

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

**БЕРЕЗА БОГДАН МИКОЛАЙОВИЧ**

**УДК: 316.314:615.28:616.311.2**

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ  
АНТИСЕПТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТУ ТА ПАРОДОНТИТУ**

**03.00.07 – мікробіологія**

**Автореферат  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2016**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Палій Гордій Кіндратович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Виноград Наталія Олексіївна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри епідеміології;
- доктор медичних наук, професор **Сидорчук Ігор Йосипович**, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет” МОЗ України, професор кафедри мікробіології та вірусології.

Захист дисертації відбудеться “29” червня 2016 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий 26 травня 2016 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук**

**О.А. Назарчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Запальні захворювання порожнини рота відносять до найпоширенішої патології, яку реєструють протягом життя людини. Патологія пародонту є медичною проблемою, що обумовлено значною її розповсюдженістю серед населення нашої планети. Втрата значної кількості зубів, наявність джерел хронічної інфекції, сенсibilізація організму людей призводить до зниження реактивності організму, збільшення соматичної патології порожнини рота, в тому числі запалення парадонта та ясен. Загально визнано, що основним етіологічним чинником патології ясен, парадонта залишається умовно-патогенна мікрофлора порожнини рота, яку характеризує її широке розповсюдження серед дорослого населення та наносить соціально-економічні, медичні збитки здоров'ю людей. Мікрофлора порожнини рота ініціює виражену запальну реакцію, обумовлену секрецією розчинних продуктів. Частину з них складають ферменти, еритрогенні токсини. Гіалуронідаза бактерій приймає участь у пошкодженні сполучно-тканинної порожнини рота. Стрептолізин руйнує лізосоми клітин, що призводить до місцевого пошкодження тканин (Л. В. Львова, 2000).

В сучасній мікробіології відбувається поступовий перехід від класичного розуміння про мікроорганізми як одноклітинні форми життя до уявлення про них як про живі істоти, що формують багатоклітинні асоціації. Більшість бактерій існує в природних екосистемах у вигляді специфічно організованих і прикріплених до субстратів біоплівки. Бактеріальні клітини у біоплівках з'єднані складним міжклітинним зв'язком, здійснюють експресію генів у різних клітинах біоплівки. Популяцію бактерій у біоплівці розглядають як функціональний аналог багатоклітинного організму. Вважають, що утворення біоплівки, в тому числі на морфологічних структурах порожнини рота, є однією з основних стратегій виживання бактерій у зовнішньому середовищі. Проте, утворення біоплівки реалізується тільки за умови досягнення бактеріальною популяцією певного рівня щільності. Такий феномен назвали «відчування кворуму» - Quorum Sensing (QS) (Т.С. Ильина и др., 2004; Stewart, 2004).

Доведено, що бактерії здатні виділяти у зовнішнє середовище сигнальні молекули. Як тільки кількість мікроорганізмів сягає високої концентрації й вільний простір між молекулами зменшується настільки, що мікроби утворюють навколо себе захисну плівку та успішно охороняють себе від антимікробних препаратів, антисептиків, дезінфектантів, посилаючи хибні сигнали, що паралізують імунну систему людей. Встановлено, що в складі біоплівки бактерії мають в 50-500 раз вищу стійкість до антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів, бактеріофагів, фагоцитів, антитіл (Sutherland, 2001; Tetz et al., 2004).

На підставі наведених даних можна стверджувати, що непереборною перешкодою для ефективного лікування запальних захворювань пародонту, ясен залишається резистентність мікроорганізмів до лікарських антисептичних засобів, антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів. Доведено, що низька ефективність лікування запальних захворювань порожнини рота з застосуванням антисептиків, антибіотиків, ХТП обумовлена нехтуванням ролі біоплівки, QS – систем бактерій у виникненні запальних захворювань пародонту, ясен. Необхідно підкреслити, що грампозитивні мікроорганізми для міжклітинної комунікації використовують

олігопептидні сигнальні молекули, які діють в якості автоіндукторів і регуляторів внутрішньовидової комунікації (А. В. Олескин и др., 2003; Мавров И. И., 2008; К. О. Овнанян, А. А. Трчунян, 2009).

Серед бактерій, що заселяють ротову порожнину, домінують грампозитивні, грамнегативні бактерії на слизовій оболонці. Вони колонізують поверхню зубів. Мікроорганізми ферментують вуглеводи, викликають зсув рН в кислу сторону, що призводить до руйнування емалі зубів. З полісахаридів утворюють декстран, який сприяє утворенню зубних бляшок; леван. Декстран розкладається з утворенням кислих продуктів. Незадовільна гігієна порожнини рота призводить до запалення. Так, асоціації лактобактерій сприяють розвитку карієсу зубів, утворюючи молочну кислоту. Грамнегативні бактерії, фузобактерії, лептотрихи ферментують вуглеводи, розкладають пептон до амінокислот, провокуючи розвиток стоматиту, кореневих гранульом, запалення ясенних тканин. Грибкову колонізацію порожнини рота, особливо спинки язика, виявляють у понад 60 % пацієнтів. Часто виділяють *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Geotrichum*. Як правило, кількість цих мікроорганізмів не перевищує  $1 \times 10^3$  КУО/мл. Проте в осіб з патологією ротової порожнини кількість грибів перевищує цей показник на 2-3 порядки (А. И. Грудянов, 2010; М. Ф. Данілевський та ін., 2010; И. К. Луцкая, 2010; Naffajee, 2007). Встановлено, що основним етіологічним чинником гінгівіту, пародонтиту є мікроорганізми, які колонізують анатомічні структури порожнини рота. Значна кількість штамів умовно патогенних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, бактерії, фузобактерії, лептотрихи та інші) володіє стійкістю до лікарських протимікробних препаратів (О.А. Назарчук та ін., 2012; В. В. Сухляк та ін., 2012; Г. К. Палій та ін., 2013, 2014).

Незважаючи на бурхливий розвиток досліджень властивостей бактеріальних ліпополісахаридів у різних напрямках, кардинальні питання діагностики, лікування хронічних запальних хвороб парадонту, спричинених умовно-патогенними бактеріями, залишаються до кінця нез'ясованими та потребують подальшого дослідження. Актуальність цієї проблеми обумовлена частотою та важкістю хронічних запальних хвороб парадонту, спричинених умовно-патогенними бактеріями. Дана робота присвячена оптимізації діагностики, лікування, профілактики цих захворювань з використанням сучасних лікарських антисептичних засобів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності з комплексними науково-дослідними темами кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова “Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності фармакодинамічних проявів властивостей нових антисептичних препаратів” (№ державної реєстрації 0104U006406); “Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину<sup>®</sup> та його лікарських форм” (№ державної реєстрації 0115U006000). Автор є співвиконавцем цих тем.

Тема дисертації затверджена республіканською проблемною комісією МОЗ, НАМН України зі спеціальностей вірусологія – 03.00.06 та мікробіологія – 03.00.07 МОЗ України (протокол № 15 від 19 червня 2013 р.) та вченою радою Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 1 від 24

жовтня 2013 р.).

**Мета** – мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для лікування пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом.

**Завдання дослідження:**

1. На підставі мікробіологічних досліджень охарактеризувати властивості мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень хворих ХГКГ, ХГП.

2. Дослідити чутливість до антибіотиків, антисептиків клінічних штамів мікроорганізмів ізольованих від хворих ХГКГ, ХГП; вивчити формування стійкості до антисептиків.

3. Вивчити вплив несприятливих умов на протимікробну активність ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ХГ.

4. За допомогою маспектрометрії дослідити фізико-хімічні властивості антисептичних препаратів; з використанням рентгенографії провести діагностику ХГКГ, ХГП у пацієнтів.

5. Визначити ефективність антисептиків для місцевого лікування хворих на ХГКГ, ХГП та обґрунтувати використання антимікробних препаратів у стоматологічній практиці.

