

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Павлюк Світлана Валеріївна

УДК: 579:616-089.168.1-06:617.7


ДИСЕРТАЦІЯ

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ
КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА
ФТОРХІНОЛОНІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ
ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 С. В. Павлюк

Науковий керівник – Назарчук Олександр Адамович, доцент кафедри
мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Павлюк С. В. Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертація присвячена мікробіологічному обґрунтуванню підходів щодо підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційних ускладнень офтальмохірургії шляхом комбінованого застосування сучасних лікарських антисептичних препаратів на основі декаметоксину (ДКМ) та фторхінолонів.

В ході досліджень вивчено структуру мікробіоти ока, компетентної у спричиненні інфекційно-запальних ускладнень після хірургічних втручань на органі зору. Одержано нові дані щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують ділянку хірургічного втручання на оці; вперше обґрунтовано доцільність комбінованого застосування сучасного антисептичного препарату на основі декаметоксину разом із фторхінолонами, зокрема левофлоксацином. Обстежено 120 пацієнтів, серед яких виявлено колонізацію слизової оболонки ока умовно-патогенними мікроорганізмами в 55 % випадків. Зі слизової оболонки ока обстежених виділено, ідентифіковано, досліджено 67 клінічних штамів мікроорганізмів.

В структурі мікробіоти, виділеної з періокулярної ділянки, встановлено переважання грампозитивних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* (39,2 %), *Staphylococcus epidermidis* (9,0 %), *Staphylococcus saprophiticus* (7,2 %). В окремих випадках виділяли грамнегативні бактерії *Proteus vulgaris* (0,8 %).

Проведені дослідження протимікробної чутливості до антибактеріальних препаратів та антисептиків клінічних та музейних штамів стафілококів – збудників інфекційно-запальних ускладнень в офтальмохірургії, за результатами якого отримано дані щодо стрімкого розвитку антибіотикорезистентності серед клінічних штамів умовно-патогенної мікрофлори. У клінічних ізолятів грампозитивних бактерій встановлено варіабельну стійкість до антибіотиків: бета-лактамів (14 – 31 %), аміноглікозидів (12 – 22 %), фторхінолонів (4 – 45 %), цефалоспоринів (2 – 16 %). Стафілококи володіли найвищою чутливістю до левофлоксацину (65 %), моксіфлоксацину (90 %), тобраміцину (78 %) та гентаміцину (71 %).

Доведено високу протимікробну активність антисептичних препаратів на основі катіонної поверхнево-активної сполуки декаметоксину (ДКМ), офтальмодеку, декасану, окомістину щодо умовно-патогенних бактерій та поповнено новими даними уявлення щодо чутливості даних збудників інфекційно-запальних ускладнень в офтальмохірургії.

Встановлено, що ДКМ має найменші значення мінімальної бактеріостатичної (МБсК) ($0,72 \pm 0,09$ мкг/мл) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) ($3,19 \pm 0,40$ мкг/мл) серед всіх досліджених протимікробних засобів. Дослідження показало, що МБсК та МБцК інших антисептиків та антибіотиків суттєво перевищують відповідні концентрації ДКМ (від в 3,5 до 102,7 раз; $p < 0,05$).

Доведено, що присутність суббактеріостатичних значень ($1/4$ МБсК) ДКМ забезпечувало зростання чутливості до фторхінолонів резистентних і помірнорезистентних штамів *S. aureus*. Так, МБсК ципрофлоксацину в присутності ДКМ зменшилась майже в 4 рази, норфлоксацину – в 5,5 рази, офлоксацину – в 6,8 рази, левофлоксацину – в 14,9 рази, моксіфлоксацину в 7,1 рази. Середнє значення МБцК пріоритетного фторхінолону левофлоксацину знизилось в 6,9 рази в присутності ДКМ. Дослідженням доведено середнє коливання кратності підвищення чутливості стійких штамів *S. aureus* до фторхінолонів у діапазоні 5,7 – 9,2 рази, що обґрунтовує

доцільність комбінованого використання даних хіміотерапевтичних препаратів та антисептиків в клінічних умовах.

Стафілококи демонструють повільний темп формування резистентності до антисептиків з групи катіонних поверхнево-активних сполук. В результаті дослідження доведено появу стійкості бактерій після 30 пасажів культивування в середовищі з ДКМ, однак в концентраціях, нижчих за вміст препарату в лікарських формах. Встановлено середній темп розвитку резистентності до антисептика окомістину. Вже після 20 пасажів виявлено ріст бактерій в середовищі із концентрацією засобу в готовій лікарській формі. За результатами дослідження формування стійкості стафілококів до левофлораксацину доведено стрімкий ріст згубних концентрацій в арифметичній прогресії після 10 пасажів. Після 10 пасажів ефективна концентрація левофлораксацину перевищувала концентрацію готової лікарської форми препарату (5000 мкг/мл).

Результатами експериментального дослідження доведено відсутність токсичного впливу антисептика офтальмодек на тканини ока і паренхіматозні органи тварин при місцевому застосуванні тривалістю 10 діб. У лабораторних тварин при застосуванні тільки левофлораксацину виявлено гістологічно проліферацію епітелію (10 – 11 шарів) проти 3 – 5 шарів в контрольній групі, набряк епітелію і власної речовини, порушення стратифікації шарів, розшарування волокон, значну дегенерацію і відшарування внутрішнього ендотеліального шару.

Аналіз морфологічних змін дистрофічного характеру паренхіматозних органів показав наявність незначного токсичного впливу фторхінолону левофлораксацину при тривалому застосуванні очних крапель (4 рази на добу протягом 10 діб). Доведено, що комбіноване застосування ДКМ із левофлораксацином мало подібний вплив на організм, спричиняючи більш виражені дистрофічні та компенсаторно-приспосувальні зміни в тканинах паренхіматозних органів на світло-оптичному рівні в порівнянні з тваринами, які отримували офтальмодек та фізіологічний розчин.

В клінічному дослідженні встановлено, що у половини пацієнтів ознаки місцевого запального процесу ока після операції зумовлені присутністю стафілококів. Комбіноване застосування левофлораксацину з ДКМ-вмісним антисептиком офтальмодеком шляхом чотирикратних інстиляцій кожні 15 – 20 хв періопераційно сприяло швидкому регресу клінічних ознак запалення і скороченню терміну лікування.

Вперше доведено здатність ДКМ зменшувати негативний метаболічний вплив на якісний склад сльози. Результатами досліджень нативної кристалографії слізної рідини показано мінімальний вплив офтальмодеку на противагу від наявних змін структури сльози під впливом левофлораксацину. Комбіноване застосування антисептика ДКМ з фторхінолоном забезпечувало нормалізацію якісних параметрів слізної рідини: збільшення частки чіткого розподілу на центр і периферію до 52,5 %, зростання кількості великих кристалів солей до 45,0 %, збільшення вдвічі (в порівнянні з ізольованим використанням левофлораксацину) типових фігур із 1-3 топічним діленням до 60,6 %.

Таким чином, комбіноване використання ДКМ та фторхінолонів забезпечує ефективне знищення умовно-патогенної мікробіоти в періокулярній ділянці, сприяючи швидкому припиненню явищ запального процесу, зменшенню кератотоксичного та метаболічного впливу ізольованого застосування антимікробних хіміотерапевтичних фторхінолонових засобів, без збільшення концентрації, кратності введення останніх, необхідності застосування додаткових протимікробних засобів, що обґрунтовує доцільність їх застосування у комплексі періопераційних профілактичних антимікробних заходів та лікуванні хворих з післяопераційними інфекційними ускладненнями в офтальмології.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, антисептики, декаметоксин, декасан, офтальмодек, офтальмологія, офтальмохірургія, інфекційні ускладнення, фторхінолони.

SUMMARY

Pavliuk S. V. Microbiological substantiation of expediency of combined use of decamethoxine and fluoroquinolones for prevention of postoperative infectious complications in ophthalmology. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020.

The dissertation is devoted to the microbiological substantiation of approaches to increase the effectiveness of prevention and treatment of infectious complications after ophthalmic surgery by means the combined use of modern antiseptic drugs based on decamethoxine (DCM) and fluoroquinolones.

The structure of the eye microbiota, competent in causing infectious and inflammatory complications after surgery on the visual organ was studied. New data about biological properties of opportunistic pathogens, which colonize the area of surgery on the eye were received; for the first time, there was substantiated the expediency of combined use of a modern antiseptic drug based on decamethoxine with fluoroquinolones, in particular levofloxacin. There were examined 120 patients, among who 55 % of incidence of eye mucosa colonization by opportunistic pathogens was detected. There were isolated 67 clinical strains of microorganisms from the mucous membrane of the patients’ eyes, which were identified and studied.

The predominance of Gram-positive microorganisms *Staphylococcus aureus* (39.2%) was found in the structure of the microbiota isolated from the periocular area. *Staphylococcus epidermidis* (9.0 %), *Staphylococcus saprophiticus* (7.2 %) and in some cases, Gram-negative bacteria *Proteus vulgaris* (0.8%) were isolated.

Research of antimicrobial susceptibility to antibacterial drugs and antiseptics of clinical and reference strains of staphylococci, the causative agents of infectious

and inflammatory complications of ophthalmic surgery was conducted. The results of which demonstrated the data of rapid development of antibiotic resistance among clinical strains of opportunistic pathogens. Variable resistance in clinical strains of Gram-positive bacteria to antibiotics was established: beta-lactams (14 - 31%), aminoglycosides (12 - 22%), fluoroquinolones (4 - 45%), cephalosporins (2 - 16%). *Staphylococci* had the highest sensitivity to levofloxacin (65%), moxifloxacin (90%), tobramycin (78%) and gentamicin (71%).

High antimicrobial activity of antiseptic drugs based on cationic surfactants decamethoxine (DCM), ophthalmodec, decasan and ocomistin against opportunistic bacteria was proved and new data on the susceptibility of pathogens of ophthalmic infectious and inflammatory complications have been supplemented.

DCM was found to have the lowest values of minimum bacteriostatic (MBsC) ($0.72 \pm 0.09 \mu\text{g} / \text{ml}$) and minimum bactericidal concentrations (MBcC) ($3.19 \pm 0.40 \mu\text{g} / \text{ml}$) among all studied antimicrobials. The study showed that MBsC and MBcC of other antiseptics and antibiotics significantly exceed the corresponding concentrations of DCM (from 3.5 to 102.7 times; $p < 0.05$).

The presence of subbacteriostatic values ($1/4$ MBsC) of DCM induced higher sensitivity of resistant and moderately resistant strains of *S. aureus* to fluoroquinolones has been proved. Thus, the MBsC of ciprofloxacin in the presence of DCM decreased almost 4 times, norfloxacin – 5.5 times, ofloxacin – 6.8 times, levofloxacin – 14.9 times, moxifloxacin 7.1 times. The MBcC of the priority fluoroquinolone levofloxacin decreased 6.9 times in the presence of DCM. The study proved the average fluctuation of the multiplicity of increase of sensitivity of resistant strains of *S. aureus* to fluoroquinolones in the range of 5.7 – 9.2 times, which proves the feasibility of combined use of these chemotherapeutic drugs and antiseptics in clinical practice.

Staphylococcus shows a slow rate of formation of resistance to antiseptics from the group of cationic surfactants. The study proved the emergence of bacterial resistance after 30 passages of staphylococci in a medium with DCM, but in concentrations below their original nominal values. The moderate rise of resistance

to the antiseptic ocomistin was established. After 20 passages, the growth of bacteria in the medium with the concentration of the drug in the finished dosage form was detected. According to the results of the study of resistance of staphylococci to levofloxacin was proved to grow rapidly in arithmetic progression after 10 passages. After 10 passages, the effective concentration of levofloxacin exceeded the concentration of the finished drug (5000 µg / ml).

The results of the experimental study proved the absence of toxic effects of the antiseptic ophthalmodec on the tissues of the eye and parenchymal organs of animals when applied topically for 10 days. In laboratory animals treated with levofloxacin only was revealed histological proliferation of the epithelium (10 - 11 layers) in comparison with 3 - 5 layers in the control group, edema of the epithelium and its own substance, impaired eye layer stratification, fiber stratification, significant degeneration and detachment of the inner endothelial layer.

Analysis of morphological changes in animals' parenchymal organs showed the presence of a slight toxic of fluoroquinolone levofloxacin after long-term use of eye drops (4 times a day for 10 days). It was proved that the combined use of DCM with levofloxacin had a similar effect on the body, causing more pronounced dystrophic and compensatory-adaptive changes in the tissues of parenchymal organs microscopically compared with animals treated with ophthalmodec and saline.

In the clinical research there was found that in half of the patients the signs of local inflammatory process in the eye after surgery were associated with the presence of staphylococci. Combined use of levofloxacin with DCM-containing antiseptic ophthalmodec by four instillations every 15 – 20 minutes perioperatively contributed to rapid regression of clinical signs of inflammation and duration of treatment.

For the first time, the ability of DCM to reduce the negative metabolic effect on the qualitative assay of tears has been proven. The results of native crystallography of tears showed a minimal effect of ophthalmodec in contrast to the existing changes in the structure of the tear under the influence of levofloxacin. The combined use of DCM antiseptic with fluoroquinolone provided normalization of qualitative parameters of lacrimal fluid: increasing the proportion of clear

distribution to the center and periphery to 52.5 %, increasing the number of large salt crystals to 45.0 %, doubling (compared with isolated use of levofloxacin) typical figures with 1-3 topical division to 60.6 %.

As follows, the combined use of DCM and fluoroquinolones provides effective destruction of opportunistic microbiota in the periocular area, contributing to the rapid cessation of inflammation, reducing keratotoxic and metabolic effects of separated use of antimicrobial chemotherapeutic fluoroquinolones, without increasing the use of additional concentrations. It means that substantiates the feasibility of their use in a set of perioperative prophylactic antimicrobial measures and treatment of patients with postoperative infectious complications in ophthalmology.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, antiseptics, decamethoxine, decasan, ophthalmodec, ophthalmology, ophthalmic surgery, infectious complications, fluoroquinolones.

ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ

1. Павлюк С. В. Наш досвід застосування мікрошунта Ex-Press при хірургічному лікуванні глаукоми / С. В. Павлюк, І. В. Будзінська, Г. Г. Назарчук // Міжнародний науково-практичний журнал «Офтальмологія». – 2016. – № 3 (05). – С. 95-100. *(Автор провела аналіз клінічного дослідження, підготувала матеріали до друку).*
2. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, А. В. Кулик, С. В. Павлюк, Д. В. Палій // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62. *(Дисертант особисто провела дослідження протимікробної активності антибіотиків, декаметоксину, фторхінолонів).*
3. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 417-421. *(Здобувачем особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, проведено бактеріологічні дослідження).*
4. Павлюк С. В. Випадок успішного застосування антимікробного лікування важкого каналікуліту / С. В. Павлюк // Офтальмологіческий журнал. Научно-практический журнал для офтальмологов. – 2018. – № 5 (484). – С. 75-76. *(Автор описала випадок використання антисептика декаметоксина в комбінації з антибіотиками, підготувала до публікації).*
5. Обґрунтування застосування антисептичних препаратів в системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури) / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, К. В. Агафонов, А. О. Дудар // Буковинський медичний вісник. Український науково-практичний журнал. – 2018. – Т. 22, № 4 (88). – С. 138-146. *(Дисертант провела пошук літератури,*

проаналізувала стан проблеми профілактики гнійно-запальних ускладнень в офтальмохірургії, підготувала матеріали до друку).

6. Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник проблем біології та медицини. Український науково-практичний журнал. – 2019. – Вип. 1, Т. 1 (148). – С. 282-286. *(Автор вивчила вплив антимікробних крапель на тканини ока та паренхіматозних органів тварин, підготувала матеріали до друку).*

7. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten / H. K. Palii, A. O. Dudar, S. V. Pavliuk, O. A. Nazarchuk, D. V. Palii, A. V. Kulyk // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 94-102. *(Дисертант особисто вивчила, проаналізувала формування резистентності до антисептиків на основі декаметоксину).*

8. Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S. aureus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, Г. Г. Назарчук, В. М. Мруг, А. О. Дудар, Л. К. Сорокоумова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 80-83. *(Здобувач дослідила комбінований вплив протимікробних засобів на клінічні штами S. aureus, провела аналіз експериментальних даних).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

9. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / В. Г. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : наук.-практ. конф., присвячена щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», 12-13 жовт. 2016 р. : матеріали конф. – Київ, 2016. – С. 89-90. *(Дисертант дослідила літературні дані щодо визначення напрямку у вивченні протимікробної активності сучасних лікарських препаратів).*

10. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – С. 200-201 (*Дисертант провела дослідження протимікробної активності комбінованого впливу антисептиків і фторхінолонів на збудників періокулярної ділянки, готувала матеріали до друку тез*).

11. 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 : І Міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Харків : НФУ, 2017. – С. 106-107. (*Дисертант провела дослідження протимікробної активності комбінованого впливу антисептиків і фторхінолонів*).

12. Архипюк Ю. О. Вивчення біологічних властивостей та розповсюдження *Helicobacter pylori* / Ю. О. Архипюк, С. В. Павлюк // Перший крок в науку – 2017 : XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 26-28 квіт. 2017 р. : матеріали конф. – Вінниця : ФОП Корзун Д. Ю., 2017. – С. 9-10. (*Автор виконала мікробіологічні дослідження біологічних властивостей умовно-патогенного мікроорганізму*).

13. Pavlyuk S. Experience of Ex-Press filter implantation in surgical glaucoma treatment / S. Pavlyuk, I. Budzinska, G. Nazarchuk // Abstract E-book : Congress of European society of Ophthalmology (SOE), 10-13 June, 2017 : materials of the congress. – Barcelona, Spain, 2017. – P. 95-96. (*Здобувач провела клінічне дослідження та аналіз результатів за темою роботи*).

14. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, А. В. Кулик // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного Університету, 16-17 листоп.

2017р. : тези доп. – Суми : СДУ, 2017. – С. 14. *(Здобувач особисто провела забір матеріалу для дослідження, виділила клінічні штами S. aureus).*

15. Павлюк С. В. Вивчення властивостей сучасних антисептиків та антибіотиків / С. В. Павлюк // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 52-53. *(Дисертант особисто вивчила протимікробні властивості антисептиків і антибіотиків, провела аналіз, підготувала тези до друку).*

16. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 130-132. *(Автор дослідила формування резистентності до протимікробних препаратів).*

17. Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE : наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Щупика МОЗ України), 19-21 квітня 2018 р. : матеріали конф. – Київ, 2018. – С. 86-88. *(Здобувач провела пошук та аналіз літературних джерел за темою наукової роботи).*

18. Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2018 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. – С. 130-131. *(Здобувач виділила клінічні штами S. aureus, вивчила їх чутливість до антимікробних засобів).*

19. Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій,

А. О. Дудар, А. В. Кулик // I Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р. : матеріали конф. – Харків, 2019 // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – Додаток № 1 – С. 87-88. *(Автор вивчила формування в мікроорганізмів резистентності до декаметоксину та мірамістину).*

20. Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів / С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. : матеріали конф. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. – С. 131-132. *(Дисертант вивчила вплив антимікробних крапель на тканини рогівки і паренхіматозних органів тварин, підготувала матеріали до друку).*

21. Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином / Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології : всеукр. наук.-практ. конф., присвячена 90-річчю акад. А. Я. Циганенко, 24-26 черв. 2019 р. : матеріали конф. – Харків : ХНМУ, 2019. – С. 77-79. *(Здобувач виділила клінічні штами *S. aureus*, вивчила їх чутливість до антисептика на основі декаметоксину, проаналізувала протимікробні властивості антисептичного засобу).*

22. Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та фторхінолонів на мікроорганізми роду *Staphylococcus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Г. Д. Сукманська, А. В. Кулик // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського : наук.-практ. конф., 12 лют., 2020 р. : матеріали конф. – Харків : ФОП Бровін О. В., 2020. – С. 65-66. *(Здобувач провела дослідження протимікробної дії фторхінолонів, декаметоксину та їх комбінації, провела аналіз даних і підготувала тези до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ	10
ЗМІСТ	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	47
2.1. Мікробіологічна характеристика властивостей мікробіоти слизової оболонки ока та поверхні періорбітальної ділянки	47
2.2. Фізико-хімічні, медичні властивості досліджуваних антимікробних засобів	52
2.3. Методика вивчення протимікробних властивостей препаратів	65
2.4. Методика вивчення протимікробної активності фторхінолонів в присутності декаметоксину щодо клінічних штамів.	66
2.5. Методика визначення формування стійкості штамів мікроорганізмів до протимікробних засобів.	67
2.6. Дослідження якісних параметрів слізної рідини (кристалографія) після впливу декаметоксина і левофлоксацина.	69
2.7. Методика вивчення впливу антимікробних лікарських препаратів на організм тварин	69
2.8. Методи лабораторного дослідження	72
2.9. Методи клінічного дослідження.	73
2.10. Методика математико-статистичного аналізу результатів дослідження	77
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУЧАСНИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЩОДО ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОФТАЛЬМОХІРУРГІЇ	79

	16
3.1. Визначення чутливості клінічних штамів стафілокока до антимікробних засобів	80
3.2. Протимікробна активність антисептиків та фторхінолонів	82
3.3. Визначення протимікробної активності фторхінолонів в присутності декаметоксину	87
3.4. Дослідження формування резистентності в штамів <i>S. aureus</i> до очних крапель на основі антисептиків, антибіотиків та фторхінолонів	91
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕКАМЕТОКСИНУ, ФТОРХІНОЛОНІВ НА ОКО ТА ОРГАНІЗМ ТВАРИН	99
4.1. Морфологічна, гістологічна характеристика впливу антисептичного засобу декаметоксину, фторхінолонів на тканини ока при їх періопераційному місцевому застосуванні	100
4.2. Морфологічна, характеристика паренхіматозних органів кролів в умовах місцевого застосування антисептичних та фторхінолонових антибактеріальних препаратів	105
РОЗДІЛ 5. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОФТАЛЬМОХІРУРГІЇ	123
5.1. Клінічна оцінка інфекційно-запальної реакції у хворих після офтальмохірургічних втручань	125
5.2. Результати загально-лабораторного обстеження пацієнтів до та після хірургічних втручань на оці	128
5.3. Мікробіологічна характеристика ефективності місцевого періопераційного застосування декаметоксину, левофлорксацину та їх комбінації в хворих з хірургічною патологією очей	129
5.4. Дослідження якісних параметрів слізної рідини (кристалографія) після впливу декаметоксину і левофлорксацину	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	148
ВИСНОВКИ	159

	17
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	164
ДОДАТКИ	196
ДОДАТОК А	196
ДОДАТОК Б	200
ДОДАТОК В	202
ДОДАТОК Г	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АТСС – American taxonomic culture collection
- БХ – бензалконію хлорид
- ВНМУ – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГОБ – гематофтальмічний бар'єр
- ГС – горостен
- ДДМ – диско-дифузійний метод
- ДКМ – декаметоксин
- ДС – декасан
- ЛВ – левоміцетин
- ЛФ – левофлоксацин
- МБсК (МФсК) – мінімальна бактеріостатична (фунгістатична) концентрація
- МБцК (МФцК) – мінімальна бактерицидна (фунгіцидна)концентрація
- МР – мірамістин
- МОЗ – міністерство охорони здоров'я
- МПА – м'ясопептонний агар
- МПБ – м'ясопептонний бульон
- МФ – моксіфлоксацин
- М – середнє вибірки
- m – стандартне відхилення середнього результату
- НАМНУ – Національна академія медичних наук України
- НФ – норфлоксацин
- ОК – окодек
- ОФ – офлоксацин
- П – помірно чутливий штам до антибіотиків
- Р – резистентний до антибіотиків штам бактерій
- СубБсК – суббактеріостатична концентрація
- Ч – чутливий до антибіотиків штам бактерій

ЧАС – четвертинні амонієві сполуки

t–критерій Стьюдента

p – довірна вірогідність

«+» – наявність ознаки

«-» – відсутність ознаки

«+/-» – ознака варіабельна

ФХ – фторхінолони

ХГ – хлоргексидин

ХТЗ – хіміотерапевтичний засіб.

ВСТУП

Актуальність теми. Надмірне і необґрунтоване вживання антибіотиків спричиняє глобальні проблеми, найважливішою з яких сьогодні є проблема мікробної антибіотикорезистентності та її подолання [1-4]. Антибіотикорезистентність призводить до збільшення термінів лікування, зростання смертності і втрати працездатності. Зокрема, в офтальмології, випадок інфекційного ускладнення після хірургічного втручання на оці – енд офтальміт може призводити до сліпоти і втрати ока [5-7].

В етіології інфекційних ускладнень після офтальмологічних операцій домінують умовно-патогенні мікроорганізми. Мікробіота кон'юнктивальної порожнини має здатність до формування множинної антибіотикорезистентності. В 22,0 % у її складі виявляються асоціації різних мікроорганізмів. В третині випадків мікробного збудника не вдається виявити через низьке мікробне навантаження, спонтанне очищення внаслідок запального процесу і застосування антибіотиків [8].

Аналіз етіологічної структури післяопераційних інфекційних ускладнень показав, що їх причиною в більшості випадків є умовнопатогенні збудники, які можуть спричиняти нозокоміальні гнійно-запальні інфекції (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacterspp. ma S. faecalis*). Розвиток енд офтальміту спостерігали після проникаючих поранень внаслідок травм ока (5 – 50 %) та після хірургічних втручань (0,02 – 0,5 %) [9 - 11].

Лікування інфекційних післяоперативних ускладнень органа зору має деякі особливості. Наявність гематофтальмічного бар'єру унеможливорює проникнення антибіотиків при системному введенні. Переважна більшість мікрохірургічних внутрішньоочних операцій є плановими, націленими на покращення або стабілізацію зорових функцій. Профілактику інфекційних ускладнень проводять на догоспітальному етапі, інтраопераційно та після

хірургічного втручання, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я, уніфікованим клінічним протоколом та рекомендаціями європейського товариства катарактальних та рефракційних хірургів [12-13].

Високі вимоги до місцевих засобів профілактики і лікування інфекційних післяопераційних ускладнень ока (високоєфективна доза в малому об'ємі, швидка дія, стійкість до вимивання сльозою, відсутність руйнівного впливу на рогівку, кон'юнктиву) значно обмежують вибір антимікробних препаратів. Для профілактики післяопераційних ускладнень застосовують антисептики та хіміотерапевтичні антимікробні засоби (ХТЗ). Згідно міжнародних рекомендацій в сучасних умовах перевагу надають саме фторхінолонам (ФХ) [6-15].

В офтальмології ФХ отримали широке застосування серед антибактеріальних препаратів для місцевого введення, які відповідають вимогам раціональної терапії, мають широкий спектр антибактеріальної активності. Молекули даних речовин мають ліпофільні та гідрофільні властивості та вільно накопичуються в кон'юнктиві, проникають у рідину передньої камери та створюють згубно діючі концентрації щодо мікроорганізмів [6-14]. Згідно даних наукової літератури відомо, що мікроорганізми повільно формують стійкість до фторхінолонів, реалізуючи її через складні механізми. Хінолони вважають препаратами до яких патогенна мікрофлора має найменший рівень резистентності. [15- 17].

Із загальноновизнаних антисептичних засобів добре відомі препарати на основі повідон йоду, мірамістину (окомістин), хлоргексидину, декаметоксину (ДКМ) (декасан; офтальмодек). Завдяки високим антимікробним властивостям ДКМ широко використовують в медичній практиці (хірургія, дерматологія, гінекологія, стоматологія, отоларингологія) [18-30].

Описано ефективну антимікробну дію ДКМ у складі очних крапель офтальмодек. На відміну від ДКМ антибіотики діють на клітини мікроорганізмів селективно, що створює можливості для формування стійкості внаслідок зміни метаболічних процесів. Антисептичний лікарський

препарат офтальмодек не володіє подразнюючою дією, про що свідчать дані морфологічного дослідження кон'юнктиви ока та слізних залоз. Препарат не викликає розвитку дистрофічних і запальних змін в тканинах, про що свідчить гістологічна структура паренхіматозно-стромальних елементів вивчених об'єктів. Відсутні морфологічні зміни в райдужці і судинах кон'юнктиви ока свідчать про відсутній вплив офтальмодеку на структуру мікроциркуляторного русла та реологічні властивості крові.

Як показали проведені дослідження антисептичний лікарський препарат офтальмодек не всмоктується в кров'яне русло, що доведено даними морфологічного дослідження паренхіматозних органів. В умовах зростання рівня антибіотикорезистентності мікроорганізмів, значних труднощів та економічних перешкод в розробці принципово нових антибактеріальних препаратів, існує необхідність вдосконалення профілактики післяопераційних ускладнень в офтальмології за допомогою ефективних, безпечних антимікробних препаратів різного механізму дії та їх комбінацій. Перспективними вважають вважають антисептик ДКМ і ФХ [31-32].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно планових науково-дослідних програм кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету МОЗ України «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] та його лікарських форм» (№ державної реєстрації 0115U006000, 2016-2020 рр.). Тема і план дисертації затверджено вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 17.11.2016 р.).

Мета – підвищити ефективність профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології шляхом мікробіологічного обґрунтування комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів.

Завдання дослідження:

1. Провести мікробіологічне дослідження вмісту періокулярної ділянки та кон'юнктивальної порожнини очей пацієнтів перед офтальмохірургічними втручаннями.

2. Вивчити властивості штамів мікроорганізмів, виділених з вмісту кон'юнктивальної порожнини; визначити їх чутливість до антибіотиків.

3. Провести дослідження протимікробних властивостей декаметоксину та препаратів фторхінолонового ряду II-IV поколінь на музейних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів.

4. Провести порівняльний аналіз протимікробної дії та резистентності мікроорганізмів до препаратів фторхінолонового ряду II-IV поколінь та декаметоксину.

5. Провести дослідження впливу топічного застосування декаметоксину та фторхінолонів II-IV поколінь на організм тварин.

6. Встановити клінічну ефективність комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів.

Об'єкт дослідження: післяопераційні інфекційні ускладнення, особливості мікробіоти ока, вплив на мікроорганізми протимікробних засобів.

Предмет дослідження: біологічні властивості провідних збудників інфекційних ускладнень в хворих з хірургічною патологією ока, протимікробні властивості лікарських препаратів декаметоксину, фторхінолонів, їх вплив на клінічні штами мікроорганізмів, тканини ока та внутрішніх органів.

Методи дослідження:

- мікробіологічні (вивчення біологічних властивостей штамів мікроорганізмів з вмісту кон'юнктивальної порожнини пацієнтів; вивчення протимікробних властивостей декаметоксину та ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину, моксіфлоксацину;

- вивчення біохімічних показників запального процесу (кількісний показник С-реактивного білка крові, ШОЕ, кількість лейкоцитів, вміст імуноглобулінів крові у пацієнтів до та після операції);

- морфолого-гістологічні (дослідження впливу антимікробних засобів на морфологію та гістологічну структуру ока та внутрішніх органів експериментальних тварин);
- кристалографія слізної рідини;
- вивчення клінічних ознак запалення до та після хірургічного лікування у хворих із захворюванням очей;
- інформаційно-аналітичні;
- математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. В результаті мікробіологічного дослідження поповнено новими даними сучасні уявлення про мікрофлору періокулярної ділянки та встановлено потенційну роль умовно-патогенних мікроорганізмів роду *Staphylococcus* в спричиненні післяопераційних ускладнень (до 55 %). Наведено нові дані щодо чутливості до антибіотиків та антисептиків клінічних ізолятів *Staphylococcus spp.* даного біотопу. В роботі встановлено нові дані щодо протимікробних властивостей очних крапель на основі антисептиків декаметоксину, мірамістину та фторхінолонових ХТЗ щодо клінічних штамів умовно-патогенних бактерій, виділених з вмісту кон'юнктивальної порожнини та періокулярної ділянки пацієнтів.

Було встановлено, що у клінічних штамів *S. aureus*, виділених від пацієнтів з поверхні кон'юнктиви та періокулярної ділянки, швидкість формування стійкості до ХТЗ перевищувала швидкість зростання стійкості до ДКМ (до ципрофлоксацину – в 4,8 разів, гентаміцину – в 8,9 разів, офлоксацину – в 10,3 разів, норфлоксацину – в 14,1 разів, моксіфлоксацину – в 16,6 разів, левофлоксацину – у 36 разів, хлорамфеніколу – в 102,7 разів). Вперше показано переваги повільного формування стійкості даного виду збудника до ДКМ в порівнянні з антисептиком окомістином. Вперше доведено *in vitro* підвищення ефективності ФХ при комбінованому застосуванні з суббактеріостатичними концентраціями ДКМ щодо стафілококів даного біотопу (в 5,7 – 9,2 разів).

Одержано нові дані про вплив декаметоксину та фторхінолонів на морфологічну структуру ока та паренхіматозних органів тварин в експерименті, що характеризувалися появою дистрофічних змін в тканинах рогівки при застосуванні левофлоксацину за рахунок посилення проліферації епітелію (в 2-3 рази). Вперше вивчено вплив комбінованої дії антисептика ДКМ і ФХ у пацієнтів з хірургічною патологією очей та статистично доведено достовірну ефективність препаратів щодо мікробної ерадикації в ділянці хірургічного втручання (до $25 \pm 10,5$ КУО/мл; $p < 0,05$).

Вперше клінічно досліджено місцевий вплив ДКМ на якісний склад слізної рідини та з'ясовано достовірні відмінності кристалограм при застосуванні левофлосацину і ДКМ, доведено переваги лікувальної дії офтальмодеку в порівнянні з левофлоксацином, що характеризувались відсутністю виражених ознак порушення рівноваги між компонентами сльози.

Практичне значення одержаних результатів. Результати мікробіологічних, лабораторних та клінічних офтальмологічних досліджень є науковим обґрунтуванням комбінованого застосування ДКМ та ФХ для комплексної профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у офтальмологічних хворих, що розширює можливості протидії збудникам в умовах зростаючого розповсюдження антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Одержані результати доповнюють новими даними аналітичну номативну документацію на виготовлення лікарських антисептичних засобів на основі ДКМ:

- лікарський антисептичний препарат *декаметоксин* зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України (реєстраційні посвідчення № UA/12128/01/01 від 29.03.2017 р., з терміном дії безстроково, виробляється фармацевтичним підприємством ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна);
- лікарський антисептичний препарат *декасан* перереєстровано в Україні безстроково, внесено до державного реєстру лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р.) з необмеженим терміном дії посвідчення на

території України (наказ МОЗ України № 1391). Декасан виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна);

- лікарський антисептичний препарат *окодек* (антисептичний розчин) зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/14450/01/01 від 25.06.2015. Наказ МОЗ України № 382 від 25.06.2015) з терміном дії посвідчення 25.06.2015 – 25.06.2020 рр. (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна);

- лікарський антисептичний препарат *офтальмодек* (антисептичний розчин) зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/10150/01/01). Термін дії посвідчення необмежений, з 09.06.2017 р. Препарат офтальмодек виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна.

