. *Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007*. Київ.

222. МОЗ України. (2007). Наказ № 167: *Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів*. Київ.

223. Коваленко, І. М. (2009). Вплив несприятливих умов на протимікробні властивості декаметоксину. *Вісник ВНМУ*, 13, 272-273.



224. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20. № 3 (79). С. 197–201.

225. WHONET 5.1, WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Antibiotic Resistance, ©1989-2001. Retrieved from <https://www.who.int/drugresistance/who-netsoftware/>.

226. Кампф, Г. (2005). *Гигиена рук в здравоохранении*. Перевод с немецкого. Київ: «Здоров'я».

227. Брилис, В. И. (1986). Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. *Лабораторное дело*, 4, 112-114.

228. Günter Kampf Hände Hygiene in Gesundheitswesen. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2003. – 304 s.

229. Broxton P, Woodcock PM, Gilbert P (1983). A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards *Escherichia coli* ATCC 8739. *J. Appl. Bacteriol.*, 54, 345-353.

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

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

232. Bendig JWA (1990) Surgical hand disinfection: Comparison of 4 % chlorhexidine detergent solution and 2 % triclosan detergent solution. *J. Hosp. Infect.* 15: 143-148.

233. Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA (1990) Alcohols for surgical scrubbing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 11: 139-143.

234. V 94. Rotter ML, Koller W (1990) Effect of sequential use of "Hibiscrub" and "Hibisol" vs liquid soap and "Hibisol". *J. Hosp. Infect.* 16: 161-166.

235. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T (1995) A novel approach to mode of action of cationic biocides: morphological effect on antibacterial activity. *J. Appl. Bacteriol.* 78: 55-60.
236. Pereira LJ, Lee GM, Wade KJ (1997) An evaluation of five protocols for surgical handwashing in relation to skin conditions and microbial counts. *J. Hosp. Infect.* 36: 49-65.
237. Center for Disease Control (1997) Methods of prevention of nosocomial infections. *National nosocomial infections study report, annual summary.* 1975. Atlanta 1977, 15-17.
238. Kampf Q, Jarosch R, Rüdén H (1998) Limited effectiveness of Chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Hosp. Infect.* 38: 297-303.
239. Tierno PM (1999) Efficacy of triclosan. *Am. J. Infect. Control* 27: 71-72.
240. Hoang TT, Schweizer HP (1999) Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (fabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *J. Bacteriol.* 181: 5489-5497.
241. Bamber AI, Neal TJ (1999) An assessment of triclosan susceptibility in methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 41: 107-109.
242. Heath RJ, Rubins JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO (1999) Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis. *J. Biol. Chem.* 274: 11110-11114.
243. Rotter ML (1999) Hand washing and hand disinfection. In: Mayhail CG (ed) *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins. S. 1339-1355.
244. Rotter M (1999) Ignaz Philipp Semmelweis. Vater der geburtshilflichen Infektionsprävention. *Der Gynäkologe* 32: 496-500.

245. Kampf G, Höfer M, Wendt C (1999) Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *J. Hosp. Infect.* 42: 143-150.
246. Heath RJ, Li J, Roland GE, Rock CO (2000) Inhibition of the *Staphylococcus aureus* NADPH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase by triclosan and hexachlorophene. *J. Biol. Chem.* 275: 4654-4659.
247. Boyce JM (2001) Scientific basis for handwashing with alcohol and other waterless antiseptic agents. In: Rutala WA (ed) *Disinfection, Sterilization, and Antisepsis. Assoc Professionals Infect Control Epidemiol, Inc (APIC) Washington, S.* 140-150.
248. Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD (2000) Development of resistance to Chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a „residual” concentration. *J. Hosp. Infect.* 46: 297-303.
249. Furuhashi M, Miyamae T (1979) Effect of pre-operative hand scrubbing and influence of pinholes appearing in surgical rubber gloves during operation. *Bull Tokyo med, dental Univ* 26: 73-80.
250. Kampf G, Rudolf M, Labadie J-C, Barrett SP (2002) Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterillium® Gel. *J. Hosp. Infect.* 52: 141-147.
251. Vischer WA, Regos J (1974) Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad spectrum antimicrobial agent. *Zbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg.* 226: 376-389.

## 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 26.12.2016.

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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Вінницького національного  
медичного університетуім. М.І. Пирогова МОЗ України  
професор

Ю. Й. Гумінський

« 10 » 10 2013 р



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## Результатів наукових досліджень

**1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.**

**2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

**3. Джерело інформації:**

- Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Грїжимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. - 2014. - Вип. 38-39. - Реєстр № 22/38/13. - С. 20-21.

-Антимикробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 3-4. – С. 14 – 18.

**4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології** Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України (протокол засідання № 5 від 23. 10. 2013 р.)