**Об'єкт дослідження** – хворі на ХГКГ, ХГП; вплив антисептиків на мікрофлору порожнини рота.

**Предмет дослідження** – видовий склад мікрофлори, що колонізує порожнину рота хворих на ХГКГ, ХГП; чутливість мікрофлори до антибіотиків, антисептиків.

**Методи дослідження:** інформаційно-аналітичний – для визначення сучасного рівня знань про роль умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота в пацієнтів з ХГКГ, ХГП; мікробіологічні (вивчення властивостей клінічних штамів мікроорганізмів; мікроскопія, культивування, ідентифікація, чутливість до антимікробних препаратів; антимікробна активність антисептиків в несприятливих умовах; фізико-хімічні, рентгенологічне дослідження пацієнтів; маспектрометричне визначення властивостей, маси антисептичних лікарських препаратів; біохімічні (дослідження біологічних властивостей мікрофлори порожнини рота); статистично-аналітичні (оцінка достовірності відмінностей одержаних показників).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено наукові дані щодо видового складу мікрофлори порожнини рота, яка колонізує слизову оболонку хворих на ХГКГ. Вперше проведений моніторинг антибіотикочутливості, антисептикочутливості мікрофлори, виділеної у хворих на ХГКГ та доведено потенціюючий вплив малих концентрацій ДКМ<sup>®</sup> на специфічну дію антибіотиків, які застосовують в стоматології.

Новизною характеризуються результати визначення чутливості до антибіотиків, ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, хлоргексидину на музейних та клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на ХГКГ.

Вперше доведено лікувальну ефективність застосування лікарських препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ХГ, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> у пацієнтів з ХГКГ. На підставі клінічних, мікробіологічних даних обґрунтовано застосування антисептиків ДКМ<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ХГ для лікування пацієнтів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати мікробіологічних досліджень є науковим обґрунтуванням їх практичного застосування. На основі результатів досліджень рекомендовано для застосування лікарські форми антисептика ДКМ<sup>®</sup> з метою лікування ХГКГ, ХГП.

Лікарський антисептичний препарат декаметоксин<sup>®</sup> зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України (реєстраційні посвідчення № UA/12128/01/01 від 13.04.2012 р., наказ № 264; № UA/1218/01/01 від 01.06.2012 р., наказ № 418) у вигляді порошку (субстанція) для промислового виробництва лікарських антисептичних препаратів.

Лікарський антисептичний препарат декасан<sup>®</sup> у вигляді антисептичного розчину зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 р.), наказ № 2 МОЗ України. Лікарський антисептичний засіб декасан<sup>®</sup> виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Лікарський антисептичний препарат горостен<sup>®</sup> у вигляді розчину для зовнішнього застосування, зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України, дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 від 15.01.2015 р.) наказ № 11 МОЗ України. Лікарський антисептичний засіб горостен<sup>®</sup> виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Одержані дані досліджень впроваджено в навчальні програми кафедри мікробіології, вірусології та імунології, кафедри хірургії факультету вдосконалення лікарів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 28.01.2016 р.), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 10.02.2016 р.), ДВНЗ “Ужгородський національний університет” (акт впровадження від 7.02.2016 р.), ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (акт впровадження від 11.03.2016 р.); ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет” (акт впровадження від 21.03.2016 р.).

Комплексне лікування хворих на ХГКГ, ХГП проводять з використанням антисептичних лікарських препаратів декасану<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, хлоргексидину.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота являє собою самостійну завершену наукову працю. Автор самостійно обрав напрям дослідження, провів інформаційно-патентний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації. З участю наукового керівника визначено мету і завдання досліджень. Здобувачем самостійно проведено підбір методик дослідження, їх виконання та аналіз одержаних результатів. Дисертант самостійно вивчив антимікробну активність та визначив вплив несприятливих факторів на протимікробну активність антисептичних лікарських препаратів.

Автором самостійно проведено аналіз результатів дослідження, розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи, сформульовано висновки, практичні рекомендації. Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертації було

представлено, обговорено та позитивно оцінено учасниками науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2010, 2014); XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 2013); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2014, 2016); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни (Львів, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії» (Вінниця, 2014), Міжнародних наукових конференціях «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті (Київ, 2014, 2016), XV конгресі СФУЛТ (Чернівці–Київ–Чикаго, 2014); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми боротьби з інфекційними захворюваннями (Харків, 2015); IV науково-практичній конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти» (Вінниця, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт. Серед них 7 статей у фахових виданнях України, з них дві статті в журналах наукометричних баз (Scopus, Index Copernicus); одна стаття в зарубіжному наукометричному виданні (ВІНІТІ), 8 праць у матеріалах конгресу, з'їзду, наукових конференцій. Одержано два патенти на корисні моделі.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 161 сторінці комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (188 джерел, з яких кирилицею 111, латиницею 75 на 22 сторінках). Робота ілюстрована 21 таблицями (на 29 стор.) та 30 рисунками (на 29 стор.)

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

**У вступі** означено актуальність задачі дисертаційного дослідження, визначено мету дослідження, завдання, об'єкт та предмет дослідження, викладено наукову новизну і практичну значимість роботи, особистий внесок автора у виконання досліджень, наведено дані про апробацію отриманих результатів, охарактеризовано обсяг і структуру дисертації.

**Огляд літератури** містить узагальнення наявної інформації щодо етіології запальних захворювань порожнини рота (ХГКГ, ХГП), методів їх профілактики, лікування, викладено стан вивчення проблеми і задачі, що потребують вирішення.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліджено протимікробні властивості антибіотиків, лікарських антимікробних препаратів декаметоксину<sup>®</sup>, декасану<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup>, палісану<sup>®</sup>, лікарської композиції ДКМ<sup>®</sup>, хлоргексидину на 9 музейних та 329 клінічних штаммах бактерій; *S. aldicans*, в тому числі в несприятливих умовах середовищ (на середовищах з рН 6,0; 7,2; 8,0; на поживних середовищах з 5 %, 10 % сироватки крові). Особливості розвитку стійкості до ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup> вивчили на клінічних штаммах *S. aureus in vitro* методом пасажив в присутності суббактеріостатичних концентрацій препаратів.

Біохімічні властивості виділених мікроорганізмів та їх видову ідентифікацію

проводили з використанням тест-систем СТАФІтест-16, Enterotest 1, Enterotest 2 (PLIVA – Lachema a. s., Чехія; НИЦФ). Чутливість виділених культур мікроорганізмів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом. Кількісне вивчення чутливості виділених штамів до антимікробних лікарських препаратів проводили методом серійних послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі.

Обстежено 92 здорових людей та виділено з ясеневих кишень яких 108 штамів мікроорганізмів. Від пацієнтів з ХГКГ (89 хворих) з першим та другим ступенем важкості ізолювали 475 штамів мікроорганізмів. Вік хворих на ХГКГ першого, другого ступеню важкості становив 16-18 років, пацієнтів з ХГП – 25-45 років. Комплексним лікуванням було охоплено 46 пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, 46 хворих хронічним генералізованим пародонтитом. Групу порівняння складала 89 хворих (ХГКГ – 45 чол., ХГП – 44 хворих). В комплекс лікувальних заходів основної групи (92 хворих) включали антимікробну лікувальну композицію до складу якої входить ДКМ<sup>®</sup>; натрієва сіль карбоксиметилкрохмалю, оксиетилцелюлоза, полівінілацетатна дисперсія. У 89 пацієнтів групи порівняння в якості антимікробного місцевого лікування застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату (ХГКГ – 45 хворих; ХГП – 44 хворих). Всі пацієнти проходили повне клініко-лабораторне обстеження за загальноприйнятими методами.