Результати досліджень впроваджено в навчальні програми кафедр мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб «Ужгородського національного університету МОН України»; кафедр мікробіології, вірусології та імунології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»; в науково-дослідну роботу ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечнікова НАМН України» та хірургічну роботу КНП Вінницького обласного клінічного госпіталю ветеранів війни Вінницької обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автор самостійно обрала напрям дослідження, провела інформаційно-патентний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації. З участю наукового керівника визначено мету, сформульовано завдання досліджень. Здобувачем самостійно обрано та опановано методики

дослідження, виконано мікробіологічні, експериментальні, клінічні дослідження. Дисертант самостійно вивчила антимікробну активність ДКМ та препаратів фторхінолонового ряду II-IV поколінь щодо музейних та клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих перед хірургічними втручаннями на органі зору. Здобувач вивчила вплив ДКМ та ФХ на організм тварин. Автором самостійно проведено порівняльний аналіз одержаних 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, в переліку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист, присвяченої пам'яті академіка Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України (Київ, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, ТДМУ, 2017; 2018; 2019); Першій міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів (Харків, 2017); XIV міжнародній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» ВНМУ ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 2017); Congress of European society of Ophthalmology (Барселона, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (Київ, 2018); «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016, 2018); Першому національному

форумі імунологів, мікробіологів, паразитологів (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології, присвяченої 90-річчю академіка А. Я. Циганенка (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 22 наукові роботи, з них – 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, в тому числі у науковому фаховому журналі країн ЄС– 1, яка включена до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus, 14 у збірниках форумів, міжнародних науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 141 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 15 таблицями, 55 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 276 джерел (242 кирилицею, 34 латиною).

РОЗДІЛ 1

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Шляхом багаторічних спостережень вченими вивчено і доведено необхідність використання антисептиків. Завдяки працям Земмельвейса, Лістера, Пирогова та їх учнів антисептики були впроваджені в медицину. Нова епоха в хірургії розпочалася на початку ХХ століття з введенням в клінічну практику асептики та антисептики. На початку ХХІ століття відмічено підвищення частоти і поширеності хронічних, ендогенних, внутрішньолікарняних, опортуністичних інфекцій з локальними проявами, що науковці пов'язують з еволюцією умовно-патогенних мікроорганізмів [36 – 39].

Ще М. І. Пирогов використовував йодну настоянку для лікування ран (1865 р.). Згодом використання спиртової настоянки йоду як антисептика під час операції дозволило скоротити частоту летальних випадків до 20 %. Хірурги *Maumenee* та *Michler* відмітили бактерицидну дію препаратів йоду на мікрофлору кон'юнктиви при обробці періокулярної ділянки (1951 р.). В роботах *Chase* і *Ellis* було опубліковано ефективність повідон-йоду, як антисептика вибору в офтальмохірургії. Повідон-йод, який широко застосовують в Європі, США, Японії, рекомендований для профілактики ендофтальміту європейською асоціацією катарактальних і рефракційних хірургів [40 – 43].

В офтальмохірургії антимікробні засоби призначають місцево за три доби до хірургічного втручання. Інтраопераційно проводять зрошення та промивання антисептичними засобами навколоочної ділянки, закапування антимікробних крапель на поверхню ока, внутрішньокамерне введення антимікробних препаратів. Розчини протимікробних препаратів використовують для інтраопераційної іригації ока. Часто вводять

антибактеріальний препарат під кон'юнктиву наприкінці операції та призначають антимікробні засоби протягом першого тижня після операції [6 – 14].

Антисептики в офтальмології застосовують досить широко як самостійні препарати для місцевого введення у вигляді очних крапель (окодек, офтальмодек, окомістин, циделон) для лікування запальних процесів переднього відділу ока; як засоби профілактики інфекційних ускладнень в офтальмохірургії (повідон-йод, хлоргексидин, мірамістин, декаметоксин); в якості консервантів очних крапель (бензалконію хлорид, борна кислота, поліквад, цетримід). Широке використання антисептиків забезпечують їх безсумнівні переваги: висока антимікробна активність, широкий спектр протимікробної дії, безпека для організму людини та економічна доступність [44 – 46].

При явищах йодизму, йодної непереносимості промивання кон'юнктивальної порожнини 0,05 % водним розчином хлоргексидину визнано задовільним методом передопераційної антисептичної обробки. Хлоргексидин, який з'явився у Великобританії в 1954 р. в якості антисептика для шкіри і ранових поверхонь, почали застосовувати в офтальмології, урології, гінекології та отоларингології з 1957 р.. Згодом, дослідженнями було доведено виражену подразнюючу дію, токсичний вплив даного препарату на слизову оболонку ока [47, 48].

Антисептики як засоби з мікробоцидними властивостями використовують для профілактичного знезараження шкіри рук медичного персоналу та операційного поля при хірургічних втручаннях, для інактивації мікроорганізмів, які можуть потрапити в рану та спричинити розвиток післяопераційних гнійно-запальних ускладнень. Перелік антисептичних препаратів, які можна використовувати місцево для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології невеликий. Відомі препарати повідон-йод, ХГ, МР, ДКМ. В офтальмології застосовують для обробки операційного поля 10 % повідон-йод. Для промивання

кон'юнктивальної порожнини використовують 1-5 % повідон-йоду (експозиція менше 3 хв), який готують *ex tempore* перед використанням з базового 10 % розчину. Препарати йоду і хлору викликають руйнацію білка за рахунок звільнення молекул галогенів, окислюють органічні сполуки, мають бактерицидну та дезодоруючу дію [49].

Повідон-йод блокує аміногрупи клітинних білків, має широкий спектр антимікробної дії. Активний щодо широкого спектру бактерій, грибів, вірусів, найпростіших. До складу повідон-йоду входить органічна речовина полівінілпіролідон, яка подібно до носія зв'язує молекули йоду і забезпечує тривалу дію, в порівнянні з розчином неорганічного йоду. При контакті зі шкірою і слизовими оболонками йод поступово і рівномірно вивільняється, проявляє бактерицидну дію на мікроорганізми. На місці застосування залишається тонкий забарвлений шар, який зберігається доти, поки не звільниться весь йод. Зміна насиченості коричневого забарвлення є індикатором ефективності повідон-йоду [50].

Препарат знищує більшість мікроорганізмів *in vitro* впродовж 1 хв. Середній час антимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми – 15-30 с; віруси – 15 с; гриби – 15-30 с; трихомонади – 30-60 с. Місцева подразнювальна дія і токсичність йоду спонукали до пошуків нових його сполук. Введення йоду в молекулу полімерної сполуки дозволило зменшити його токсичну дію та зберегти спектр протимікробної дії щодо грампозитивних бактерій (*Bacillus*, *Clostridium*, *Corinebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diphtheroids*, *Micrococcus spp.*, *Nocardia spp.*), грамнегативних бактерій (*Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Citrobacter spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Esherichia spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Herellea spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella*, *Gardnerella vaginalis*, *Treponema pallidum*), грибів (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Pityrosporon ovale*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Trichophyton*), вірусів (*Adenoviridae*, *Paramyxovirus*, *Rotavirus*, *Papoviridae*, *Coxsackie virus*, *Poliovirus*, *Rhinovirus*, *Herpesviridae*, *Rubivirus*, *Influenzavirus*), вірус

імунодефіциту людини), найпростіших (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*), спороутворюючих анаеробних мікроорганізмів [51, 52].

Повідон-йод (10 % розчин) використовують для лікування і профілактики ранових інфекцій в хірургії, травматології, комбустіології, стоматології; для лікування бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій шкіри; для обробки пролежнів, трофічних виразок, ушкоджень при діабетичній стопі; для дезінфекції шкіри і слизових для підготовки до різних хірургічних втручань, інвазивних досліджень (пункції, біопсії, ін'єкції і т.д.). Відомо, що повідон-йод протипоказаний при гіперчутливості до йоду; аденомі щитовидної залози; гіпертиреозі; герпетиформному дерматиті Дюринга; при хронічній нирковій недостатності; при вагітності; годуванні груддю; в дитячому віці (до 8 років). Несумісний з іншими дезінфікуючими та антисептичними засобами, особливо, якщо вони містять хлоргексидин, сульфадіазин, луги, ферменти, ртуть. Активність повідон-йоду знижується в кислому середовищі. Доведено зменшення протимікробної дії препарату в присутності крові та гною [52].

В літературі обмаль даних щодо кератотоксичності повідон-йоду та безпеки його використання при офтальмологічних втручаннях. Багато дослідників називають його препаратом вибору для профілактики інфекційних ускладнень в офтальмохірургії. Окремі вчені вважають застосування тільки одного повідон-йоду цілком достатнім для профілактики інфекцій при інтравітреальних ін'єкціях [53 - 55].

У випадках непереносимості препаратів йоду, алергічних реакціях, гіпертиреозі пропонують застосовувати 0,05 % водний розчин ХГ, який блокує аміногрупи клітинних білків, проникає у цитоплазму, осідає на внутрішньоклітинні мембрани бактеріальних клітин, перешкоджає споживання кисню, спричиняє зниження рівня АТФ і загибель клітин; руйнує ДНК і порушує синтез ДНК у мікроорганізмів. Цей препарат забезпечує тривалу виражену антимікробну дію, яка перешкоджає розмноженню мікроорганізмів. ХГ дозволено використовувати для стерилізації

інструментів, дезінфекції ран, опіків, промивання сечового міхура (0,02 %). ХГ може чинити як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію на грампозитивних і грамнегативних бактерій. Так, бактеріостатична дія проявляється при використанні 0,01 % водних і спиртових розчинів ХГ при температурі 22 °С та експозиції 1 хвилини. Недоліком застосування ХГ в офтальмології є його подразнююча дія на слизову оболонку. Кількість діючої речовини у 0,05 % водного розчину ХГ вважають недостатньою для антимікробного ефекту під час промивання очей [56, 57].

До антисептиків нового покоління відносять препарати четвертинно-амонієвих сполук (декаметоксин, мірамістин). ДКМ руйнує оболонки клітин, розрихляє мембрану, підвищує її проникність для велико-молекулярних речовин. Через те, що на мембранах мікроорганізмів зосереджується більшість ферментів, ДКМ впливає на властивість клітин, пригнічуючи ферментні системи. Гідрофобний радикал ДКМ сприяє максимальній взаємодії препарату із зовнішньою оболонкою мікроорганізмів. Катіонний радикал зменшує та нейтралізує заряд клітинної мембрани бактерій. ДКМ не діє на мембрани клітин людини, оскільки вони мають більшу довжину ланцюга ліпідних радикалів і не піддаються гідрофобній взаємодії [59].

Багаторічні наукові дослідження Г. К. Палія та його учнів показали широкий спектр дії ДКМ в наступних лікарських формах: окодек, офтальмодек, горостен, амосепт, декасан, палісепт, палісан, риносепт та інші, які не мають аналогів. Доведено протимікробну, противірусну та протигрибкову дію декаметоксину щодо патогенних, умовно-патогенних і резистентних форм мікроорганізмів. Водночас ДКМ має десенсибілізуючі та імуномодулюючі властивості. В наш час антисептики на основі декаметоксину випускають українські фармацевтичні підприємства [58, 59].

Описано ефективне використання декасану для профілактики гнійно-запальних ускладнень в абдомінальній хірургії, прискорення загоєння ран, при діабетичних ураженнях нижніх кінцівок. Доведено клінічну ефективність засобів ДКМ в боротьбі з резистентними до антибіотиків і фторхінолонів

мікроорганізмами [18-19]. Обґрунтовано ефективність комплексного лікування бактеріальних кон'юнктивітів та профілактики гонобленореї у новонароджених із застосуванням очних крапель з ДКМ [33].

В пошуку ефективних стерилізуючих розчинів для обробки м'яких контактних лінз і штучних інтраокулярних лінз, що використовуються для корекції аномалій рефракції і під час операції з приводу катаракти, було вивчено та доведено можливість використання ДКМ, який цілком відповідав встановленим вимогам (висока антимікробна активність, відсутність пошкоджуючої дії на оптичні полімери і токсичного впливу на епітелій рогівки [34 – 35].

У 1980 роки було розроблено та проведено первинне вивчення мікробіологічної активності препарату мірамістину (МР) на кафедрі мікробіології та вірусології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського. В наш час лікарські препарати на основі МР рекомендовано до застосування в комплексній місцевій терапії ЛОР-патології, в комбустіології, акушерстві, гінекології, дерматовенерології, офтальмології, стоматології. Відомо про використання МР при лікуванні герпесу [60 - 63].

В основі механізму дії МР лежить вплив препарату на ліпідний шар оболонки мікроорганізмів, який викликає їх фрагментацію і знищення. МР руйнує зовнішні мембрани та оболонку, послаблює міжклітинні сполучення, підвищує проникність до високомолекулярних речовин, знешкоджує ферментну активність мікроорганізмів, що саме і призводить до загибелі мікробних клітин [64].

МР діє згубно на грампозитивні, грамнегативні, аеробні і анаеробні мікроорганізми. МР чинить антимікробну дію на гонококи, трепонеми, трихомонади, хламідії, віруси герпесу, імунодефіциту людини. Забезпечує протигрибкову дію на дріжджові і дріжджоподібні гриби, дерматофіти. Під дією МР мікроорганізми втрачають стійкість до антибіотиків. В офтальмології застосовують очні краплі окомістин, в 1,0 мл яких міститься 0,1 мг МР. Призначають окомістин для лікування інфекційних процесів переднього

відділу ока, травмах, опіках очей, для профілактики інфекційних уражень очей у новонароджених, для профілактики і лікування мікробних ускладнень в перед- і післяопераційному періоді. Відомо про протизапальну дію МР і здатність посилювати місцеві захисні і відновлювальні процеси, активізувати механізми неспецифічного захисту внаслідок регуляції клітинної і місцевої імунної відповіді, що сприяє прискоренню одужанню [65].

Результати чисельних дослідів доводять високу протимікробну активність окомістину в лікуванні бактеріальних інфекцій переднього відділу ока. Автори відзначають, що препарат добре переноситься пацієнтами з місцевою і системною алергічною реакцією. Вчені рекомендують застосовувати МР в комбінованому лікуванні аденовірусних захворювань поверхні ока; надавати перевагу виключно окомістину для профілактики інфекційних ускладнень при інтравітреальних ін'єкціях. Доведено його ефективність у перед- та післяопераційній профілактиці інфекційних ускладнень при порожнинних операціях [66 - 70].

Результати порівняльних досліджень ілюструють значну перевагу протимікробних властивостей ДКМ над фурациліном, хлоргексидином, мірамістином, препаратами срібла щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Дослідженнями були одержані цікаві результати формування резистентності стафілококів та дріжджоподібних грибів до МР, який втрачав бактерицидну та фунгіцидну дію через 25 пасажів [71 - 74].

Більшість порівняльних досліджень протимікробної активності антисептиків ДКМ, МР і ХГ серед умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних збудників госпітальних інфекцій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* показали переваги клінічної ефективності ДКМ. Знищення мікроорганізмів на контамінованих об'єктах відбувалось за коротші проміжки часу при використанні ДКМ в порівнянні з МР і ХГ. Доведено більший резерв активності в лікарських формах ДКМ, ніж МР в клінічних умовах [75, 76].

Бензалконію хлорид (БХ), який почали застосовувати в сорокових роках минулого століття для знезараження контактних лінз, є найпоширенішим серед сучасних консервантів. Він попереджає вторинне інфікування ран госпітальними штамами мікроорганізмів, має протимікробну активність щодо *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Human herpesvirus 2*, *Staphylococcus aureus*. Антисептик використовують для зовнішнього застосування в хірургії під час обробки ран, профілактики вторинного інфікування ран госпітальними штамами мікроорганізмів (опіки, травми м'яких і кісткових тканин); в лікуванні гнійних ран, гнійно-запальних захворювань шкіри, а також для дезінфекції приміщень та виробів медичного призначення [77].

Науковці висвітлюють окрім бактерицидної активності БХ його цитотоксичну дію на поверхневі і глибокі тканини ока, а також системні побічні ефекти такі як бронхоспазм. Токсичний вплив консервантів на тканини рогівки і кон'юнктиви посилюється одночасним призначенням декількох лікарських препаратів, які закрпаються більше 1-2 разів на добу тривалий час. Наприклад, у пацієнтів з глаукомою, тривале застосування гіпотензивних препаратів з БХ викликає клітинний апоптоз і запальні зміни тканин, призводить до синдрому «сухого ока», знижує гіпотензивну ефективність антиглаукомних операцій [78].

Антисептик призводить до руйнації міжклітинних сполучень епітелію рогівки, покращуючи цим проникнення ліків в око. Науковцями показано підвищення проникності антимікробних речовин в передню камеру під впливом БХ. БХ (0,0004 – 0,05 %) використовують як консервант очних крапель, проте, доведено його токсичність на тканини ока. Тканини ока не в змозі швидко нейтралізувати молекули консерванту, які мають властивість накопичуватися в клітинах і зберігатися в них протягом тривалого часу після інстиляції [79].

Вчені віднесли БХ до факторів, які стимулюють запальні цитокіни, активуючи каскад запальних реакцій. Доведено, що вплив БХ (0,1-0,05 %) на

епітелій кон'юнктиви призводить до миттєвого лізису клітин. В концентрації 0,01 % і більше БХ спричиняє загибель епітеліальних клітин протягом 24 год, в концентрації (0,005-0,0001) % – індукує їх апоптоз протягом 24-72 год. Відомі виражені алергенні властивості БХ. При місцевому застосуванні посилює клінічні ознаки проявів блефариту, дисфункції мейбомієвих залоз, хронічних кон'юнктивітів і нестабільності слізної плівки, може спровокувати або посилити кератокон'юнктивальний ксероз [80].