**5. Ефективність впровадження:** покращено якість знань з медичного застосування антисептичних препаратів.

**Відповідальний за впровадження**

**Завідувач кафедри мікробіології  
вірусології та імунології**

**Вінницького національного**

**медичного університету імені М. І. Пирогова**

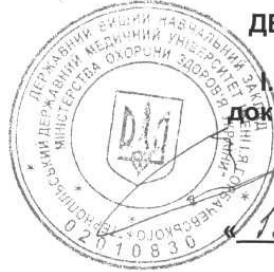
**заслужений діяч науки і техніки України**

**доктор медичних наук, професор**

**Г. К. Палій**

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи,  
інноваційних  
та комп'ютерних технологійДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України»  
док. тех. наук., проф. Марцинюк В.П.

«15» 06 2014 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. Джерело інформації:
  - Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Гржимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. - 2014. - Вип. 38-39. - Реєстр № 22/38/13. - С. 20-21.
  - Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - № 3-4. - С. 14 - 18.
4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 11 від 10.06. 2014 р.)
5. Ефективність впровадження: покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів, антимікробних матеріалів, ознайомлення студентів з новим високоефективним антисептиком.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології  
ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»  
доктор медичних наук, професор

 С. І. Климнюк



**ДОДАТОК А6**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

**В. о. проректора з науково-педагогічної роботи****ДВНЗ «УжНУ»****Фіз.-мат.н., професор****О. Г. Сливка**

08 2014 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
Результатів наукових досліджень**

- 1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.**
- 2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
- 3. Джерело інформації:**
  - Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. - 2014. - Вип. 38-39. - Реєстр № 22/38/13. - С. 20-21.
  - Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 3-4. – С. 14 – 18.
- 4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету (протокол засідання № 1 від 28 серпня 2014 р.)**
- 5. Ефективність впровадження:** покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів, антимікробних матеріалів на основі декаметоксину.

**Відповідальний за впровадження**

**Завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб  
медичного факультету УжНУ  
доктор медичних наук, професор**

**Г. М. Коваль**

## ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету МОЗ України

к.мед.н., доцент І. В. Геруш

«30» 09 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
Результатів наукових досліджень

1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. Джерело інформації:
  - Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // *Ресстр галузевих нововведень*. - 2014. - Вип. 38-39. - Ресстр № 22/38/13. - С. 20-21.
  - Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // *Антибиотики и химиотерапия*. - 2013. - № 3-4. - С. 14-18.
4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Буковинського державного медичного університету (протокол засідання № 6а від 26.09.2014 р.)
5. **Ефективність впровадження:** покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням лікарських антисептичних препаратів, антимікробних матеріалів.

Голова комісії

завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології Буковинського  
державного медичного університету  
доктор медичних наук, професор



С. Є. Дейнека

Відповідальний за впровадження  
професор кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології  
доктор медичних наук, професор

І. Й. Сидорчук

**ДОДАТОК А8**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України  
 д. мед.н., професор  М. Р. Гжегоцький  
 « 5 »  2014 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.
2. Заклад, що його розробив, поштова адреса: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. Джерело інформації:
  - Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. - 2014. - Вип. 38-39. - Реєстр № 22/38/13. - С. 20-21.
  - Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 3-4. – С. 14 – 18.
4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 6 від 4. V 2014 р.)
5. **Ефективність впровадження:** покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів, антимікробних матеріалів.

**Відповідальний за впровадження**

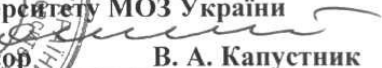
**Завідувач кафедри мікробіології,  
 вірусології та імунології Львівського  
 національного медичного університету  
 імені Данила Галицького МОЗ України  
 доктор медичних наук, професор**




**О. П. Корнійчук**

## ДОДАТОК А9

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Перший проректор з науково-педагогічної  
роботи Харківського національного  
медичного університету МОЗ України  
д. мед. н., професор  В. А. Капустник

«27» \* 11 2014 р.




**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
Результатів наукових досліджень

- 1. Застосування антимікробних властивостей сучасних антисептиків на основі декаметоксину.**
- 2. Заклад, що його розробив, поштова адреса:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
- 3. Джерело інформації:**
  - Антисептичний засіб для санації слизових оболонок / В. П. Ковальчук, К. Ю. Гріжимальська, О. О. Андрушкова, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, М. С. Трет'яков, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С., Поліщук Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. - 2014. - Вип. 38-39. - Реєстр № 22/38/13. - С. 20-21.
  - Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофименко, Н. В. Задерей // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 3-4. – С. 14 – 18.
- 4. Впроваджено в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету (протокол засідання № 14 від 26-11. 2014 р.)**
- 5. Ефективність впровадження:** покращено ефективність профілактики, лікування захворювань медичним застосуванням антисептичних лікарських препаратів, антимікробних матеріалів.

**Відповідальний за впровадження**

**Завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології Харківського  
національного медичного університету  
доктор медичних наук, професор**

  
**В. В. Мінухін**