Дослідження виконували з дотриманням заходів безпеки здоров'я пацієнта, його прав, людської гідності, морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прийнятої Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації; Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів, наказів Міністерства охорони здоров'я України (протокол засідання комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова № 3 від 15.03.2016 р.).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували згідно з загальноприйнятими методами. В пакеті «Microsoft Excel» створювали базу даних; в стандартному пакеті прикладних програм для методико-біологічних досліджень «STATISTICA 6,0» провели статистичну обробку числових результатів. Застосовували метод варіаційного аналізу з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ( $\pm m$ ), критерій достовірності відмінностей (p). Результати вважали достовірними, якщо значення  $p < 0,05$ ; при значеннях  $p < 0,01$  – високодостовірними..

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведеного мікробіологічного обстеження пацієнтів з ясеневих кишень 92 здорових людей виділено 108 штамів мікроорганізмів, серед яких переважали стрептококи і стафілококи. Від пацієнтів з ХГКГ було ізольовано 475 штамів мікроорганізмів, які часто виділяли в асоціаціях (табл. 1).

Визначенням кількості умовнопатогенних мікроорганізмів у вмісті ясеневих кишень хворих на ХГКГ підтверджено їх участь в запальному процесі. Встановлено, що ясеневі кишень здорової людини заселяли умовнопатогенні мікроорганізми в кількості  $1 \times 10^{10}$ - $1.10^{11}$  КУО/мл. За умов вираженого запального процесу, кількість мікроорганізмів в ясеневих кишнях збільшувалась в декілька разів в порівнянні зі здоровими людьми. Так, в ясеневих кишнях у хворих з першим ступенем важкості



ХГКГ кількість стафілококів збільшилася до 28, стрептококів (16), ентерококів (13), грибів роду *Candida* до 42 ( $1 \times 10^4 - 1 \times 10^5$  КУО/мл). У 4 пацієнтів кількість *Candida* дорівнювала  $1 \times 10^5$  КУО/мл. Кількість мікроорганізмів, які знаходили в ясеневих кишнях хворих на ХГКГ другого ступеня важкості, свідчить про присутність в них значної кількості патогенних стафілококів, кишкових паличок, клебсієл, грибів роду *Candida* у 38 ( $1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$  КУО/мл).

Таблиця 1

**Кількісна, якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з ясеневих кишень здорових людей, хворих на ХГКГ**

Мікроорганізми	Вміст ясеневих кишень					
	здорові (n=92), 100 %		перший ступінь важкості ХГКГ n=46, 50 %		другий ступінь важкості ХГКГ n=46, 50 %	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus.</i>	-	-	36	28,8	40	17,56
<i>S. epidermidis</i>	14	12,96	16	12,8	6	2,59
<i>S. sangnes</i>	20	18,50	14	11,2	9	3,88
<i>S. salivarius</i>	20	17,62	5	4	10	4,26
<i>S. mutans</i>	14	13,89	10	8	5	2,16
<i>S. pyogenes</i>	14	12,96	16	11,76	40	15,15
<i>S. mitis</i>	9	8,33	4	3,2	10	4,26
<i>E. coli</i>	3	2,78	12	1,6	61	15,40
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4	3,70	5	4	24	10,33
<i>Proteus vulgaris</i>	2	1,85	6	4,8	16	6,9
<i>Enterobacter</i>	5	4,63	4	3,2	8	3,45
<i>Acinetobacterium</i>	1	0,93	-	-	4	1,72
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,85	2	1,6	10	4,31
<i>C. albicans</i>	-	-	26	12,8	76	19,73
Всього	108	100	156	100	319	100

Вивчення чутливості мікроорганізмів, ізольованих з ясеневих кишень в чистих культурах, до антибіотиків, фторхінолонів, показало, що значна кількість штамів коагулазопозитивних стафілококів була чутливою до олеандоміцину (25 %), лінкоміцину (15,79 %), поліміксину (17,11 %), левофлоксацину (75 %), офлоксацину (69,73 %), гатіфлоксацину (55,26 %), ципрофлоксацину (52,63 %).

Клінічні штами *Streptococcus spp.* проявляли чутливість до гатіфлоксацину (85,71 %), офлоксацину (82,86 %), левофлоксацину (78,57 %), ципрофлоксацину (72,86 %), гентаміцину (52,21 %), кліндаміцину (40 %), оксацикліну (48,57 %). У штамів *Streptococcus spp.* встановлено резистентність до тетрацикліну (84,28 %), стрептоміцину (85,71 %), цефоперазону/сульбактаму (78,56 %), еритроміцину (71,04 %), ванкоміцину (70 %), поліміксину (67,14 %).

Результати вивчення чутливості клінічних штамів ешерихій показали, що переважна більшість ешерихій була чутливою, помірно чутливою до лінкоміцину

(52,04 %), хлорамфеніколу (79,44 %), цефоперазону/сульбактаму (73,96 %), офлоксацину (86,29 %), левофлоксацину (80,82 %), гатіфлоксацину (89,03 %), ципрофлоксацину (82,19 %). Встановлено, що штами ешерихій були резистентними до оксациліну (69,86 %), лінкоміцину (47,96 %), поліміксину (56,18 %), еритроміцину (61,66 %).

Доведено, що штами *C. albicans* зберігали чутливість до афотерицину В (72,54 %), ністатину (57,84 %). Встановлено, що серед клінічних штамів *C. albicans* 32,36-42,24 % були резистентними до ністатину, флюконазолу, ітраконазолу, клотримазолу.

Показано, що у пацієнтів з ХГКГ, ХГП мікрофлора ясневих кишень стає чисельною та різноманітною. Для успішної місцевої терапії ХГКГ, ХГП необхідно елімінувати в патологічних кишнях порожнини рота умовнопатогенну мікрофлору з використанням ефективних протимікробних препаратів, якими є антисептики. З врахуванням цього нами проведено вивчення лікарських антисептичних засобів, які містять антисептик декаметоксин (ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>) та хлоргексидину, мірамістину.

Встановлено, що музейний та клінічні штами *Staphylococcus spp.* проявляли високу чутливість до ДКМ<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), декасану<sup>®</sup> (0,48-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), горостену<sup>®</sup> (0,48-31,25 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), ХГ (3,9-31,25 мкг/мл), МР (7,81-15,6 мкг/мл). ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup> володіли високою антимікробною активністю по відношенню до стафілококів (0,24-31,25 мкг/мл); *B. subtilis*, *B. cereus* (7,81-62,5 мкг/мл). Штами ешерихій, клебсієл зберігали чутливість до ДС<sup>®</sup> (7,81-62,5 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (15,6-62,5 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (31,25-62,5 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (7,81-31,25 мкг/мл; табл. 2).

Досліджувані штами *C. albicans* виявились чутливими до фунгіцидної дії ДКМ<sup>®</sup> (3,9-31,25 мкг/мл), ДС<sup>®</sup> (7,81-31,25 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (3,9-15,6 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (3,9-31,25 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (3,9-15,6 мкг/мл). Доведено, що штами псевдомонад та протеїв мали резистентність до ДКМ (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), ДС<sup>®</sup> (31,25 мкг/мл; 500 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (62,5-250 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (125-500 мкг/мл; 125-250 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (62,5-125 мкг/мл; 31,25-62,5 мкг/мл). Дослідні штами грамнегативних мікроорганізмів були стійкими до хлоргексидину (62,5–500 мкг/мл) та мірамістину (62,5-500 мкг/мл). Проте препарати ХГ, МР показали помірну стійкість штамів стафілококів на рівні 7,81-31,25 мкг/мл, *C. albicans* (15,6-125 мкг/мл).