Відзначено, що БХ в концентрації до 0,01 % пригнічує ріст клітин, індукує апоптоз більш ніж 95 % здорових клітин трабекулярного епітелію. Вважають, що БХ впливає на трофіку трабекулярних клітин, сприяючи їх ретенції і прогресуванню глаукоми. За даними імуногістохімії БХ індуковані зміни кон'юнктиви і тенонової оболонки можуть бути причиною надлишкового рубцювання зони хірургічного втручання і зниження гіпотензивного ефекту після антиглаукомних операцій [78, 79].

Гістоморфологічні зміни кон'юнктиви виникали через 2 – 12 тижні, алергічні реакції тканин ока реєстрували через 20 тижнів від початку терапії препаратів, що містили БХ. Водночас, препарати, вільні від БХ, не викликають морфологічних змін і їх клінічних проявів. Як наслідок, фармкомпанії все більше надають перевагу виготовленню нових препаратів із використанням інших консервантів (цетримонію хлорид, хлорбутанол, динатрію едетат, полігексаметілен бігуанід, оксихлорокомплекс Purite, поліквад та ін.) [78, 80].

Ідеальні антисептики мають забезпечувати протимікробний вплив в малих дозах. Важливо, дотримуватись максимального розриву між найменшою ефективною діючою концентрацією препарату і найбільшою концентрацією, яка не проявляє побічної дії на організм пацієнта. Антисептики добре розчинні в ліпідах і помірно у воді. Саме слабка розчинність у воді і висока в ліпідах гарантують достатню концентрацію антисептика в місці нанесення. Універсальний антисептик також має мати широкий спектр протимікробної дії, інактивувати екзотоксини

мікроорганізмів, діяти в кислому і лужному середовищі, бути хімічно стійким, впливати на клітини мікроорганізмів, не всмоктуватись в кров [81, 82].

Сучасним вимогам, що висувають до антисептичних засобів, найбільше відповідає декаметоксин, який належить до поверхнево-активних четвертинних амонієвих сполук. Механізм його антимікробної дії, як і більшості засобів даної групи, полягає у підвищенні проникності мембран та оболонки мікробних клітин і їх деструкції, інактивації екзотоксинів, пригніченні синтезу білка і активності ферментів мікроорганізмів. Механізм противірусної дії ДКМ проявляється у втручанні в ранні етапи взаємодії вірусу із клітиною, що гальмує проникнення вірусів. За даними досліджень, обробка вірусомісного матеріалу ДКМ у 100 разів знижує репродукцію вірусів грипу людини. Вірулоцидно діє на позаклітинні форми вірусу грипу. Крім того, ДКМ проявляє високу здатність активізувати Т-лімфоцити в макроорганізмі, індуючи неспецифічну резистентність організму [83 - 85].

Науковцями доведено достовірне зниження адгезивної здатності у стафілококів і кишкової палички під дією ДМК. Крім бактерицидної дії, ДКМ проявляє протизапальну дію за рахунок пригнічення продукції серотоніну та зменшення ексудації, десенсибілізуючу та спазмолітичну дії. ДКМ має здатність підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. ДКМ чинить вплив на плазмідні бактерій, блокує передачу фактора резистентності, що призводить до підвищення чутливості бактерій до антибіотиків. Серед механізмів протимікробної дії ДКМ відоме пригнічення дегідрогеназної активності, що впливає на транспорт іонів через біологічні мембрани, пригнічує синтез пептидогліканів, порушує енергетичний обмін бактерій [86 - 89].

ДКМ проявляє бактерицидний вплив на грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, ентерококи, дифтерійну паличку, синьогнійну паличку, протей, сальмонели, шигели, гарднерели, хламідії, мікоплазми, спороутворюючі мікроорганізми, капсульні бактерії та фунгіцидну дію – на дріжджові гриби, збудники епідермофітії, трихофітії,

мікроспорії, деякі види пліснявих грибів (аспергіли, пеніцили; антипротозойну дію – на трихомонади, лямблії; вірулоцидну дію – на віруси грипу. Препарат виявляє високу активність щодо мікроорганізмів, стійких до антибіотиків – пеніциліну, хлорамфеніколу, тетрациклінів, стрептоміцину, мономіцину, канаміцину. Утворення стійких до ДКМ форм мікроорганізмів у процесі тривалого застосування відбувається повільно, не перевищує ефективних концентрацій препарату в лікарських формах. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації препарату близькі до його бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій. ДКМ руйнує екзотоксини бактерій. ДКМ (10 мкг/мл) знижує адгезію коринебактерій, стафілококів та ешерихій. [90, 91].

ДКМ застосовують у лікарських формах таблеток септефрилу, аерозолю деказолу, спиртового розчину (антифунгін), водного розчину (горостен, декасан), очних крапель (циделон, офтальмодек, окодек), а також мазі, супозиторіїв, антисептичних серветок. Поширеною лікарською формою є 0,02 % розчин ДКМ, який під торговою назвою декасан виготовляє фірма «Юрія-Фарм» (Україна). Для місцевого застосування в офтальмології виготовляють очні краплі «Окодек» (0,02 % ДКМ; «Юрія-Фарм», Україна). ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» (Харків, Україна) випускає антисептичні очні краплі офтальмодек, які також містять 0,02 % ДКМ.

Високу чутливість до ДКМ зберігають резистентні до антибіотиків штами бактерій. У процесі лікування ДКМ підвищує чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Формування резистентності до ДКМ відбувається повільно. Так, після 30 пасажів стійкість стафілокока, дифтерійної палички збільшувалась у 4-8 разів, але залишалась у багато разів нижчою від доз препарату в лікарських формах. В природних умовах не виявлено циркуляції резистентних до ДКМ штамів мікроорганізмів [92 - 94].

Протимікробні засоби із діючою речовиною ДКМ широко застосовують з метою профілактики, лікування та антисептичного знезараження в хірургії, анестезіології, інтенсивній терапії, гінекології,

акушерстві, урології, дерматології, стоматології, отоларингології, офтальмології, пульмонології [95-136].

В осіб з індивідуальною чутливістю до ліків зареєстровано лише поодинокі випадки висипу на шкірі після застосування препарату; при ендобронхіальному введенні – відчуття жару за грудиною, яке самостійно зникає через 20-30 хв після закінчення процедури. ДКМ не володіє токсичністю в концентраціях, що застосовують в клінічній практиці. Середня летальна доза для щурів при пероральному введенні становить 586 мг/кг, що відповідає IV класу малотоксичних речовин. При тривалому застосуванні препарату не виникає будь-яких алергічних реакцій. Протипоказанням до застосування ДКМ є підвищена чутливість до препарату. Важливою позитивною особливістю препаратів з ДКМ, які використовують місцево у вигляді очних крапель є відсутність будь-яких інших хімічних речовин, консервантів, окрім діючої речовини. До складу декасану та офтальмодеку в якості допоміжних речовин входять натрію хлорид та вода для ін'єкцій [137-140].

Послідовними науковими дослідженнями доведено, що ДКМ доцільно застосовувати місцево як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з антимікробними препаратами для потенціювання їх дії. Така комбінація корисна для оптимізації етіотропного лікування і профілактики розвитку антибіотикорезистентності, для бактерицидного впливу на біоплівки. ДКМ рекомендовано застосовувати в комбінації з бактеріофагами у разі непереносимості антибіотиків для лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин [141-144].

Застосування антимікробних препаратів в офтальмології досить поширене. При будь-якому запальному процесі навколоочної ділянки та очного яблука зазвичай використовують антибіотики. Запальні захворювання очей на сьогоднішній день залишаються серйозною соціальною проблемою практичної офтальмології як причина тимчасової непрацездатності (80 %) і сліпоти (10-30 %). Хворі з запальними захворюваннями очей займають перше

місце серед пацієнтів, що звертаються на амбулаторний прийом (40,2 %), що становить по Україні близько 2 млн пацієнтів на рік [145].

Профілактика інфекційних захворювань здійснюється із застосуванням антимікробних препаратів [8 – 10, 12 - 14]. Вибір антибіотика для профілактики післяопераційного інфекційного запалення як правило проводять емпірично. Однак спектр та чутливість мікроорганізмів змінюється і останнім часом спостерігають тенденцію до появи штамів, стійких до більшості антибіотиків, які застосовують в офтальмологічній практиці (хлорамфенікол, тетрациклін, еритроміцин). Дослідження антибіотикочутливості 95 штамів (з 460 очей) до 12 антибіотиків показало найменшу питому вагу антибіотикорезистентних коагулазонегативних стафілококів до ципрофлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину і аміноглікозидів (тобраміцин, гентаміцин) в 5,8 %, а резистентність до хлорамфеніколу, еритроміцину, тетрацикліну досягла (17,6 – 45,1) % [146].

Аналіз іншого дослідження виявив високий рівень резистентності мікрофлори, яка була виділена зі слизової оболонки очей перед офтальмологічними хірургічними втручаннями, до аміноглікозидів (неоміцин – 37,8 %, тобраміцин – 32,7 %) і хлорамфеніколу - 37,1 %. Найнижчу резистентність всіх досліджуваних мікроорганізмів зафіксовано до левофлоксацину (11,1 %) і ципрофлоксацину (10,5 %). Грамнегативні мікроорганізми володіли максимальною чутливістю до ципрофлоксацину, грамполозитивні – до левофлоксацину. Максимальну стійкість збудників інфекційних процесів ока зафіксовано до ампіциліну (66,1 %), мінімальну – до цефалоспоринів (4,5 %) [147].

Численними дослідженнями продемонстровано провідну роль умовно-патогенних мікроорганізмів, які відносять до нормальної резидентної мікрофлори, в структурі збудників інфекційних ускладнень в офтальмохірургії та значні масштаби поширення антибіотикорезистентності у даних мікроорганізмів. Переважно інфекційно-запальні ускладнення були зумовлені коагулазонегативними стафілококами (від 25 до 73) %, грамполозитивними

анаеробними пропіонобактеріями (від 18,3 до 62) %, дифтероїдами (18,0 - 43,0) %, а також виявляли мікрококи та стрептококи (3,5-5,0) %, грамнегативні анаеробні коки (1,8-4,2) %, золотистий стафілокок (6,2 %), ентерококи (7,0 %) [148, 149].

Автори вказують, що грампозитивні мікроорганізми переважають в складі бактеріальної мікрофлори кон'юнктиви дорослих (до 90 %), зокрема, коагулазонегативні стафілококи (55 -78) % (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. warneri*, *S. lugdunensis* та ін.). У пацієнтів визначають *S. aureus* (5 – 26 %), *Streptococcus spp.* (близько 2 %). Значна питома вага припадає на мікроорганізми роду *Propionibacterium spp.* (31 – 47 %), рідше зустрічають *Corynebacterium spp.* (4 – 6 %); грамнегативні мікроорганізми (6 – 11 %), гриби (4 – 6 %) [146 - 149]. За даними дослідження Endophthalmitis Vitrectomy Study грампозитивні коки (коагулазонегативні стафілококи, золотистий стафілокок і стрептококи) визнано провідними збудниками ендoftальмітів у США (75 – 95 %) [13].

Для антибіотикопрофілактики в офтальмохірургії використовують інстиляції антибіотиків широкого спектру дії у вигляді очних крапель. До менш розповсюджених шляхів відносять введення під кон'юнктиву, в передню камеру, в скловидне тіло, в розчини для ірігації. Вибірковість проникнення препарату через гематофтальмічний бар'єр обумовлює недоцільність перорального та парентерального застосування антибіотиків. Оптимальним визнане використання фторхінолонів, а саме левофлоксацину [150 - 153]. Фторхінолони найбільш часто, в 62 % випадків, призначають при інфекційно-запальній патології очей [145].

За хімічною будовою препарати цієї групи розподіляють на 4 покоління. Фторхінолони першого покоління (налідиксова кислота, піпемідова кислота, оксолінова кислота) характеризуються обмеженим спектром дії, невисокою біодоступністю і дією головним чином на грамнегативні бактерії. Фторхінолони другого покоління (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) застосовують в

боротьбі з грамнегативними мікроорганізмами, стрептококами, мікоплазмами, хламідіями. Резистентність до ципрофлоксацину, як правило, формується повільно. До цієї групи інгібіторів гірази спостерігається перехресна резистентність [153 - 154].

В результаті досліджень чутливості бактерій виявлено, що більшість мікроорганізмів, резистентних до ципрофлоксацину, є резистентними також до інших фторхінолонів. У ході клінічних досліджень частота виділення штамів із набутою резистентністю до ципрофлоксацину була низькою. Завдяки особливому способу дії не існує перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими антибактеріальними засобами з іншою хімічною структурою, такими як бета-лактамі антибіотики, аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди та пептиди, а також сульфонаміди, похідні триметоприму та нітрофурану. Таким чином, мікроорганізми, резистентні до цих лікарських засобів, можуть бути чутливими до ФХ [150 - 154].

ФХ третього покоління (левофлоксацин, спатфлоксацин) проявляють високу активність щодо пневмококів. Модифікація хімічної будови хінолінів зумовила появу нових сполук, які виявились високоактивними щодо анаеробів. Хінолони четвертого покоління отримані шляхом додаткового введення до їх складу атому фтору, що суттєво змінило антибактеріальну активність і фармакокінетику препаратів. В клінічну практику успішно впроваджено моксифлоксацин, гатіфлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, енрофлоксацин, енрофлорекс з високою антимікробною дією на анаероби [154-157].

Механізм дії ФХ полягає у пригніченні ДНК-гірази (топоізомерази), що призводить до загибелі клітини. Під дією хінолонів знижуються агресивні властивості бактерій, пригнічується індукція екзотоксинів, екзоферментів, підвищується чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу. Препарати цієї групи мають здатність діяти на мікроорганізми не тільки в період росту [158].

Дослідження показали високу ефективність фторхінолонів в клініці для лікування і профілактики інфекційно-запальних процесів органа зору. При

прийомі фторхінолонів побічні прояви виникають рідко. Серед них зареєстровано прояви кропив'янки в поєднанні з еозинофілією, свербіж шкірних покривів, шкірний кандидоз, гіперпігментація, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, губ, повік, кон'юнктиви. Описані побічні дії фторхінолонів при системному застосуванні у вигляді суглобового та м'язового болю, тендиніту, розривів сухожилків, нефро- та гепатотоксичності, дії на лімфатичну систему, впливу на серцево-судинну систему [159 – 161].

Є повідомлення про небажані реакції при місцевому застосуванні фторхінолонових антибактеріальних крапель (дискомфорт в очах, подразнення ока, кератит, кон'юнктивіт, затуманення зору, фотофобія, почервоніння ока, відчуття стороннього тіла, посилена сльозотеча, біль в очах, свербіж, набряк повік, відкладення на рогівці, синдром «сухого ока», крововиливи під кон'юнктиву, деструкція скловидного тіла, увеїт, диплопія, оптична нейропатія, депігментація радужки), а в окремих випадках – відшарування сітківки та перфорація рогівки. Частіше небажані побічні ефекти проявляються при збільшенні дози препарату та тривалості лікування [162].

При виборі антимікробного препарату для місцевого застосування важливо враховувати його цитотоксичний ефект на клітини рогівки. Проведені дослідження свідчать про суперечливі дані щодо кератотоксичного впливу фторхінолонів. Під цитотоксичністю слід розуміти патологічні зміни в клітинах рогівки під дією хімічних факторів препарату. Деякі вчені пов'язують токсичні зміни рогівки з наявністю в складі крапель консерванту бензалконію хлориду (БХ). Інші науковці вважають, власне молекула фторхінолонового препарату має токсичний вплив на епітелій рогівки [163].

Результати дослідження показали, що всі фторхінолони, які містять БХ, і ті, які його не містять мають кератотоксичний вплив. Вищі концентрації БХ, підвищують концентрацію хіміотерапевтичного засобу (ХТЗ) у волозі передньої камери. Проникнення антимікробного засобу у вологу передньої камери визначається здатністю проникати безпосередньо через гідрофобний

епітелій. Тому, жиророзчинні препарати мають переваги. При пошкодженні епітелію рогівки, запальному процесі, проникнення препарату значно прискорюється. Наявність БХ як консерванту значно збільшує проникність тканинного бар'єру. Сучасні ФХ (моксифлоксацин, гатіфлоксацин) володіють підвищеною токсичністю. Менш токсичні препарати дозволяють прискорити реепітелізацію рогівки після хірургічних втручань, опосередковано знижують кількість вторинної інфекції [163-165].

Базуючись на результатах досліджень для профілактики та лікування післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології за рекомендаціями Європейського товариства катарактальних та рефракційних хірургів ESCRS обов'язково за декілька днів до, під час та після операції застосовують фторхінолони та антисептики місцево у вигляді інстиляцій [13].

Для максимального зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень в післяопераційному періоді рекомендації ESCRS (2007) передбачають застосування 0,5 % очних крапель левофлоксацину 4 рази на день протягом 1-2 діб до операції, потім по 1 краплі за 1 год та за 30 хвилин перед операцією, згодом тричі кожних 5 хв, безпосередньо після операції і далі – по 4 рази щодня протягом двох тижнів. При відсутності медичних показів тривале використання антибіотиків вважають недоцільним. Крім ХТЗ, для профілактики інфекційних ускладнень застосовують антисептик повідон-йод в концентрації 10 % – для обробки операційного поля та 5 % розчин – для інстиляцій в око періопераційно [152, 166 - 169].

Сучасні дослідження показують, що застосування тільки одного антибіотика у вигляді інстиляцій перед порожнинними операціями на очному яблуці не забезпечує повної загибелі мікроорганізмів у кон'юнктивальній порожнині. Вирішальну роль для профілактики інфекційного інтраокулярного запалення в післяопераційному періоді має обробка операційного поля безпосередньо перед операцією, а також інтраопераційні та післяопераційні заходи антимікробної профілактики. [170 - 173].

В Україні стан даного питання є маловивченим. Вибір ефективних антисептиків в офтальмохірургії дуже обмежений. Лікарі переважно застосовують антибактеріальні препарати емпірично, без мікробіологічного дослідження, призначають антибіотики без визначення чутливості збудників. В таких умовах, існує нагальна необхідність мікробіологічного обґрунтування вибору та застосування ефективного препарату, його дози, режиму та способу введення. Отже, пошук нових методів профілактики та боротьби з післяопераційними інфекційними ускладненнями в офтальмології залишається актуальним та недостатньо вивченим.

Результати бібліо-семантичного дослідження та аналізу наукової літератури за науково-практичним питанням, яке вивчається, опубліковані в друкованих працях [174 - 176]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена дослідженню антимікробних властивостей антисептичних препаратів на основі ДКМ, п'яти фторхінолонових ХТЗ (норфлксацин, офлксацин, ципрофлксацин, левофлксацин, моксіфлксацин), та антибіотиків хлорамфеніколу (левоміцетин), гентаміцину щодо музейного (n=1) і клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів, яким проводили мікрохірургічні втручання з приводу патології ока.

Робота виконана в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.02.2015 р.). кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України. Мікробіологічні дослідження проведено у відповідності до вимог «Правил влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю ДСП 9.9.5.-080-02», затверджених постановою №1 Головного державного санітарного лікаря України 28.01.2002 р.

2.1. Мікробіологічна характеристика властивостей мікробіоти слизової оболонки ока та поверхні періорбітальної ділянки

За умов відсутності запальних процесів ока та навколоочної ділянки мікробіота органа зору представлена умовно-патогенними мікроорганізмами. На основі загальноприйнятих мікробіологічних методик було вивчено структуру мікробіоти, виділеної зі слизової оболонки ока пацієнтів.

Матеріалом для бактеріологічної діагностики був отриманий перед операцією мазок з поверхні кон'юнктиви нижньої повіки ока, яке підлягало

хірургічному втручанню. Забір матеріалу, його доставку проводили відповідно до існуючих вимог щодо транспортування матеріалу для бактеріологічних досліджень. Протягом трьох діб перед забором матеріалу у пацієнтів не застосовували препарати місцевої дії у формі очних крапель. Доставку біоматеріалу здійснювали протягом двох годин після забору при температурі навколишнього середовища (18 – 25) °С в спеціальних пробірках для транспортування біоматеріалу (тампон з транспортним середовищем). В післяопераційному періоді проводили забір матеріалу в наведеному вище порядку з метою мікробіологічного контролю ефективності застосованої антимікробної профілактики. Результати посівів на щільні живильні середовища для ідентифікації мікроорганізмів, виділених від 120 пацієнтів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика виділених мікроорганізмів

Мікроорганізми	Кількість штамів	Частота, у %
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	39,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	9,0
<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	9	7,2
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,8
Не виявлено	54	45,0

У 54 хворих культури були негативними, що відповідало 45 % випадків від загальної кількості обстежених.

Мікробіологічна діагностика полягала у використанні бактеріоскопічного, культурального та біохімічного методів дослідження [177 – 181]. Дані про музейні штами мікроорганізмів наведено в табл. 2.2..

Таблиця 2.2.

**Культуральні властивості штамів мікроорганізмів на поживних
середовищах**

Культивування на щільному середовищі		Культивування на рідкому середовищі		Морфологія тест-штаму
Умови вирощування	Опис колоній	Умови вирощування	Опис колоній	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923				
МПА+1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год	Гладкі, блискучі, з рівними краями, золотистий пігмент.d=1-2 мм	МПБ, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год.	Дифузне помутніння бульону	Грампозитивні коки, розташовані у вигляді грон винограду, однорідні за розміром
<i>Staphylococcus aureus</i>				
МПА+1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год	Гладкі, блискучі, з рівними краями, золотистий пігмент.d=1-2 мм	МПБ, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год.	Дифузне помутніння бульону	Грампозитивні коки, розташовані у вигляді грон винограду, однорідні за розміром
<i>Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus</i>				
МПА+1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год	Гладкі, блискучі, з рівними краями, золотистий пігмент. d=1-2 мм	МПБ, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год.	Дифузне помутніння бульону	Грампозитивні коки, розташовані у вигляді грон винограду, однорідні за розміром
<i>Proteus vulgaris</i>				
МПА+1 % глюкози, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год	Великі, прозорі, з рівними краями, у вигляді повторюваних кілець.	МПБ, рН 7,2-7,4; 37 °С, 18-24 год.	Рівномірне помутніння бульону, невеликий осад	Грамнегативні палички із закругленими кінцями, розташовані колоподібними колоніями, поліморфні за формою

Кількісне визначення мікробного навантаження здійснювали шляхом висіву досліджуваного клінічного матеріалу за допомогою стандартного методу “тампон-петля” на щільне поживне середовище – м’ясо-пептонний агар. Для визначення кількості мікроорганізмів у 1 мл біоматеріалу після інкубації (24 год, $t=37\text{ }^{\circ}\text{C}$) проводили підрахунок колоній, які вирости, враховуючи, що кожна колонія – результат розмноження однієї життєздатної клітини мікроорганізму. Для отримання достовірних результатів при обліку результатів визначали середній показник кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл розраховували згідно методики [181].

Під час мікробіологічного дослідження ізоляту використовували бактеріоскопічний метод, проведення якого полягало в приготуванні мікропрепаратів із досліджуваного матеріалу, фарбуванні простими або складними методами, з подальшою їх мікроскопією. Метод дозволив орієнтовно встановити морфологію досліджуваних бактерій, чистоту культури виділеного клінічного матеріалу, морфологічні та тинкторіальні особливості мікроорганізму. Культуральний метод полягав у посіві матеріалу від хворих на штучні поживні середовища, які відповідали стандартним вимогам, з метою виділення та подальшої ідентифікації чистої культури збудника відповідно до загальноприйнятої методики [180].

Для вивчення ферментативної активності виділених клінічних ізолятів мікроорганізмів застосовували біохімічні методи. При ідентифікації мікроорганізмів визначали показники біохімічної активності з використанням стандартних тест-систем СТАФІТЕСТ-16 (для стафілококів) виробництва Pliva-Lachema (Чеська республіка). Інтерпретацію результатів проводили відповідно до інструкцій виробника.

У виділених чистих культур стафілококів, також визначали плазмокоагулазну, гемолітичну, лецитиназну, гіалуронідазну, фібрінолітичну, протеолітичну, ДНК-зну активність згідно загальноприйнятих стандартних методик (табл. 2.3).

Характеристика властивостей стафілококів, виділених від хворих

Ознаки	Кількість штамів стафілокока (n=67)		
	<i>S. aureus</i> , n=47	<i>S. epidermidis</i> , n=11	<i>S. saprophyticus</i> , n=9
1	2	3	4
Наявність пігменту	±	-	-
Ріст в анаеробних умовах	+	±	-
Відновлення нітратів	+	±	-
Лужна фосфатаза	+	+	+
Гіалуронідаза	+	±	+
Уреаза	-	+	+
Коагулаза	+	-	-
Фібринолізин	±	±	-
Гемолітична активність	+	±	-
ДНК-аза	+	±	-
Чутливість до новобіоцину	+	+	+
Аргінін	+	-	-
Орнітін	+	-	-
Бета-галактозίδαза	+	-	±
Бета-глюкоронідаза	+	±	±
Ескулін	±	±	±
<i>Утворення кислоти при ферментації вуглеводів в аеробних умовах</i>			
Сахароза	+	+	+
Маніт	+	+	+
Лактоза	±	±	±
Галактоза	+	-	±
Фруктоза	+	+	+

продовдження табл. 2.3			
1	2	3	4
Ксилоза	±	±	±
Мальтоза	±	±	±

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

На підставі проведених досліджень встановлено, що клінічні штами стафілокока проявляли типові морфологічні, тінкторіальні, культуральні та біохімічні властивості.

2.2. Фізико-хімічні, антимікробні властивості досліджуваних антимікробних засобів

В дисертаційній роботі проводили дослідження антимікробної активності 2 антисептичних препаратів на основі декаметоксину (декасан, офтальмодек), мірамістину (окомістин), 5 антимікробних препаратів фторхінолонів (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), та 2 антибіотиків хлорамфеніколу (левоміцетину) і гентаміцину.

Вітчизняний антисептик декаметоксин (ДКМ) – діюча речовина лікарських препаратів декасану (Юрія-Фарм), офтальмодека (ТОВ Дослідний завод ГНЦЛС) та ін..

Декаметоксин (1,10-Декаметилен-біс (N1N1-диметилментокси-карбонілметил) амонію дихлорид) належить до четвертинних амонієвих сполук (рис.2.1.)

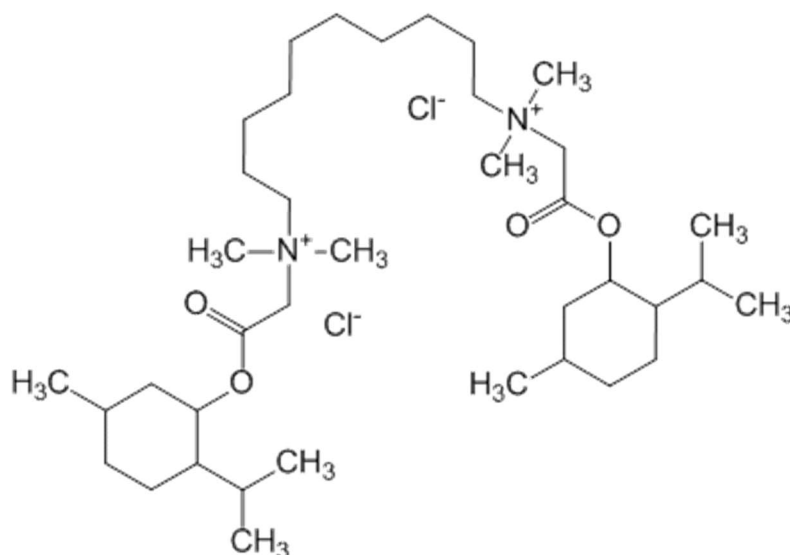


Рис.2.1. Декаметоксин (Decamethoxinum). Структурна формула.

Це катіонна поверхнево-активна речовина, яка містить одержаний з м'яти L-ментол. За фізичними властивостями ДКМ – білий, дрібнокристалічний порошок, зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак, 1,0 % розчин ДКМ безбарвний і прозорий, рН розчину – від 5,5 до 7,5. Молекулярна маса дорівнює 693,92. Добре розчиняється у воді та етанолі, не розчиняється в ефірі, бензолі, хлороформі та інших органічних розчинниках. Температура плавлення – (від 159 до 168) °С. Питоме обертання ДКМ – від 48,0 до 51,0 ФС 42У – 46 – 152 – 97). ДКМ застосовують у вигляді водних, спиртових, водно-спиртових, гліцерінових розчинів [182 - 184].

ДКМ і лікарські антисептичні препарати на його основі (амосепт, аурісан, антифунгін, декасан, десептол, горостен, окодек, палісан, палісепт, септефрил) рекомендовані до використання в хірургії, анестезіології, інтенсивній терапії, урології, гінекології, дерматології, стоматології та офтальмології, для лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань [185]. Препарати з діючою речовиною ДКМ, які володіють високою бактерицидною активністю щодо широкого спектру мікроорганізмів, проявляють високу активність щодо збудників, стійких до антибіотиків різних хімічних груп. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації близькі до його бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій. Під час лікування в ДКМ

доведено здатність нейтралізувати протилізоцимну і протиглобулінову активність бактерій, інтенсивно виводити з них плазмиди резистентності до антибіотиків. Таким чином, ДКМ призводить до підвищення ефективності антибіотикотерапії [186 - 193].

Порошок (субстанція) виготовляє ТОВ Юрія Фарм, Україна. Номер реєстраційного посвідчення: UA/12128/01/01. Термін дії посвідчення необмежений (від 29.03.17 р.). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ № 341 від 29.03.17 р. Для вивчення властивостей декаметоксину використовували його лікарські препарати у формі розчинів декасан та офтальмодек.

Декасан[®] (Decasanum) – антисептичний розчин. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна. Форма випуску: розчин, 0,2 мг/мл по 50 мл, 100 мл, 200 мл, 400 мл у пляшках скляних; по 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у контейнерах полімерних; по 2 мл або по 5 мл в контейнері однодозовому, по 10 контейнерів в пачці з картону

Діючі речовини: 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину. Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Номер реєстраційного посвідчення: UA/5364/01/01. Термін дії посвідчення необмежений, згідно з Рішенням про державну перереєстрацію лікарського засобу, затвердженого наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 1391 [194].

Офтальмодек – очні краплі. Виробник: ТОВ Дослідний завод ГНЦЛС м. Харків, Україна. Випускається у флаконах по 5 мл, 0,2 мг/мл ДКМ. Діючі речовини: 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину. Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода очищена. Номер реєстраційного посвідчення: UA/10150/01/01. Термін дії посвідчення: від 09.06.2017 р. необмежений. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 15.06.2012р. № 445 [195].

Мірамістин (Miramistinum) (MP) – мірістамідопропілдиметилбензол амонію хлорид (рис. 2.2). Дану речовину відносять до групи четвертинних амонієвих сполук. Хімічна формула: $C_{26}H_{47}ClN_2O$. Молекулярна маса –

439,117. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Добре, хоч і повільно розчиняється у воді, спирті, хлороформі. Форма випуску: 0,01 % водний розчин; 0,5 % мазь. Має таку хімічну формулу:

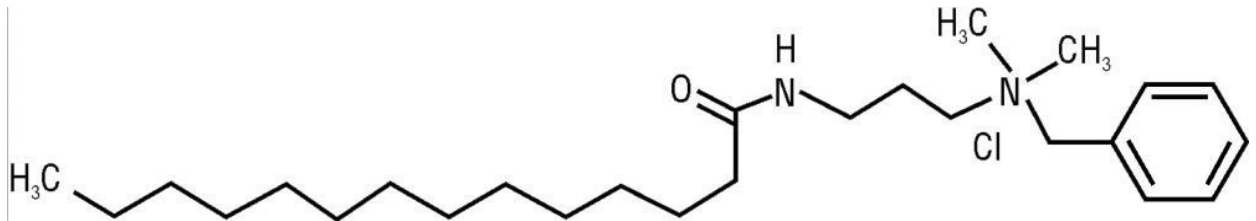


Рис. 2.2. Мірамістин (Myramistinum). Структурна формула.

МР – антисептик з групи поверхнево-активних речовин. Основним механізмом дії засобу є пряма взаємодія гідрофобної молекули з ліпідами мембран мікроорганізмів, що призводить до їх фрагментації і руйнування.

МР відзначається вибірковою дією щодо мікроорганізмів, оскільки він практично не діє на мембрани клітин людини. Цей ефект обумовлений іншою структурою клітинних мембран людини (значно більшою довжиною ліпідних радикалів, що різко обмежують можливість гідрофобної взаємодії мірамістину з клітинами). МР має виражену антимікробну дію на грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних, спороутворюючих та аспорогенних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи полірезистентні до антибіотиків госпітальні штами, а також *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*. Діє на *Aspergillus*, *Penicillium*, дріжджові (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata*) і дріжджоподібні (*Candida albicans*, *Candida krusei*) гриби, а також на віруси герпесу, імунодефіциту людини [196].

Даний антисептик успішно використовують в різних галузях медицини: в офтальмології, хірургії, комбустіології (лікуванні опіків), отоларингології, дерматовенерології, акушерстві та гінекології. МР у вигляді очних крапель випускає компанія ВАТ «Інфамед» (Російська Федерація), ЗАТ Фармацевтична фірма Дарниця (Україна) та ПАТ «Фармак» під назвою окомістин. Для вивчення властивостей мірамістину використовували його

лікарську форму 0,01 % водний розчин – окомістин, виготовлений ПАТ «Фармак». Номер реєстраційного посвідчення: UA/7537/01/01. Термін дії посвідчення: необмежений, з 12.08.2019 р. Протимікробна дія МР зменшується в умовах зберігання при звичайних умовах [196].

Окомістин – очні краплі, форма випуску: краплі очні/вушні/для носа, розчин 0,01 % по 5 мл або по 10 мл у флаконі з крапельницею № 1. Склад: діюча речовина: мірамістин; 1 мл розчину містить мірамістину (у перерахунку на безводну речовину) 0,1 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій [197].

Для вивчення властивостей антибактеріальних препаратів використовували ципрофлоксацин (ципрофарм), норфлоксацин, офлоксацин (флоксал), офлоксацин, левофлоксацин (сігніцеф), хлорамфенікол (левоміцетин) і гентаміцин.

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) – краплі очні/вушні 0,3 % по 5 мл або 10 мл у флаконі. Використовували у дослідженні препарат ципрофарм виробництва ПАТ «Фармак» (Україна). Діючі речовини: 1 мл препарату містить ципрофлоксацину гідрохлориду 3 мг у перерахунку на ципрофлоксацин. Допоміжні речовини: БХ; натрію дигідрофосфат, дигідрат; сорбіт (Е 420); вода для ін'єкцій (реєстраційне посвідчення: UA/3385/02/01; термін дії посвідчення: необмежений від 28.04.2017 р.).

Ципрофлоксацин – хіміотерапевтичний засіб групи фторхінолонів II покоління для перорального, парентерального і місцевого застосування. Показами до застосування в офтальмології є виразки рогівки та поверхневі інфекції очей та придатків ока, спричинені бактеріями, чутливими до ципрофлоксацину.