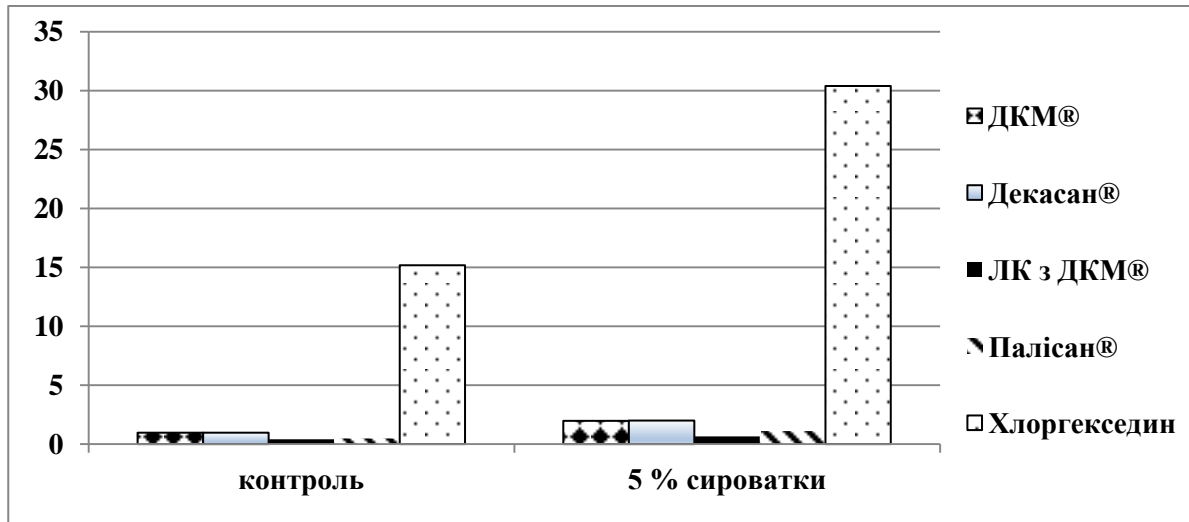
Величина рН суттєво впливає на ефективність лікарських препаратів щодо мікробної клітини, тому, коливання реакції середовища біологічних рідин в фізіологічних межах може змінювати їх активність. Дослідженнями протимікробної активності антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup> в середовищах з різним рН встановлено, що слабокисле поживне середовище (рН 6,0) в порівнянні з контролем (рН 7,2) суттєво не впливало на протистафілококову дію ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>. Суттєвої різниці не виявляли в антибактеріальній активності досліджуваних антисептиків. МБцК щодо клінічних штамів стафілококу цих препаратів знаходилась в межах від 0,12 мкг/мл до 3,9 мкг/мл в поживному середовищі з рН 6,0. Доведено, що в слаболужному середовищі (рН 8,0) ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup> зберігали високу антистафілококову активність щодо клінічних антибіотикорезистентних штамів, виділених від хворих з ХГКГ, ХГП.

**Таблиця 2**

**Бактерицидна (фунгіцидна) активність лікарських антисептичних препаратів ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, МР, ХГ (в мкг/мл)**

<b>Штами мікроорганізмів</b>	<b>ДКМ<sup>®</sup></b>	<b>ДС<sup>®</sup></b>	<b>ЛК з ДКМ<sup>®</sup></b>	<b>ГС<sup>®</sup></b>	<b>ПС<sup>®</sup></b>	<b>МР</b>	<b>ХГ</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,24	0,48	0,24	0,48	0,24	7,81	3,9
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,6	15,6	15,6	31,25	7,81	125	125
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	7,81	15,6	7,81	31,25	7,81	31,25	62,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	62,5	125	31,25	62,5	31,25	250	125
<i>B. subtilis</i> ATCC 6632	7,81	31,25	31,25	62,5	15,6	31,25	62,5
<i>B. cereus</i> ATCC 669	7,81	15,6	15,6	31,25	7,81	31,25	15,6
<i>C. albicans</i> ССМ 855	7,81	15,6	7,81	3,9	3,9	15,6	31,25
<i>C. utilis</i> ЛИА-01	3,9	7,81	3,9	7,81	7,81	15,6	15,6
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	15,6	31,25	31,25	62,5	15,62	62,5	62,5
<i>S. aureus</i> (n=70)	0,24-7,8	0,48-15,6	0,24-7,81	7,81-31,25	7,81-15,6	7,8-15,6	15,6-31,25
<i>S. epidermidis</i> (n=36)	0,48-15,6	0,98-7,81	0,98-15,6	7,81-31,25	1,95-7,81	7,81-15,6	15,6-31,25
<i>E. coli</i> (n=38)	31,25-62,5	31,25-62,5	15,6-62,5	31,25-62,5	7,81-31,25	62,5-125	62,5-250
<i>P. vulgaris</i> (n=24)	125-250	31,25-125	31,25-125	125-250	31,25-62,5	62,5-125	250-500
<i>P. aeruginosa</i> (n=14)	125-500	125-500	62,5-250	125-500	62,5-125	250-500	250-500
<i>C. albicans</i> (n=62)	7,81-31,25	15,6-31,25	7,81-15,6	15,6-31,25	7,8-15,6	31,25-62,5	15,6-125

Результати дослідження протимікробної активності антимікробних препаратів в поживному середовищі з 5 %, 10 % сироватки крові засвідчили, що сироватка крові впливає на зростання МБцК ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ХГ. Так, в МПБ з 5 % додаванням сироватки крові встановлено збільшення МБцК поліантибіотикорезистентних штамів стафілококу у ДКМ<sup>®</sup> (в 2 рази), декасану<sup>®</sup> (в 2-4 рази), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (в 2 рази), палісану<sup>®</sup> (в 2 рази), хлоргексидину (в 2 рази; рис.1).



**Рис. 1. Середні статистичні показники МБцК антисептиків щодо клінічних штамів стафілококу в присутності сироватки крові (мкг/мл).**

Дослідження формування резистентних варіантів у штамів стафілококу *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 15, *S. aureus* 18 показало протягом тридцяти пасажів повільне формування резистентності до лікарського препарату декасану<sup>®</sup>. МБцК ДС<sup>®</sup> зросли не більше, ніж у 16 – 32 рази. Формування резистентності у трьох штамів стафілококу до ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (рис. 2), також проходило поступово, що вказувало на відсутність мутаційної складової в цьому процесі. В клінічних штамів стафілококу стійкість зростала у 8 разів.

Формування стійкості стафілококів до палісану<sup>®</sup> після 5 пасажів виросла у 2 рази, після 10 пасажів – у 4 рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів до 32 разів, після 30 пасажів – у 64 рази. Доведено, що селекція стійких до ПС<sup>®</sup> варіантів стафілококу відбувалася значно швидше ніж до ДС<sup>®</sup> і ЛК з ДКМ<sup>®</sup>.

В процесі конструювання, виготовлення та випробовування комплексних препаратів на основі декаметоксину<sup>®</sup>, в тому числі, палісану<sup>®</sup> завжди постають питання сумісності окремих інгредієнтів, підбору найбільш оптимальних складових та їх концентрацій, що стало підставою для проведення маспектрометричного дослідження антисептиків. В результаті проведеного маспектрометричного дослідження антимікробних композицій з постійною концентрацією декаметоксину<sup>®</sup> (0,0066%) і різними концентраціями перекису водню (0,00625%; 0,0125%; 0,025%; 0,05%; 0,1%; 0,2%) встановлено, що зниження концентрації перекису водню нижче 0,2 % молекула декаметоксину<sup>®</sup> руйнувалася через 3 місяці; при вмісті 0,1 % перекису водню – протягом 6 місяців; 0,05 % і менше визначили,

що декаметоксин<sup>®</sup> зберігався протягом тривалого часу (1 рік). Водночас, при тривалому зберіганні лікарської композиції, спостерігали розкладання перекису водню і значне зменшення його вмісту в палісані<sup>®</sup>.

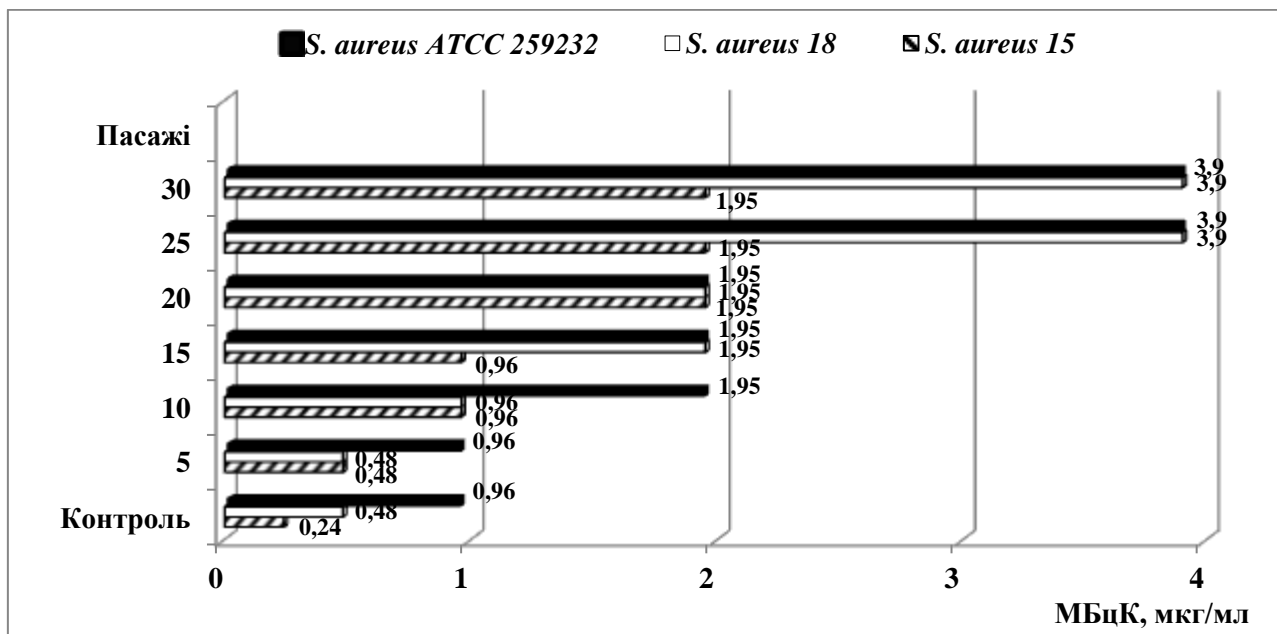


Рис. 2. Швидкість формування резистентності до ЛК з ДКМ<sup>®</sup> у штамів стафілококу.

У процесі лікування побічних та алергічних реакцій на застосування засобів для місцевого лікування (хлоргексидин біглюконату та ЛК з ДКМ<sup>®</sup>) не відмічали. Встановлено, що комплексне лікування пародонтиту з застосуванням ЛК з ДКМ<sup>®</sup> супроводжувалося ліквідацією запальних явищ в пародонті на  $2,1 \pm 0,2$  дні раніше, ніж у випадках застосування 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату. Як і у випадках лікування гінгівіту через 2-3 дні після початку лікування хворі основної групи відмічали зменшення або відсутність кровоточивості ясен. В групі порівняння відсутність кровотечі ясен досягали лише через 4-5 днів. Порівнюючи терапевтичну ефективність 0,05% розчину хлоргексидину біглюконату та ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, констатували її переваги для лікування гінгівіту та пародонтиту у віддалених термінах спостереження (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Ефективність лікування хворих на ХГКГ у віддалені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГКГ	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	1	4,17	3	13,64	3	12,50	9	40,90	20	83,33	10	45,46
II	2	8,70	5	21,74	3	13,04	9	39,13	8	78,26	9	39,13

## Ефективність лікування хворих на ХГП у віддалені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГП	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	1	4,35	5	22,75	4	17,39	7	31,82	18	78,26	10	45,46
II	2	9,09	7	31	4	18,18	7	31,82	16	72,73	8	36,36

Встановлено, що в найближчі строки спостереження проба Шіллера-Пісарєва була негативною у 75,00 % осіб основної групи з I ступенем ХГКГ та 73,91 % з II. В групі порівняння характерну реакцію на глікоген не відмічали у 45,46 % хворих з I ступенем тяжкості та 39,13 % з II ( $p < 0,001$ ). У віддалені строки спостереження проба Шіллера-Пісарєва була негативною в обстежуваних пацієнтів основної групи (83,33 % хворих з I ступенем тяжкості ХГКГ та у 78,26 % з II). В групі порівняння ясна не профарбовувались в 45,46% обстежених I ступеню та 39,13 % II ступеню ( $p < 0,001$ ). У віддалені строки спостереження в основній групі хворих пародонтитом також відмічали позитивну динаміку за пробою Шіллера – Пісарєва.

Позитивна клінічна динаміка підтверджувалась і амідопіриновою пробою. Присутність слідів крові в рідині ясенної боріздки в найближчі строки спостереження після проведеного лікування визначена при I ступені тяжкості перебігу процесу у 25,00 % осіб основної групи та 54,54 % - групи порівняння ( $p > 0,1$ ). У 26,09 % і 60,86 % випадків позитивної вищеназваної проби відповідно основної і контрольної груп зустрічали при II ступені ХГКГ ( $p > 0,1$ ). Наявність крові в ясенній боріздці через 6 місяців після проведеного лікування за допомогою амідопіринової проби визначено при I ступені тяжкості ХГКГ в 16, 67 % випадків в основній групі і 54,54 % контрольній ( $p < 0,01$ ). У хворих на ХГП II ступені ХГП позитивна названа проба в найближчий термін спостереження констатована у 27,27% (основна група) та 63,63 % (група порівняння) ( $p > 0,1$ ). Через 6 місяців після лікування зменшувалась доля пацієнтів, в яких відмічали позитивну пробу на кровоточивість. У 21,74 % осіб основної групи з I ступенем тяжкості пародонтиту 54,54 % хворих групи порівняння.

В процесі лікування встановлено покращення гігієнічного статусу порожнини рота, що свідчить про суттєве зменшення величини ІГ. Так, середнє значення ІГ у пацієнтів основної та групи порівняння з I та II ступенями тяжкості перебігу процесу через 6 місяців після проведеного лікування відповідно знаходилось на рівні  $1,25 \pm 0,14$ ;  $1,95 \pm 0,12$ ;  $1,32 \pm 0,21$ ;  $2,14 \pm 0,16$  ( $p > 0,1$ ).

Свідченням нормалізації стану вільних і прикріплених ясен при застосуванні ЛК з ДКМ<sup>®</sup> у хворих гінгівітом також слугувала динаміка зміни індекса Лое (г). В основній групі в найближчі строки спостереження індекс Лое (г) мав значення при I ступені тяжкості  $0,041 \pm 0,030$ , II –  $0,062 \pm 0,023$  в групі порівняння ( $p > 0,1$ ): I

ступінь –  $0,14 \pm 0,066$ ; II ступінь –  $0,17 \pm 0,093$  та  $0,23 \pm 0,087$  ( $p < 0,1$ ).

Повне зникнення гноєтечі у всіх пацієнтів як основної, так і групи порівняння з ХГП підтверджено бензидиновою пробою в найближчі строки спостереження та віддалені строки спостереження. Через 15 днів після проведеного лікування гнійний ексудат у пародонтальних кишнях хворих на ХГП основної та групи порівняння був відсутній. Через 6 місяців гнійний ексудат у пародонтальних кишнях зафіксовано тільки у 22,72 % випадків в групі контролю при II ступені ХГП, що свідчить про достатньо високу клінічну ефективність як ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, так і 0,002% розчину хлоргексидину біглюконату.