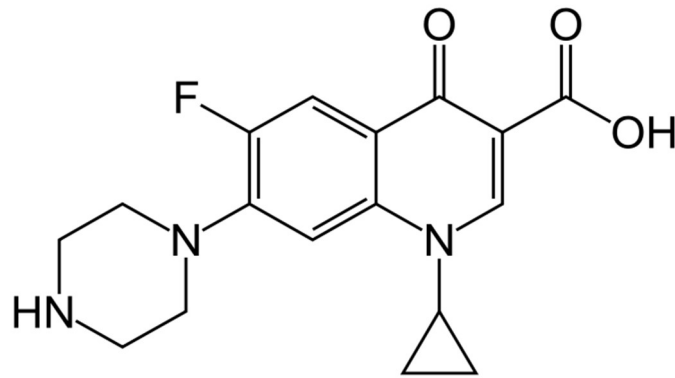


Рис. 2.3. Ципрофлоксацин. Структурна формула.

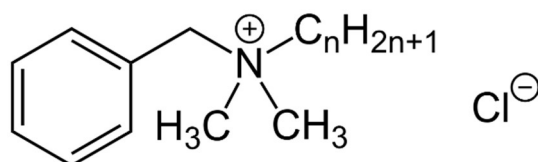
Систематизована назва за IUPAC: 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-quinoline-3-carboxylic acid.

Ципрофлоксацин має високу активність *in vitro* щодо більшості грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *Acinetobacter spp.*; *Haemophilus influenzae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Moraxella spp.*. Також, ефективний щодо аеробних грампозитивних мікроорганізмів, таких як стафілококи і стрептококи. До нього чутливі аеробні грампозитивні мікроорганізми: *S. aureus* (включаючи штами які чутливі до метициліну, так і резистентні до метициліну); *S. epidermidis* та ін. *Staphylococcus spp.*; *Corynebacterium spp.*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus viridans*.

При місцевому застосуванні в око людини ципрофлоксацин добре всмоктується. Концентрація ципрофлоксацину у слізній плівці, рогівці та передній камері ока, від десяти до декількох сотень разів вища за МБСК для чутливих мікроорганізмів [198]. Стандартна клінічна доза препарату при поверхневих бактеріальних інфекціях ока та його придатків рекомендована до застосування становить 1-2 краплі у кон'юнктивальний мішок ураженого ока 4 рази на добу, тривалість курсу лікування становить 7-14 діб. До складу даного засобу в якості консерванту входить антисептик БХ [198].

Бензалконію хлорид (Benzalkonium chloride) – антисептичний лікарський засіб з протигрибковими, антипротозойними, місцевими контрацептивними (сперматоцидна) властивостями; інактивує віруси

простого герпесу (*Herpes simplex*). Розчин бензалконію хлориду є сумішшю хлоридів алкілбензилдиметиламмонію із загальною формулою $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$, з яких БХ-С₁₄ володіє більш вираженими бактерицидними властивостями.



$$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$$

Рис. 2.4. Бензалконію хлорид (Benzalkoniumchloride). Структурна формула.

БХ – білий, з невеликою жовтизною, аморфний порошок. Назва за IUPAC – алкілбензилдиметиламмонію хлорид. Хімічна формула $C_{21}H_{38}NCl$. Добре розчинний у воді, спирті, ацетоні; погано розчинний в бензолі; майже не розчинний в ефірі. Виявляє бактерицидну дію на стафілококи, стрептококи, грамнегативні бактерії (ешерихії, псевдомонади, протеї, клебсієли та ін.), анаеробні бактерії, гриби. БХ пригнічує плазмокоагулазу і гіалуронідазу стафілококів. Офтальмологічний консервант частіше представлений сумішшю БХ-С₁₂ (benzododecinium chloride), БХ-С₁₄ (myristalkonium chloride) і БХ-С₁₆ (cetalkonium chloride) [196]. Як антимікробний консервант в офтальмологічних лікарських препаратах (очні краплі, мазі) використовують в концентрації (0,01–0,02) % та з іншими консервантами (з 1 % натрію едетатом для підсилення активності проти *Pseudomonas*) [200].

БХ несумісний з алюмінієм, аніонними ПАР, цитратами, флуоресцеїном, перекисом водню, гіпромелозою, йодидами, каоліном, ланоліном, нітратами, неіонними ПАР у високих концентраціях, перманганатом калію, протеїном, саліцилатами, тартратами, окисом цинку, цинку сульфатом, з деякими пластичними сумішами. Має місце зниження ефективності при одночасному застосуванні разом із мильною водою, в

результаті руйнування активної субстанції препарату. Інактивацію БХ спостерігають також в присутності йоду [201].

Крім БХ в склад антимікробного препарату ципрофарм входить *дигідрофосфат натрію* (хімічна формула NaH_2PO_4) – неорганічна сполука, кисла сіль лужного металу натрію і ортофосфорної кислоти, безбарвні кристали, добре розчинні у воді, погано в етанолі, утворює кристалогідрати. При виготовленні лікарських препаратів у фармакології використовують буферні та вологозатримувальні властивості дигідрофосфату натрію, а також в якості буфера і стабілізатора. Дигідрофосфат натрію виступає як пом'якшувач води і буфер в складі миючих засобів [202].

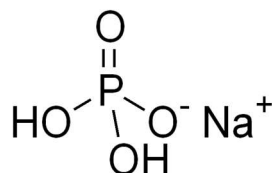


Рис. 2.5. Дигідрофосфат натрію. Структурна формула.

Серед додаткових інгредієнтів очні краплі ципрофлоксацину містять сорбіт (Сорбітол, глюцит, Sorbitol, Sorbitol Syrup, E420). Сорбіт виглядає як білий порошок, дрібні прозорі кристали або густий сироп, не має запаху, на смак солодкуватий з присмаком металу. Речовина добре розчиняється в воді і спирті. Хімічна формула $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ [203].

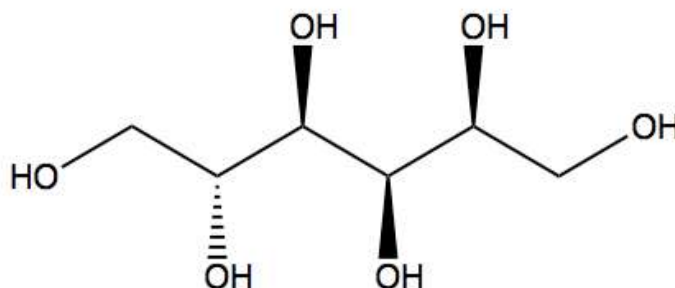


Рис. 2.6. Сорбіт. Структурна формула.

Серед очних антимікробних крапель, які підлягали дослідженню був флоксал.

Офлоксацин (флоксал, Ofloxacin) – очні краплі, виробництва “Dr.Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH”, Німеччина (реєстраційне посвідчення № UA/8528/01/01; термін дії посвідчення: необмежений, від 01.08.2018 р.) До складу 1 мл розчину флоксалу входить діюча речовина офлоксацин 3 мг; допоміжні речовини: бензалконію хлорид, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Використовується як місцевий протимікробний засіб для лікування інфекцій переднього сегмента ока, спричинених чутливими до офлоксацину патогенними мікроорганізмами, а саме бактеріальні запалення кон'юнктиви, рогівки ока, країв повік і слізного мішка; ячмінь і виразка рогівки [204].

Офлоксацин – синтетичний антибіотик з групи фторхінолонів II покоління, похідне хінолонової кислоти. Систематизована назва офлоксацину за IUPAC(RS)-7-fluoro-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-10-oxo-4-oxa-1-zatricyclo[7.3.1.0^{5,13}]trideca-5(13),6,8,11-tetraene-11-carboxylicacid. Хімічна формула C₁₈H₂₀FN₃O₄. Молекулярна маса 361,368 г/моль. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовтуватий водний розчин. Діє бактерицидно на широкий спектр бактерій, порушуючи синтез ДНК в бактеріальній клітині.

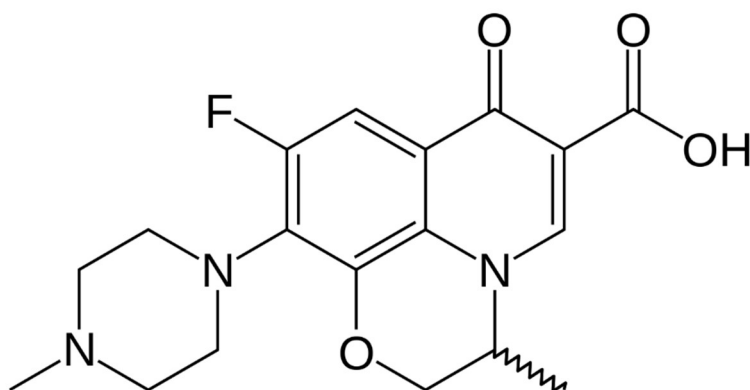


Рис. 2.7. Офлоксацин (Ofloxacin). Структурна формула.

До офлоксацину чутливі: стафілококи, пневмококи, ешерихії, сальмонелли, клебсієли, протеї, нейсерії, ерсинії, хламідії, мікоплазми, уреаплазми, мікобактерії, а також *Citrobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, *Garnnerella vaginalis*, *Vibrio spp.*, *Haemophilus spp.*, *Helicobacter pylori*,

Brucella melitensis. Стрептококи малочутливі до офлоксацину. *Treponema pallidum*, клостридії та ін. анаероби нечутливі до препарату [204].

В якості допоміжних речовин флоксал також містить БХ, кислоту хлористоводневу, натрію гідроксид, натрію хлорид, воду для ін'єкцій [199, 202].

Для вивчення протимікробних властивостей фторхінолонового засобу на основі *левофлоксацину* використовували препарат сигніцеф, виробництва Сентіс Фарма ПВТ. ЛТД., Індія.

Левофлоксацин (Сигніцеф, Levofloxacin) – очні краплі, які містять левофлоксацину 5 мг/мл, у флаконах по 5 мл. До складу також входять допоміжні речовини: БХ, гіпромелоза, натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій (реєстраційне посвідчення: UA/12551/01/01; термін дії: необмежений, з 13.12.2017 р.) [205].

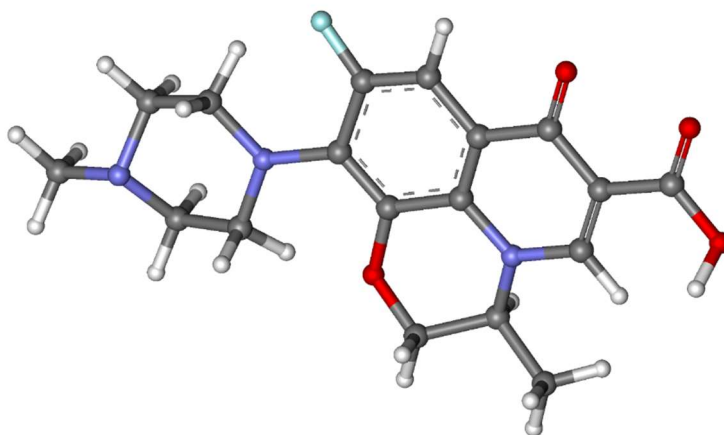


Рис. 2.8. Левофлоксацин. Просторова формула.

Левофлоксацин є лівообертаючим ізомером офлоксацину. Антибактеріальну дію має переважно L-ізомер офлоксацину. Систематизована назва за IUPAC: (S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid. Хімічна формула $C_{18}H_{20}FN_3O_4$. Молекулярна маса 361,368 г/моль. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від світло-жовтого до

зеленувато-жовтого кольору розчин, практично вільний від видимих механічних включень. Дія левофлоксацину у грамнегативних бактерій спрямована переважно на ДНК-гіразу, а у грампозитивних бактерій – на топоізомеразу IV [206].

Норфлоксацин (Norfloxacin) – очні краплі. Виробник – ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна (реєстраційне посвідчення: UA/4901/01/01; термін дії посвідчення 31.10.2016– 31.10.2021 р..

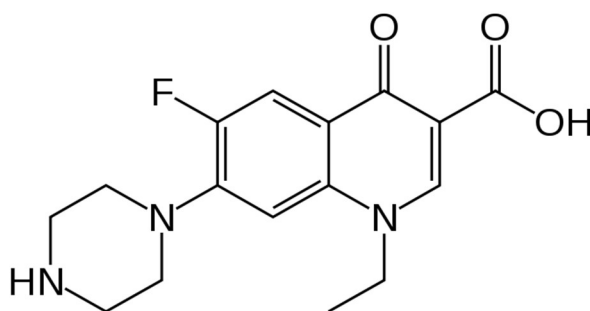


Рис. 2.9. Норфлоксацин (Norfloxacin). Структурна формула.

Систематизована назва за IUPAC 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-yl-1H-quinoline-3-carboxylic acid. Хімічна формула $C_{16}H_{18}FN_3O_3$. Молекулярна маса 319,331 г/моль. До складу розчину входить норфлоксацин (3 мг/мл) та допоміжні речовини: декаметоксин, натрію хлорид, динатрію едетат, буферний розчин (рН 4,67), вода очищена. Фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або зі слабким зеленуватим відтінком рідина [207].

Норфлоксацин – антимікробний засіб групи фторхінолонів; має широкий спектр антимікробної дії щодо переважної більшості грамнегативних мікроорганізмів. Інформація про розподіл норфлоксацину при застосуванні в офтальмології та отології відсутня, однак відомо, що норфлоксацин розподіляється у більшості рідин і тканин організму, проникає у тканини ока. З білками крові зв'язується (10 – 15) % препарату. Початок дії через 1 год після закрапування в око. Максимальна концентрація у сироватці крові для добової офтальмологічної дози становить 10,2 нг/мл [208].

Моксифлоксацин (Вігамокс) – очні краплі (“Алкон-Куврьюр”, Бельгія). В 1 мл розчину містить: моксифлоксацину гідрохлориду 5,45 мг, що

еквівалентно 5 мг моксифлоксацину (рис. 2.10). Допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота борна, кислота хлористоводнева та/або натрію гідроксид, вода очищена (реєстраційне посвідчення: UA/9153/01/01; термін дії необмежений від 07.11.2018 р.) [209].

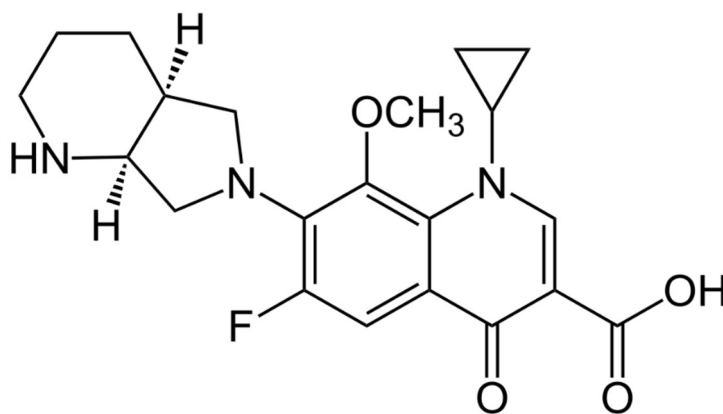


Рис. 2.10. Моксифлоксацин. Структурна формула.

Моксифлоксацин, антибактеріальний засіб з групи фторхінолонів, антибіотиків четвертого покоління володіє протимікробною активністю щодо широкого спектру грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, які викликають інфекційні захворювання ока.

Левоміцетин (Хлорамфенікол, Chloramphenicol) – антибактеріальні очні краплі, які виготовляє ПРАТ «Фітофарм», Україна. Діючі речовини: містить хлорамфенікол 2,5 мг/мл та допоміжні речовини: кислота борна, вода для ін'єкцій (реєстраційне посвідчення: UA/8046/01/01; термін дії посвідчення необмежений від 17.01.2018 р.). Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина (рис.2.11).

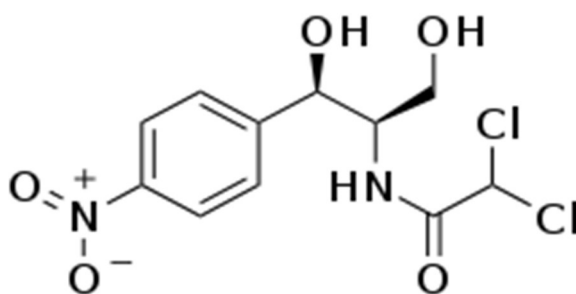


Рис. 2.11. Левоміцетин (Levomecetin), Хлорамфенікол

Хлорамфенікол – природний антибіотик з групи амфеніколів широкого спектру дії. Має бактеріостатичну дію, порушуючи синтез білків у бактеріальних клітинах. Левоміцетин є антибіотиком широкого спектра дії: ефективний відносно багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій, рикетсій, спірохет, збудників трахоми, пситакозу, венеричної лімфогранульоми; діє на штами бактерій, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів. Слабоактивний щодо кислотостійких бактерій, синьогнійної палички, найпростіших та клостридій. Стійкість мікроорганізмів до левоміцетину розвивається відносно повільно [210].

Гентаміцин (Gentamicin) – антибіотик з групи аміноглікозидів (ПАТ "Галичфарм", Україна). Систематизована назва гентаміцину за IUPAC (3R,4R,5R)-2-[[[(1S,2S,3R,4S,6R)-4,6-diamino-3-[[[(2R,3R,6S)-3-amino-6-[(1R)-1-(methylamino)ethyl]oxan-2-yl]oxy}-2-hydroxycyclohexyl]oxy}-5-methyl-4-(methylamino)oxane-3,5-diol. Хімічна формула $C_{21}H_{43}N_5O_7$. Молекулярна маса 477,596 г/моль (реєстраційне посвідчення: UA/7197/01/01; термін дії необмежений від 01.08.2017 р.).