Встановлено, що в найближчі строки спостереження у хворих на I ступінь пародонтиту в основній групі зміни індексу Ramfjord складали  $1,23 \pm 0,22\%$ , в контрольній –  $1,44 \pm 0,26$  % ( $p > 0,1$ ). В осіб з II ступенем захворювання індекс Ramfford в основній групі був  $1,41 \pm 0,24$  %, в групі порівняння –  $1,89 \pm 0,28$  % ( $p > 0,1$ ). Аналіз індексу Ramfjord через 6 місяців після проведеного лікування дав право констатувати, що в осіб з пародонтитом I ступеню в основній групі він складав  $1,25 \pm 0,23$  проти  $1,35 \pm 0,19$  в групі порівняння ( $p < 0,05$  ). Таким чином, дані об'єктивного обстеження, що підтверджуються перерахованими індексами та пробами, свідчать про високу терапевтичну ефективність ЛК з ДКМ<sup>®</sup> при лікуванні ХГКГ і ХГП в найближчий та віддалений терміни спостереження.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та науково обґрунтоване вирішення актуального завдання щодо експериментального, клінічного дослідження антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>; означено формування резистентності у стафілококів до антисептичних препаратів. Доведено ефективність антимікробних препаратів у пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом першого та другого ступеня важкості.

1. На підставі мікробіологічних досліджень доведено, що у пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом в ясневих кишнях знаходять збудники захворювань (стафілококи - 61,75 %; стрептококи 18,67 %; ешерихії 17 %; *Candida albicans* - 32,1 % та інші мікроорганізми), що відіграють роль етіологічних чинників хвороби. Рентгенологічно виявляються зміни на початковій стадії захворювання пародонту, деструкцію кортикального шару в ділянках верхівок міжкоміркових перегородок, розширення періодонтальних щілин.

2. Виражений запальний процес у пацієнтів характеризує збільшення кількості мікроорганізмів в ясневих кишнях в декілька разів. В ясневих кишнях здорових людей кількість мікроорганізмів складає  $1 \times 10^{10}$  –  $1 \times 10^{11}$  КУО/мл. У 22,28% пацієнтів з ХГКГ першого ступеня важкості кількість мікроорганізмів складає  $1 \times 10^{11}$  –  $1 \times 10^{12}$  КУО/мл; у 27,20 % хворих на ХГКГ другого ступеня важкості відповідно  $1 \times 10^{12}$  –  $1 \times 10^{13}$  КУО/мл.

3. Лікарські антисептичні препарати ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, МР, ХГ мають високу мікробоцидну активність щодо музейних, клінічних штамів стафілококів (0,24-7,8 мкг/мл), *Candida albicans* (3,9-7,8 мкг/мл). Клінічні штами

стафілококів володіть високою чутливістю до левофлораксацину (75 %), офлораксацину (69,73 %), гатифлораксацину (55,26 %), ципрофлораксацину (52,63 %), олеандоміцину (25 %). Помірно резистентні штами стафілококу зберігають чутливість до ципрофлораксацину (47,37 %), левофлораксацину (25 %), тетрацикліну (37,80 %), цефоперазону/сульбактаму (59,21 %), стрептоміцину (51,31 %), оксацикліну (46 %), олеандоміцину (30,26 %), лінкоміцину (22, 37 %), ванкоміцину (27,63 %), апміциліну (22,37 %).

4. Штами стафілококу зберігають високу чутливість до мікробіцидної дії ДС<sup>®</sup> (0,48-15,6 мкг/мл), ДКМ<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), ХГ (3,9-31,25 мкг/мл), МР (7,81-15,6 мкг/мл). Штами ешерихій, клебсієл зберігають високу чутливість до бактеріцидних концентрацій ДС<sup>®</sup> (7,81-62,5 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (15,6-62,5 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (31,25-62,5 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (7,81-31,25 мкг/мл). Штами псевдомонад, протеїв мають чутливість до ДКМ<sup>®</sup> (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), ДС<sup>®</sup> (31,25 мкг/мл; 500 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (62,5-250 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (125-500 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (62,5-125 мкг/мл; 31,25-62,5 мкг/мл). Дослідні штами грамнегативних мікроорганізмів виявляють чутливість до хлоргексидину (62,5-500 мкг/мл), мірамістину (62,5-500 мкг/мл). Штами *S. albicans* мають високу чутливість до фунгіцидної дії ДКМ<sup>®</sup> (3,9-31,25 мкг/мл), ДС<sup>®</sup> (7,81-31,25 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup> (3,9-15,6 мкг/мл), ГС<sup>®</sup> (3,9-31,25 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (3,9-15,6 мкг/мл), МР (31,25-62,5 мкг/мл), ХГ (15,6-125 мкг/мл).

5. Лікарські антисептичні препарати ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> зберігають високу антистафілококову активність у слабоекислому середовищі (рН 6,0) в межах 0,12-3,9 мкг/мл і забезпечують ефективну дію на запалення в пародонті. Діючі ефективні концентрації антисептиків проявляють мікробіцидну активність у слаболужному середовищі з рН 8,0. Білки сироватки крові в концентрації 5 %, 10 % в поживному середовищі викликають зростання МБЦК антисептиків ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, ХГ, що обумовлено взаємодією з білками лікарських препаратів.

6. Формування резистентних до ДС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> варіантів штамів стафілококів протягом тридцяти пасажів відбувається повільно та супроводжується змінами морфології, культуральних, біохімічних властивостей цих бактерій. Доведено, антисептикорезистентні штами стафілококів не мають перехресної стійкості до антибіотиків.

7. За маспектрометричним дослідженням доведено, що маса молекулярного іону ДКМ<sup>®</sup> дорівнює 693 дальтон. Поява молекулярного іону ДКМ<sup>®</sup> з осколочними іонами m/n 287; 425 дальтон зумовлює руйнування молекули лікарського препарату. Маспектрометричний метод доцільно використовувати для ідентифікації лікарських антисептичних препаратів, які містять ДКМ<sup>®</sup>.

8. Лікарські препарати декасан<sup>®</sup>, декаметоксин<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup> доцільно застосовувати для місцевого лікування хворих ХГКГ, ХГП, в тому числі виразково-некротичного гінгівіту, дистрофічно-запальної форми пародонтиту I-II ступеня.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві вітчизняних лікарських антисептичних препаратів на фармацевтичних підприємствах України доцільно використовувати



наступну аналітичну нормативну документацію (АНД):

1. АНД. Decamethoxinum. Декаметоксин. Реєстраційне посвідчення № UA/12128/01/01 від 13.04.2012 р. Реєстраційне посвідчення № UA 12180/01/01 від 01.06.2012 р.

2. АНД лікарський антисептичний препарат декасан<sup>®</sup> зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 р.

3. АНД лікарський антисептичний препарат горостен<sup>®</sup> зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування. Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 від 15.01.2015 р.

Інструкції по медичному застосуванню вітчизняних антисептичних лікарських препаратів декасану<sup>®</sup>, декаметоксину<sup>®</sup>, горостену<sup>®</sup> затверджено Фармакологічним комітетом МОЗ України.