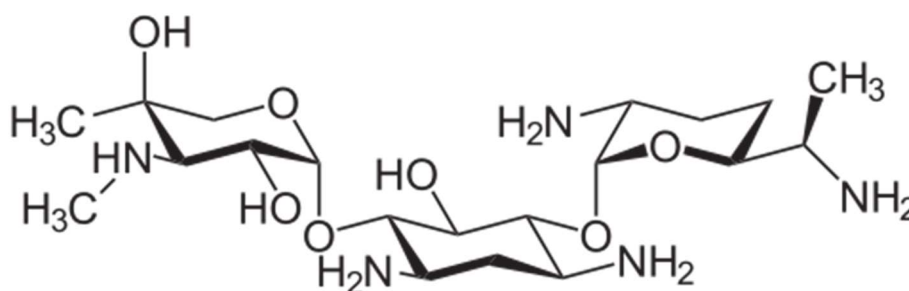


Рис. 2.12. Гентаміцин (Gentamicin). Структурна формула.

Діючі речовини: гентаміцину сульфату (в перерахунку на гентаміцин та безводну речовину) 40 мг/мл; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт, динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, вода для ін'єкцій. Гентаміцин – природний антибіотик з групи аміноглікозидів II покоління широкого спектру дії. Основними сполуками, які зумовлюють його мікробіологічну дію, є гентаміцини C₁, C₂ та C_{1a}. Їх хімічна структура відрізняється лише ступенем метилювання одного з трьох цукрів, які входять до складу молекули. Спектр антимікробної дії гентаміцину поширюється на грампозитивні бактерії (стафілококи, у т. ч. деякі штами, резистентні до дії пеніциліну, стрептококи), грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. aegypticus*, *Aerobacter aerogenes*, *Neisseria spp.*) [211].

2.3. Методика вивчення протимікробних властивостей препаратів

Дослідження антимікробних властивостей антисептичних препаратів, фторхінолонів та антибіотиків проводили на 1 музейному та 47 клінічних штаммах стафілокока. Культура штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 була отримана з колекції живих штамів культур кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Клінічні штами – були виділені від хворих очного відділення Вінницького обласного клінічного госпіталю ветеранів війни, яких готували до проведення мікрохірургічних втручань на органі зору.

Вивчення чутливості клінічних штамів бактерій до фторхінолонів та антибіотиків проводили якісним диско-дифузійним методом з використанням стандартних дисків за загальноприйнятою методикою відповідно до наказу МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». На основі визначення розміру зон затримки росту досліджуваних культур навколо

дисків із антимікробними препаратами з точністю до 1 мм, визначали чутливі, помірно стійкі, резистентні штами мікроорганізмів [179].

Для кількісного аналізу активності протимікробних препаратів використовували метод серійних розведень в рідких, напіврідких та щільних поживних середовищах. Найменшу концентрацію досліджуваної речовини або активного компонента антимікробного препарату, яка затримувала ріст мікроорганізмів після інкубації, вважали мінімальною бактеріостатичною концентрацією (МБсК).

Ріст визначали візуально за наявністю або відсутністю помутніння середовища в пробірках. Концентрацію препарату в останній пробірці з прозорим середовищем (відсутність видимого неозброєним оком росту штаму мікроорганізму) вважали МБсК препарату. При виявленні мутності в присутності препарату робили висновок, що ріст досліджуваного штаму мікроорганізму не пригнічується певною концентрацією препарату.

Мінімальну кількість препарату, яка викликала загибель мікроорганізмів визначали як мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК). МБцК (в мкг/мл) дослідних речовин встановлювали за результатами висіву вмісту пробірок з розведеннями препарату на відповідні щільні поживні середовища, після їх інкубації (18 – 24 год; при температурі 37 °С). Досліди супроводжували відповідними контролями (контроль середовища на стерильність; контроль росту культури в середовищі без препарату; контроль досліджуваного препарату). Досліди проводили в трьох повторах з кожною концентрацією препарату і досліджуваною культурою мікроорганізмів з метою отримання достовірних результатів [180].

2.4. Методика вивчення протимікробної активності фторхінолонів в присутності декаметоксину щодо клінічних штамів

Дослідження комбінованого впливу антимікробних властивостей, фторхінолонів та декаметоксину проводили на помірно чутливих та стійких

клінічних штамах і 1 референс штамі стафілокока. Визначення МБсК, МБцК досліджуваних фторхінолонових препаратів виконували стандартним методом послідовних двократних серійних розведень з обов'язковим внесенням антисептичного препарату ДКМ до кожної пробірки з відповідним розведенням ФХ. ДКМ додавали в кількості, що відповідала $\frac{1}{4}$ від МБсК антисептика щодо кожного відповідного тест-штаму мікроорганізму з подальшою інокуляцією в кожену пробірку 0,2 мл завису досліджуваної культури в концентрації 10^6 колонієутворюючих одиниць у мл (КУО/мл).

Контроль мутності суспензії культури мікроорганізмів проводили за показником оптичної щільності за Мак Фарландом з використанням денситометра "Densi-La-Meter", керуючись інструкцією щодо використання приладу. Пробірки вносили в термостат на 18-24 год при температурі 37 °С. Для кількісного аналізу активності протимікробних препаратів визначали МБсК та МБцК протимікробних препаратів окремо в чистому вигляді та з додаванням ДКМ [178].

2.5. Методика визначення формування стійкості штамів мікроорганізмів до протимікробних засобів

Поява стійких мікроорганізмів до протимікробних засобів спричинила зниження ефективності антибіотикотерапії та розвиток інфекцій, пов'язаної з наданням медичної допомоги. В результаті цього виникає потреба постійного пошуку нових підходів до ефективної антимікробної профілактики та терапії за допомогою антимікробних засобів різного механізму дії та їх комбінацій. З цих позицій актуальним та виправданим є дослідження в експериментальних умовах особливостей формування резистентності умовно-патогенними мікроорганізмами до антимікробних засобів, які застосовують в офтальмохірургічній практиці.

Для оцінки формування резистентності протимікробних засобів досліджували швидкість розвитку стійких штамів збудника в умовах

культивування бактерій в присутності суббактеріостатичних концентрацій хіміотерапевтичних засобів та антисептиків [178].

Утворення стійких штамів мікроорганізмів до антисептиків офтальмодеку і окомістину, антибіотиків левофлораксацину і гентаміцину вивчали на одному еталонному референс-штамі *S. aureus* ATCC 25923 та двох клінічних ізолятах *S. aureus*. В досліджах резистентні штами мікроорганізмів отримували методом пасажів, тобто послідовного багаторазового культивування досліджуваних мікроорганізмів на поживні середовища із вмістом антимікробного препарату. В якості середовища використовували м'ясо-пептонний бульйон.

Спочатку визначали за загальноприйнятими методиками МБСК кожного протимікробного препарату щодо досліджуваних штамів. Потім добові культури мікроорганізмів пересівали на середовища, що містили суббактеріостатичні концентрації досліджуваних препаратів. Для цього до 2,0 мл м'ясо-пептонного бульйону з протимікробним засобом вносили тестові мікроорганізми в об'ємі 0,2 мл з посівною дозою 10^9 КУО/мл. Пробірки витримували в термостаті 24 год при 37 °С.

Для кожного наступного пасажу використовували культури, які мали прояви росту в пробірці з найбільшою концентрацією протимікробного засобу. Штами пересівали на поживні середовища, які містили збільшену концентрацію препарату в 2 рази. Інтервали між пасажами визначали швидкістю росту мікроорганізмів. Культури, що швидко давали ріст, висівали через 2-3 доби. Всього виконали 30 пасажів. Після кожних 5 пасажів для контролю культури вивчали морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості мікроорганізмів і їх чутливість до протимікробних засобів.

2.6. Дослідження якісних параметрів слізної рідини (кристалографія) після впливу декаметоксину і левофлоксацину

Слізну рідину для проведення кристалографії набирали атравматичною стерильною канюлею із нижнього склепіння кон'юнктивальної порожнини. Потім розміщали краплю сльози на знежирене предметне скло. Після висихання отримані зразки оглядали із допомогою світлового мікроскопу. Всього проведено 120 кристалографічних досліджень (120 очей). Аналіз отриманих даних проводили з урахуванням співвідношення поясів кристалізації за шириною та характером будови кристалів в кожному із них [212].

В нормі в фаціях слізної рідини спостерігали чітко виділений периферичний пояс, кристалізацію у вигляді рівномірної або хвилеподібної смуги з характерними радіально або хаотично спрямованими тріщинами. Проміжний пояс представлений папоротеподібними кристалами з прямими або вигнутими променями першого і другого порядку. Центральний пояс характеризували дрібні або великі поліморфні кристали. Співвідношення поясів кристалізації в нормі відповідало пропорції 1: 3,5: 3 або 1:2:4. Патологічні ознаки проявлялися у вигляді порушення формування поясів кристалізації, відсутності чіткої морфологічної картини кристалів. Співвідношення поясів кристалізації варіювало в таких пропорціях: 1: 0: 6-8 або 1: 1,5: 4,5.

Феномен хрестоподібної кристалізації слізної рідини потенційно обумовлений високою концентрацією маркерів запалення (інтерлейкіни, цитокіни) в сльозі на тлі важких дистрофічних змін епітелію кон'юнктиви, які пов'язані з активною запальною інфільтрацією епітеліального шару.

2.7. Методика вивчення впливу антимікробних лікарських препаратів на організм тварин

Одним із важливих етапів дослідження властивостей хіміотерапевтичних препаратів є вивчення їх безпеки. Більшість небажаних

проявів побічної дії лікарських препаратів можна передбачити та попередити, виходячи з даних, одержаних в експериментах з використанням тварин. Досліди на тваринах дозволяють значною мірою гарантувати безпеку клінічних випробувань та наступної перспективи використання лікарських препаратів. В наш час широко використовують систему Надійної Лабораторної Практики (Good Laboratory Practice – GLP), що запроваджує уніфікацію умов та сприяє суттєвому зростанню рівня організації досліджень, метою яких є обґрунтування безпеки біомедичних розробок [213 – 214].

Порівняльне дослідження впливу антимікробних засобів декаметоксину (офтальмодек) і левофлоксацину на морфологічну структуру тканин ока та внутрішніх паренхіматозних органів (печінка, серце, легені, нирки, селезінка) проводили на кролях-самцях породи Шиншила віком 10 місяців, середньою масою тіла тварин (2500 ± 100) г.

Кроликів перед дослідом витримували на карантині 12 діб. Утримання експериментальних тварин відповідало вимогам наказу міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249 про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [214]. Досліди проводили в умовах віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Досліди на тваринах виконували згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України та у відповідності до вимог біоетики «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), «Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, що використовують з експериментальною та іншою метою», директив Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» [215]. Дотримання етичних норм засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол №3 від 25.05.2020 р.).

Дослідну групу складали 15 кролів, які не брали участі в інших наукових експериментах. Контрольну групу складали 3 тварин. Всього було використано 18 кролів. Для проведення досліджень використовували антисептики офтальмодек (декаметоксин 0,2 мг/мл) – II група, комбінували введення офтальмодеку і левофлоксацину (сигніцеф) з інтервалом 10 хв – III група, та тільки левофлоксацин (5 мг/мл) – IV група. Протимікробні засоби вводили шляхом інстиляції крапель в обидва ока кроля. В групі порівняння (I – контроль) в такому ж об'ємі закапували в очі 0,9 % фізіологічний розчин.

Введення крапель проводили 4 рази, кожні 4 години, відповідно о 8, 12, 16 та 20-й годинах та 12 годинною нічною перервою протягом 10 діб. Після першого закрапування засобів проводили два тунельні проколи одноразовим ножом 1,2 мм для моделювання мікрохірургічного втручання. Під час експериментального хірургічного втручання анестезіологічне забезпечення виконували внутрішньовенно пропофолом (40 мг/кг маси тіла; Fresenius Kabi, Австрія). Тварин на 10 добу виводили з експерименту, шляхом внутрішньовенної повітряної емболії.

Для дослідження гістологічного матеріалу використовували загальноприйнятту методику по Суботіну. На першому етапі відсепаровували шкіру, з подальшим проведенням розтину черевної та грудної порожнин, виконували забір шматочків тканин серця, легенів, печінки, селезінки, нирок. На третьому етапі проводили енуклеацію.

З очних яблук вирізали шматочки таким чином, щоб у гістологічний зріз потрапила рогівка, склера, кон'юнктива. З внутрішніх органів вирізались шматочки розмірами 1,0×1,0×0,3 см. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну (рН 7,2 – 7,4) протягом 24 – 48 годин, потім його проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали у парафін. Із отриманих парафінових блоків готували серійні напівтонкі зрізи товщиною 5-7 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопічну структуру вище вказаних об'єктів вивчали за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 100, 200 та 400 разів.

Визначення морфометричних параметрів структурних змін здійснювали за допомогою окулярної сітки (містить 49 квадратів), площа кожного квадрата дорівнювала $3,45 \times 10^{-4}$ мм² при збільшенні 200 та програми “Image Tools 3,6”. В процесі гістометричних досліджень отримували серії зображень, на яких проводили лінійні виміри товщини кожного шару стінки очного яблука. Оцінювали морфологічні зміни внутрішніх органів у результаті застосування вище вказаних препаратів, проводили математичну обробку даних на персональному комп’ютері з використанням стандартного пакета “Microsoft Excel 2007” [216].

2.8. Методи лабораторного дослідження

Всім пацієнтам проводили лабораторні та інструментальні обстеження. До обов’язкових лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на цукор, кров на RW, HBs-антиген, коагулограма) додатково в сироватці крові визначали С-реактивний білок (СРБ), імуноглобуліни М та G, як маркери запалення [217 - 220].

Визначення концентрації рівня імуноглобулінів (Ig M, Ig G) в крові людини проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до Ig M, Ig G. При динамічному спостереженні за станом пацієнта для отримання результатів, що відображають адекватну зміну титру імуноглобулінів використовували набори реагентів одного виробника. Концентрація Ig M в сироватці крові клінічно здорових людей у віці від 20 до 50 років знаходиться в межах 60 – 250 МЕ/мл (0,48 – 2,0 мг/мл) [221 – 224].

Результати основних лабораторних досліджень отримані за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора Mythic 18 (Швейцарія), кількісні значення імуноглобулінів отримані з використанням імуноферментного аналізатора Numareader Plus (Німеччина), СРБ визначали за допомогою

швидкісного латекс-тесту. Всі прилади пройшли метрологічний контроль, сертифіковані.

Забір матеріалу для досліджень і транспортування проводили згідно інструкцій про проведення лабораторних досліджень. Результати лабораторних досліджень співставляли із заданими показниками гематологічного аналізатора і порівнювали із загальноприйнятими значеннями фізіологічної норми.

З інструментальних обстежень обов'язковими були флюорографія або рентгенографія строком до 1 року та електрокардіографія. Для встановлення або виключення протипоказів з боку загального стану пацієнта проводили консультації терапевта або сімейного лікаря, стоматолога (для діагностики, а при потребі і санація ротової порожнини), отоларинголога (для уточнення наявності запальних процесів і їх санацію в ротоглотці і пазухах) та інших спеціалістів за потребою.

2.9. Методи клінічного дослідження

Обстеження пацієнтів починали зі збору скарг і анамнезу. Звертали увагу, чи отримував хворий і протягом якого періоду антимікробні препарати у вигляді крапель для місцевого застосування до звернення. З'ясування таких деталей було необхідним для виключення впливу протимікробних крапель на результати мікробіологічного дослідження посіву з кон'юнктиви очей.

Пацієнти, які потребували хірургічного лікування очей, проходили повне офтальмологічне обстеження (візометрію, тонометрію, периметрію, біомікроскопію, кераторефрактометрію, ехобіометрію, офтальмоскопію, при потребі – комп'ютерну томографію). Обов'язково визначали наявність ознак місцевого запального процесу (дерматит, блефарит, мейбоміт, кон'юнктивіт, кератит, увеїт, дакріоцистит). При виявленні місцевого інфекційно-запального процесу пацієнту призначали лікування, а операцію відкладали до повного одужання пацієнта і ліквідації запальних ознак.

Ретельно підготовленому до хірургічного втручання пацієнтові (без будь-яких ознак інфекційного процесу, місцевих і загальних) в день операції виконували забір матеріалу з кон'юнктивальної порожнини для мікробіологічного дослідження за допомогою стерильного одноразового аплікатора з транспортною пробіркою і середовищем AMIES в індивідуальній упаковці. Око, на якому планувалося втручання, вважали досліджуваним, а інше око того ж пацієнта слугувало для порівняння.

Біоматеріал для дослідження з кожного ока поміщали в окрему пробірку. Підписані пробірки з матеріалом доставляли протягом 1 год в бактеріологічну лабораторію.

Серед обстежених хворих були чоловіки та жінки віком від 41 до 92 років. Середній вік пацієнтів склав $71,5 \pm 10,1$ років (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Вікова та гендерна структура оперованих пацієнтів (вік, стать)

Вік, років	Чоловіки, кількість	Чоловіки, %	Жінки, кількість	Жінки, %	Всього, кількість	Всього %
41-50	7	5,8	2	1,7	9	7,5
51-60	10	8,3	3	2,5	13	10,8
61-70	15	12,5	12	10,0	27	22,5
71-80	17	14,2	23	19,2	40	33,4
81-92	6	5,0	25	20,8	31	25,8
Всього	55	45,8	65	54,2	120	100

В більш молодому віці, від 41 року до 61 року (середній вік $55,54 \pm 2,4$ рр.) переважали чоловіки в якості пацієнтів, у віці 61 – 70 років (середній вік $65,6 \pm 2,1$ рр.), різниця між жінками і чоловіками була несуттєвою. У групі пацієнтів віком 71 - 80 років чисельно переважали жінки. У віковому

діапазоні 81 – 92 рр. (середній вік $85,3 \pm 2,0$ рр.) значна перевага в кількості теж належала пацієнтам-жінкам.