Лікарські препарати декасан<sup>®</sup>, декаметоксин<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, рекомендовано для лікування, профілактики бактеріальних, вірусних, грибкових запальних захворювань різної локалізації, в тому числі виразково-некротичного гінгівіту, дистрофічно-запальної форми пародонтиту I-II ступеня.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, Г. Г. Назарчук, Н. В. Задерей, Д. П. Олійник, Б. М. Береза // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 286-289. *(Здобувач провів дослідження формування стійкості золотистим стафілококом в присутності антисептичних препаратів).*

2. Анализ чувствительности клинических штаммов Эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палій, А. А. Назарчук, Д. В. Палій, С. А. Назарчук, О. О. Гончар, Б. Н. Береза, Ю. В. Кордон, Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофименко // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С.23-26. *(Здобувачем вивчено чутливість виділених штамів ешерихій до антибіотиків, проведено огляд літератури, підготовлено статтю до друку).*

3. Береза Б. М. Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином<sup>®</sup> для місцевого лікування гінгівіту / Б. М. Береза, О. А. Назарчук, Л. І. Чепель // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 169-172. *(Здобувач особисто обґрунтував антимікробну клінічну ефективність лікувальної композиції з декаметоксином при місцевому застосуванні у хворих гінгівітом).*

4. Палій Д. В. Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів / Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Б. М. Береза // Аналіз Мечниківського Інституту. – 2014. – № 4. – С. 61-66. *(Здобувач провів маспектрометричні дослідження антимікробних препаратів).*

5. Мікробіологічне дослідження властивостей порошкової композиції асперсепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Палій Д. В., Б. М. Береза, В.М. Буркот, П. О. Кравчук, Г. Г. Назарчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – Ч. 1. – С. 38-42. *(Здобувач провів дослідження антимікробних властивостей порошкової композиції щодо музейних*

*штамів мікроорганізмів).*

6. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д.В. Палій, Ю. В. Кордон, О. О. Гончар, Б. М. Береза, Д. П. Олійник, Н. В. Задерей // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 52-57. *(Здобувачем досліджено чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до антисептиків, зроблено огляд літератури).*

7. Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. Г. Палій, О. І. Кулаков, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук, Б. М. Береза, О. М. Зарицький, В. М. Буркот, П. О. Кравчук // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 114-118. *(Здобувачем вивчено чутливість грампозитивних та грамнегативних бактерій до антимікробного засобу палісепт плюс).*

8. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій, О. О. Гончар, А. В. Крижановська, Б. М. Береза, В. М. Буркот, П. О. Кравчук, Н. В. Задерей // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 44-47. *(Здобувачем досліджено чутливість виділених з слизової оболонки ротової порожнини штамів мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків, проведено статистичну обробку матеріалу).*

9. Антимікробні властивості сучасних перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих антисептиками / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Е. Кеніг, Б. М. Береза, П. О. Кравчук // Вісник морфології. – 2014. – № 2 (Т. 20). – С. 289-292. *(Здобувач дослідив протимікробні властивості зразків матеріалів, імпрегнованих антисептиками).*

10. Пат. № 92800 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Геращенко І. І., Чорнокнижний С. І., Палій Д. В., Кордон Ю. В., Береза Б. М., Буркот В. М., Гончар О. О., Задерей Н. В., Кравчук П. О. ; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – u201401245 ; заявл. 10.02.2014 ; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17. *(Здобувач вивчив протимікробну дію порошкової композиції асперсепт плюс на музейні штами мікроорганізмів).*

11. Пат. № 94171 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб «палісепт плюс» / Палій Г. К., Палій В. Г., Кулаков О.І., Палій Д.В., Назарчук Г.Г., Береза Б.М., Кравчук П. О., Буркот В. М.; заявник і власники патенту Палій Г. К., Палій В. Г., Кулаков О.І., Палій Д.В., Назарчук Г.Г., Береза Б.М., Кравчук П. О., Буркот В. М. – u201401435 ; заявл. 13.02.2014 ; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 21. *(Здобувачем підготовлено зразки антимікробного засобу плаісепт плюс, досліджено його протимікробні властивості щодо умовно патогенних мікроорганізмів).*

12. Мікробіологічне, клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, Д. В. Палій, О. О. Гончар, Б. М. Береза, В. М. Буркот, Д. П. Олійник // XV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 16-18 жов. 2014 р. : матеріали конгресу. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2014. – С. 282. *(Здобувач провів дослідження нових антисептиків, особисто обґрунтував їх клінічне застосування).*

13. Береза Б. М. Протимікробна ефективність антисептиків у місцевому лікуванні захворювань порожнини рота / Б. М. Береза, П. О. Кравчук, В. М. Буркот // Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська наук.-прак. конф., 25 квіт. 2014 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2014. – С. 79-80. *(Здобувач провів огляд літератури, дослідив лікувальні властивості антисептиків при патології порожнини рота).*

14. Назарчук О. А. Протимікробні властивості медичних антисептичних матеріалів / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Б. М. Береза // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 303. *(Здобувач вивчив антимікробні властивості антисептичних матеріалів).*

15. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 22-23 квіт. 2016 р. : тези доп. – Тернопіль, 2016. – С. 58-59. *(Здобувач визначив протимікробну активність антимікробних препаратів щодо штамів мікроорганізмів, ізольованих від хворих).*

16. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. О. Гончар, Н. В. Задерей, Б. М. Береза, П. О. Кравчук // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : щорічна 11 наук.-практ. конф., 15-16 трав. 2014 р. : матеріали конф. – Львів, 2014. – В. 11. – С. 81-83. *(Здобувач провів дослідження формування стійкості штамів умовнопатогенних мікроорганізмів методом пасажів).*

17. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Б. М. Береза, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, Н. В. Задерей // Мікробіологія – перспективи розвитку в ХХІ столітті : міжнарод. наук. конф., 10-11 квіт. 2014 р. : тези доп. – Київ, 2014. – С. 73. *(Здобувач дослідив антимікробні властивості лікарських антимікробних препаратів щодо штамів мікроорганізмів).*

18. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, І. В. Коваленко, Н. В. Задерей, Б. М. Береза, О. В. Яцула // Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти : IV наук.-практ. конф., 4 груд. 2015 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2015. – С. 48-49. *(Здобувач дослідив вплив рН середовища на антимікробні властивості антисептиків).*

19. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. М. Коваленко, О. В. Яцула // Перший крок в науку – 2016 : мат. XIII Міжнарод. наук. конф., 7-8 квітня 2016 р. - Вінниця, 2016. – С. 4 – 5. *(Здобувач вивчив лікувальні властивості лікарських антимікробних препаратів щодо збудників запальних захворювань).*

## АНОТАЦІЯ

**Береза Б. М. Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для лікування гінгівіту та пародонтиту. – На правах рукопису.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.**

Дисертаційна робота присвячена дослідженню видового спектру та біологічних властивостей мікрофлори, що колонізує слизову оболонку рота в хворих на хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ), хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП). Встановлено збільшення кількості мікроорганізмів в ясневих кишнях в декілька разів при вираженому запальному процесі в пацієнтів. В роботі доведено, що антисептичні препарати ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> мають високу мікробіцидну активність щодо клінічних штамів стафілококів, ешерихій, клебсієл. В дослідних штамів грамнегативних мікроорганізмів виявлена стійкість до хлоргексидину, мірамістину. Показано високу фунгіцидну ефективність ДКМ<sup>®</sup>, ДС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> щодо *S. albicans*. В досліді *in vitro* досліджено повільне формування резистентних до ДС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> варіантів штамів стафілококів протягом тридцяти пасажів, що супроводжується змінами морфології, культуральних, біохімічних властивостей цих бактерій. Доведено, що антисептикорезистентні штами стафілококів не мають перехресної стійкості до антибіотиків. Масспектрометричним дослідженням доведено, що маса молекулярного іону ДКМ<sup>®</sup> дорівнює 693 дальтон. Доведено доцільність клінічного застосування лікарських препаратів ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> для місцевого лікування хворих ХГКГ, ХГП, в тому числі виразково-некротичного гінгівіту, дистрофічно-запальної форми пародонтиту I-II ступеня.

**Ключові слова:** антисептики, декаметоксин<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, палісан<sup>®</sup>, лікувальна композиція, мірамістин, хлоргексидин, лікування, профілактика, гінгівіт, пародонтит.

## АННОТАЦИЯ

**Береза Б. Н. Микробиологическое обоснование применения антисептиков для лечения гингивита и пародонтита. – На правах рукописи.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 – микробиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.**

Диссертация посвящена исследованию видового спектра и биологических свойств микрофлоры, которая колонизирует слизистую оболочку ротовой полости у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП).

Установлено, что у здоровых людей слизистые оболочки в десенных карманах преимущественно колонизировали стафилококки и стрептококки ( $1 \times 10^{10}$  -  $1 \times 10^{11}$  КУО/мл). При выраженном воспалительном процессе у пациентов с ХГКГ условнопатогенные микроорганизмы выделялись ассоциациями, количество которых превышало в несколько раз такие показатели чем у здоровых людей. При ХГКГ количество стафилококков увеличивалась до 28, стрептококков (16), энтерококков

(13), грибов рода *Candida* до  $42 (1 \times 10^4 - 1 \times 10^5)$  КУО/мл), отмечали появление патогенных стафилококков, кишечных палочек, клебсиелл, *Candida* ( $1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$  КУО/мл). Изучена чувствительность коагулазоположительных стафилококков, *Streptococcus spp.*, эшерихий к антибиотикам. Установлена чувствительность *S. albicans* к афотерицину В (72,54 %), нистатину (57,84 %); резистентность к флюконазолу, интраконазолу, клотримазолу.

В работе доказана высокая чувствительность условнопатогенных микроорганизмов, изолированных от больных с ХГКГ и ХГП к антисептикам. Приведены результаты высокой чувствительности клинических штаммов *Staphylococcus spp.* к ДКМ<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл), декасану<sup>®</sup> (0,48-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ<sup>®</sup>, (0,24-15,6 мкг/мл), горостену<sup>®</sup> (0,48-31,25 мкг/мл), ПС<sup>®</sup> (0,24-15,6 мкг/мл). определено умеренную устойчивость штаммов стафилококков, *S. albicans* к хлоргексидину (15,6-125 мкг/мл), мирамистину (31,25-62,5 мкг/мл). Показана эффективность антисептиков декаметоксина<sup>®</sup> в отношении *Bac. subtilis*, *Bac. cereus*, эшерихий, клебсиелл. Установлено фунгицидное действие ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> на клинические изоляты *S. albicans*. Доказано, что псевдомонады и протеи владели чувствительностью к ДКМ<sup>®</sup> (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), и содержащим его препаратам, а также к хлоргексидину (62,5–500 мкг/мл) и мирамистина (62,5-500 мкг/мл).

В диссертационной работе получены новые данные по влиянию неблагоприятных факторов на противомикробную активность антисептических лекарственных препаратов декаметоксина<sup>®</sup>, декасана<sup>®</sup>, палисана<sup>®</sup>, лекарственной композиции декаметоксина. Изучена противомикробная активность ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> в отношении стафилококков в слобокислой среде (рН 6,0). Высокоактивными антисептики ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ПС<sup>®</sup>, ЛК з ДКМ<sup>®</sup> были в слабощелочной среде (рН 8,0) по сравнению с контролем (рН 7,2). Было показано, что присутствие сыворотки крови в питательной среде (5 %, 10 %) повлияло на повышение бактерицидных концентраций ДКМ<sup>®</sup> (в 2 раза), декасана<sup>®</sup> (в 2-4 раза), ЛК с ДКМ<sup>®</sup> (в 2 раза), палисана<sup>®</sup> (в 2 раза), хлоргексидина (в 2 раза) в отношении штаммов стафилококков.

Установлено *in vitro*, что формирование резистентности штаммов стафилококков к декасану<sup>®</sup> и ЛК с ДКМ<sup>®</sup> происходило постепенно, и не имело мутационной составляющей, чувствительность микроорганизмов при этом снижалась в 8 раз. Устойчивость стафилококков к палисану<sup>®</sup> происходила значительно быстрее чем к ДС<sup>®</sup> и ЛК с ДКМ<sup>®</sup>, после 30 пассажей возросла в 64 раза. Доказано, что антисептикорезистентные штаммы стафилококков не имеют перекрестной резистентности к антибиотикам. Масспектрометрическим исследованием установлено, что масса молекулярного иона ДКМ<sup>®</sup> равна 693 дальтон.

Клиническими исследованиями доказано целесообразность применения лекарственных препаратов ДС<sup>®</sup>, ДКМ<sup>®</sup>, ГС<sup>®</sup> для лечения пациентов ХГКГ, ХГП, язвенно-некротическим гингивитом, дистрофически-воспалительной формой пародонтита I-II степени.

**Ключевые слова:** антисептики, декаметоксин<sup>®</sup>, декасан<sup>®</sup>, горостен<sup>®</sup>, палисан<sup>®</sup>, лечебная композиция, мирамистин, хлоргексидин, лечение,

### ANNOTATION

**Bereza B. M. Microbiological substantiation of use of antiseptics for the treatment of gingivitis and periodontitis. – The manuscript.**

**The dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences, specialty 03.00.07 - microbiology. – Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2016.**

The dissertation is devoted to the research of the species types and biological properties of microorganisms, which colonize the oral mucosa in patients with chronic catarrhal generalized gingivitis (CCGG) and chronic generalized periodontitis (CGP). It was found the incensement at times of number of microorganisms in gums' pockets when expressed inflammatory process happened in patients. In the research antiseptic remedies decasan<sup>®</sup> (DC<sup>®</sup>), decamethoxin<sup>®</sup> (DCM<sup>®</sup>), horosten<sup>®</sup> (HS<sup>®</sup>), palisan<sup>®</sup> (PS<sup>®</sup>), treatment composition (TrC) with DCM<sup>®</sup> were proved to have high microbicidal activity against clinical strains of *Staphylococci*, *Escherichia*, *Klebsiella*. In the studied strains of Gram-negative microorganisms the resistance to chlorhexidine (CH), miramistin (MR) was found. High fungicidal activity of DCM<sup>®</sup>, DC<sup>®</sup>, TrC with DCM<sup>®</sup> *C. albicans* was proved against. In the experiments, *in vitro* slow forming of resistant variants of *Staphylococci* to DC<sup>®</sup>, PS<sup>®</sup>, TrC with DCM<sup>®</sup> during thirty passages was found. It was accompanied with changes of morphology, cultural, biochemical qualities of these bacteria. Antiseptic-resistant strains of *Staphylococci* were proved to have no cri cross-resistance to antibiotics. Due to MAs spectrometry research, there was proved that molecular weight of DCM<sup>®</sup> ion was 693 Dalton. The advisability of clinical use of remedies DC<sup>®</sup>, DCM<sup>®</sup>, HS<sup>®</sup> for topical administration in patients with CCGG and CGP, including ulcerous-necrotic gingivitis, dystrophic-inflammatory forms of periodontitis of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degrees.

**Key words:** antiseptics, decamethoxine<sup>®</sup>, decasan<sup>®</sup>, horosten<sup>®</sup>, palisan<sup>®</sup>, treating composition, miramistin, chlorgexidin, prophylaxis, prophylaxis, gingivitis, periodontitis.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГС <sup>®</sup>	– горостен <sup>®</sup>
ДКМ <sup>®</sup>	– декаметоксин <sup>®</sup>
ДС <sup>®</sup>	– декасан <sup>®</sup>
ЛК з ДКМ <sup>®</sup>	– лікарська композиція декаметоксин <sup>®</sup>
МР	– мірамістин
МБсК	– мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація
ПС <sup>®</sup>	– палісан <sup>®</sup>
ХГ	– хлоргексидин
ХГКГ	– хронічний генералізований катаральний гінгівіт
ХГП	– хронічний генералізований пародонтит
ХТП	– хіміотерапевтичні препарати

---

Підписано до друку 26.05.2016 р. Замовл. № 136  
Формат 60x90 1/16 ум. Друк. арк. 0,8 друк офсетний.  
Наклад 100 примірників

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