Більшість обстежених пацієнтів було прооперовано з приводу катаракти – 78 чоловік (65 %), причому 70,5 % (55 чоловік) з них належали до вікової групи 71 – 92 рр. (табл. 2.5). Всі пацієнти були поділені на три групи: I група – отримували офтальмодек (ДКМ), II група – офтальмодек (ДКМ) і левофлоксацин, III група – тільки левофлоксацин. Передопераційна підготовка пацієнтів включала в себе чотирикратне закрапування протимікробних крапель, відповідно до груп спостереження. Інтервал між інстиляціями 5-10 хв за 1 год до операції.

Таблиця 2.5.

Структура оперованих хворих в залежності від нозології

Діагноз	Вікові групи пацієнтів					Всього
	41-50	51-60	61-70	71-80	81-92	
Катаракта	1	3	19	24	31	78
Глаукома	0	5	3	2	0	10
Відшарування сітківки	8	5	5	0	0	18
Вікова макулодистрофія, інтравітреальні ін'єкції	0	0	0	14	0	14

В умовах операційної проводили обробку операційного поля декасаном (ДКМ) в I і II групах, а в III групі звичайним методом із одноразовим застосуванням йодіскіну (повідон-йод 2,0 %) та 70° спирту на поверхні шкіри периокулярної ділянки. Після накладання стерильного покриття за повіки встановлювали стерильні марлеві серветки. Наприкінці операції закрапували в кон'юнктивальну порожнину відповідні протимікробні засоби, в III групі

додатково вводили під кон'юнктиву 0,2 мл (8 мг) гентаміцину з дексаметазоном 0,2 мл (1 мг), в I і II групі – додатково не вводили нічого. Накладали стерильну монокулярну пов'язку. Через 2 год після операції пов'язку знімали та інстилювали протимікробні засоби 4 рази на добу протягом 7-10 днів. На наступний день після операції і перші 7 днів хворого ретельно обстежували під біомікроскопом для оцінки наявної запальної реакції.

Ступінь прояву післяопераційного запалення оцінювали в балах за такими клінічними ознаками:

А) Ступінь перикорнеальної ін'єкції судин:

1 бал – фізіологічна норма (кон'юнктива блідно-рожева, склера білого кольору);

2 бали – слабкий ступінь перикорнеальної ін'єкції у ділянці корнеосклерального розрізу і нормальний колір кон'юнктиви та склери на решті простору;

3 бали – виразна перикорнеальна ін'єкція судин лімба і склери в ділянці корнеосклерального розрізу і менш виразна на решті простору лімба;

4 бали – різко виражена перикорнеальна ін'єкція червоного кольору на всьому просторі очного яблука.

Б) набряк рогівки:

1 бал – фізіологічна норма (прозора на всьому просторі);

2 бали – слабо виражена набряклість рогівки в верхній її третині;

3 бали – помірна набряклість рогівки у верхній третині, поява складок десцементової оболонки;

4 бали – виразний набряк епітелію і строми всієї рогівки, десцеметит.

В) Стан райдужки і зіниці:

1 бал – рисунок райдужки звичайний, ділянка зіниці чиста, реакція її на світло уповільнена;

2 бали – райдужка набрякла, зіниця правильної форми, її реакція на світло уповільнена;

3 бали – райдужка набрякла, у ділянці зіниці фібрин або фібринозна плівка, задні синехії, реакція зіниці на світло відсутня;

4 бали – виразна набряклість райдужки, фібринозний випіт на райдужці й у просвіті зіниці, колова задня синехія, гіпопіон, реакція зіниці на світло відсутня.

Оцінку суб'єктивних скарг хворого проводили за такими параметрами: відчуття стороннього тіла в оці, світлобоязнь. Кількісно ступінь прояву ознак запальної реакції (перикорнеальна ін'єкція, ступінь набряку рогівки, стан райдужки) оцінювали в балах за схемою, розробленою в Інституті ім. В. П. Філатова АМН України [225].

2.10. Методика статистичного аналізу результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакету програм «STATISTICA 6.0» (ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA), офісних програм (MS Word 2016, MS Excel 2016). Кількісні ознаки було представлено у вигляді $M \pm m (\pm s)$ (M середнє арифметичне, m – помилка середнього значення вибіркової сукупності, s – середнє квадратичне відхилення). Якісні показники представлено у вигляді абсолютної кількості та відсотків.

Для характеристики ефективності застосування антимікробних засобів в пацієнтів з хірургічною патологією очей, крім описової статистики, виконували дослідження значущості відмінностей між середніми значеннями декількох груп даних методом однофакторного дисперсійного аналізу із використанням критерію Фрідмана (Friedman ANOVA), статистичну значущість різниці оцінювали обчисленням коефіцієнта Кендалла. У випадку розподілу, що відрізнявся від нормального використовували непараметричний критерій для незалежних вибірок U-критерій Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$, при значеннях $p < 0,01$ високодостовірними.

Для визначення взаємозв'язків між показниками кристалографії та кількістю мікроорганізмів у хворих використовували кореляційний аналіз – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Сила кореляційного зв'язку не залежить від його напрямку і визначається абсолютним значенням коефіцієнта кореляції $|r_s^*| = r_s$: «сильний» ($r_s > 0,7$), «середній» ($0,50 < r_s < 0,69$), «помірний» ($0,30 < r_s < 0,49$), «слабкий» ($0,20 < r_s < 0,29$), «дуже слабкий» ($r_s < 0,19$) [216, 226 – 228].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУЧАСНИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЩОДО ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОФТАЛЬМОХІРУРГІЇ

Розвиток післяопераційних інфекційних ускладнень у офтальмологічних пацієнтів обумовлює умовно-патогенна мікробіота (90 %), серед якої найчастіше виявляють стафілококи (60 %) [148 – 149]. В нашому дослідженні в переважній більшості від пацієнтів було виділено та ідентифіковано *S. aureus* (39,2 %) [229].

Профілактика і лікування гнійно-запальних процесів в хірургії має життєво важливе значення. Особливо в умовах зростання резистентності мікроорганізмів до антимікробних засобів. Формування стійкості мікробіоти призводить до зниження ефективності терапії, розвитку загрозливих інвалідізуючих ускладнень, збільшення вартості лікування і необхідності пошуку ефективних протимікробних препаратів або їх комбінацій [230].

З врахуванням значної мінливості властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів та переважання мікроорганізмів роду *Staphylococcus* серед збудників періопераційних ускладнень у хворих з патологією ока було вивчено чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до ХТЗ, а також проведено дослідження протимікробної активності сучасних антисептиків та ФХ з визначенням їх МБсК, МБцК щодо *S. aureus ATCC 25923* і виявлених штамів стафілококів в клініці (n=47).

Дослідження проводили відповідно з використанням загальноприйнятих якісного (диско-дифузійний) та кількісного (двократних серійних розведень) методів, відповідно до наказу МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [179].

3.1. Визначення чутливості клінічних штамів стафілокока до антимікробних засобів

Для розширення уявлень про біологічні властивості ізолятів провідних мікробних колонізаторів очей пацієнтів, яким виконували хірургічні втручання, було проведено визначення чутливості до антибіотиків у клінічних штамів стафілококів. Загальновідомо, що диско-дифузійний метод базується на здатності антибактеріальних препаратів дифундувати з просочених ними паперових дисків в поживне середовище і пригнічувати ріст мікроорганізмів висіяних на поверхні агару, що дозволяє провести якісну оцінку їх антибіотикочутливості. За діаметром зони затримки росту мікроорганізми характеризували як чутливі, помірностійкі та стійкі штами [180].

Одержані результати дослідження засвідчили, що значна частина штамів стафілококів була чутливою до амоксицикліну клавуланату (55 %), гентаміцину (71 %), левофлоксацину (65 %), моксіфлоксацину (90 %), норфлоксацину (51 %), офлоксацину (51 %), ципрофлоксацину (45 %), тобраміцину (78 %), цефтріаксону (88 %), цефтазидиму (94 %), цефазоліну (82 %) та оксациліну (78 %). Було визначено, що ізоляти *Staphylococcus spp.* абсолютно резистентні до ампіциліну і цефепіму.

Серед клінічних штамів стафілококів виявлено помірно стійкі штами до ципрофлоксацину (31 %), кларитроміцину (31 %), ванкоміцину (25 %), левоміцетину (21 %), лінкоміцину (25 %), амоксицикліну клавуланату (14 %), левофлоксацину (13 %), норфлоксацину (12 %), гентаміцину (12 %). Резистентність виявили у клінічних штамів стафілококу до цефепіму (100 %), ампіциліну (96 %), азитроміцину (63 %), ванкоміцину (61 %), лінкоміцину (59 %), левоміцетину (57 %), офлоксацину (45 %), кларитроміцину (36 %), амоксицикліну клавуланату (31 %), ципрофлоксацину (24 %), тобраміцину (22 %), левофлоксацину (22 %), оксациліну (18 %), гентаміцину (17 %), цефазоліну (16 %), цефтріаксону (10 %), цефтазидиму (6 %) (рис 3.1).

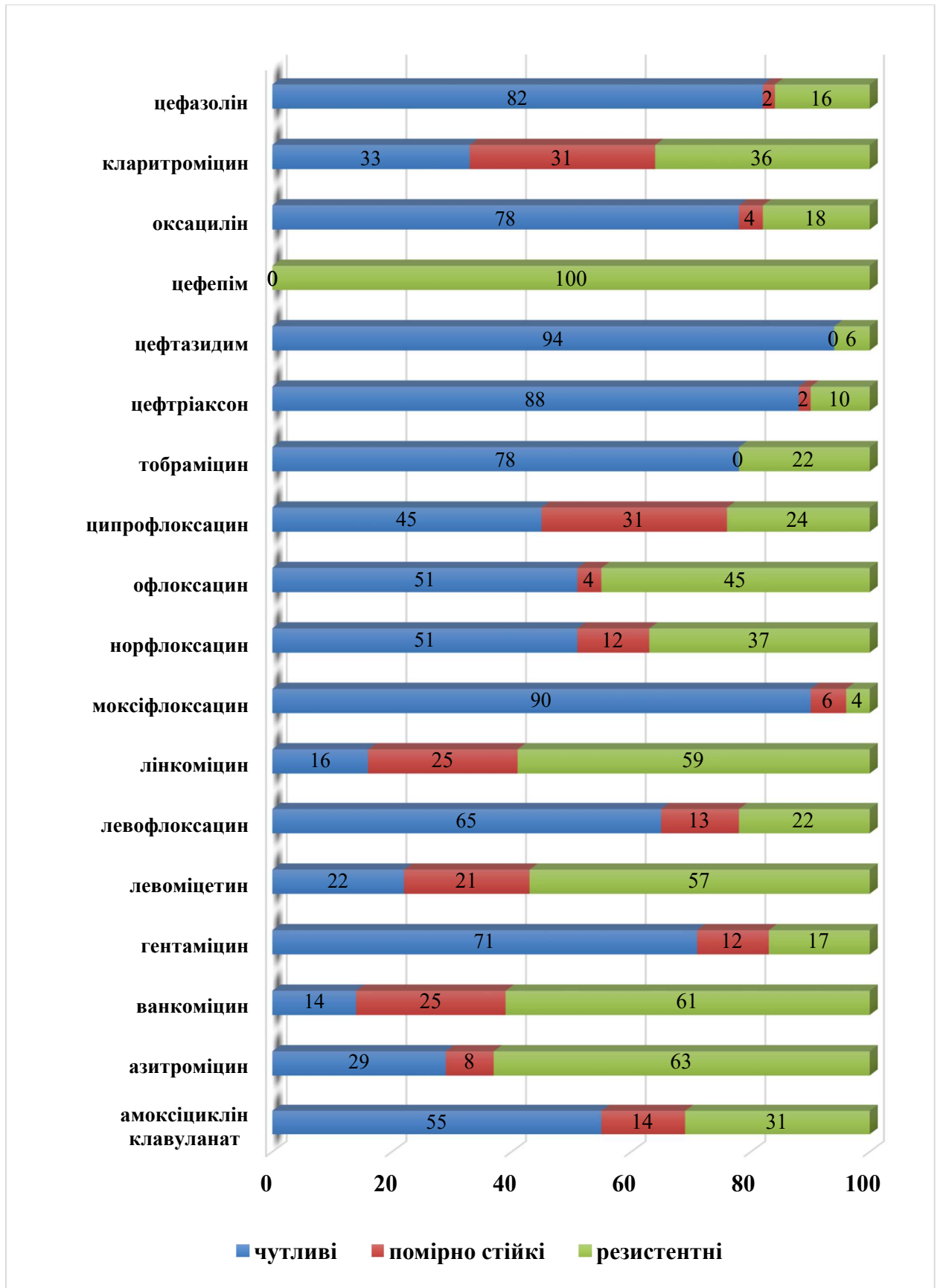


Рис. 3.1. Чутливість до антибактеріальних засобів клінічних штамів *S. aureus* (n=47) у %.

Згідно даних антибіотикочутливості клінічних штамів стафілококів, жоден із досліджуваних протимікробних засобів не забезпечував 100 % ефективності.

Таким чином, антимікробними препаратами вибору в офтальмології для профілактики інфекційних ускладнень та місцевого лікування хворих із стафілококовою інфекцією залишається моксіфлоксацин (90 % чутливі), левофлоксацин (65 % чутливі) та тобраміцин (78 % чутливі). Цефалоспорини та пеніциліни можуть бути використаними для лікування стафілококових інфекцій. Але, на жаль, не випускаються у вигляді очних форм (краплі, мазі).

Дослідження антибіотикочутливості диско-дифузійним методом показало, що існує необхідність поглибленого дослідження чутливості клінічних штамів золотистого стафілокока як провідного збудника інфекційних ускладнень ока, з метою визначення ефективних засобів серед хіміотерапевтичних препаратів та антисептиків.

3.2. Протимікробна активність антисептиків та фторхінолонів

Для дослідження та порівняльного аналізу були використані антисептики декаметоксин (ДКМ), окомістин (ОК) з діючою речовиною мірамістин. Серед антибіотиків обрали найчастіше вживані фторхінолони левофлоксацин (ЛФ), моксіфлоксацин (МФ), норфлоксацин (НФ), офлоксацин (ОФ), ципрофлоксацин (ЦФ) та антибіотики хлорамфенікол (левоміцетин; ЛЕВ) та гентаміцину сульфат (ГЕН).

Встановлено найменше значення МБсК щодо клінічних штамів *S. aureus* у ДКМ, окомістину, ципрофлоксацину та гентаміцину. Клінічні та музейні штами стафілокока були чутливими до ДКМ, ОК в межах від 0,72 до 2,49 мкг/мл. Найнижчі значення МБсК (0,72 мкг/мл) визначили в ДКМ. Встановлено, що середня МБсК ДКМ (0,72 мкг/мл) в 3,5 рази менша від середньої МБсК ОК (2,49 мкг/мл) (табл. 3.1; рис. 3.2).

Таблиця 3. 1

Характеристика бактеріостатичних та бактерицидних властивостей антисептиків та хіміотерапевтичних асобів щодо клінічних штамів *S. aureus* (n=47; в мкг/мл)

Протимікробні засоби	МБсК*, мкг/мл (M±m)	p***	МБцК**, мкг/мл (M±m)	p***
Декаметоксин	0,72±0,09	-	3,19±0,4	-
Окомістин	2,49±0,22	<0,001	45,74±4,24	<0,001
Ципрофлоксацин	3,42±0,71	<0,05	15,23±3,04	<0,05
Левофлоксацин	25,92±10,06	>0,05	117,50±45,76	>0,05
Моксіфлоксацин	11,94±3,81	<0,05	36,21±10,18	<0,05
Офлоксацин	7,44±1,42	<0,01	31,62±5,85	<0,01
Норфлоксацин	10,15±1,65	<0,001	45,73±7,59	<0,001
Левоміцетин	73,97±10,11	<0,001	177,86±13,62	<0,001
Гентаміцин	6,45±1,36	<0,01	24,57±5,25	<0,01

Примітка: *- мінімальна бактеріостатична концентрація; **- мінімальна бактерицидна концентрація; ***- в порівнянні з декаметоксином.

Найнижчу середню МБсК серед антибіотиків визначили у ципрофлоксацину (3,42 мкг/мл) і гентаміцину сульфату (6,45 мкг/мл). Встановлено, значно вищі показники МБсК щодо клінічних штамів *S. aureus* у хлорамфеніколу (73,97 мкг/мл), левофлоксацину (25,92 мкг/мл), моксіфлоксацину (11,94 мкг/мл), норфлоксацину (10,15 мкг/мл), офлоксацину (7,44 мкг/мл), гентаміцину (6,45 мкг/мл), і ципрофлоксацину (3,42 мкг/мл) в

порівнянні з антисептиками окомістином (2,49 мкг/мл) та ДКМ (0,72 мкг/мл), що свідчило про нижчу протимікробну активність антибіотиків, ніж в антисептиків.

Отримані данні щодо низької достовірності ($p>0,05$) МБсК (25,92 мкг/мл) та МБцК (117,5 мкг/мл) левофлоксацину обумовлені тим, що лише 65 % мікробіоти були чутливими до середніх концентрацій протимікробного засобу. Помірну чутливість штамів, які реагували лише на високі концентрації препарату було встановлено в 13 % випадків. Решта 22 % ізолятів були резистентними.

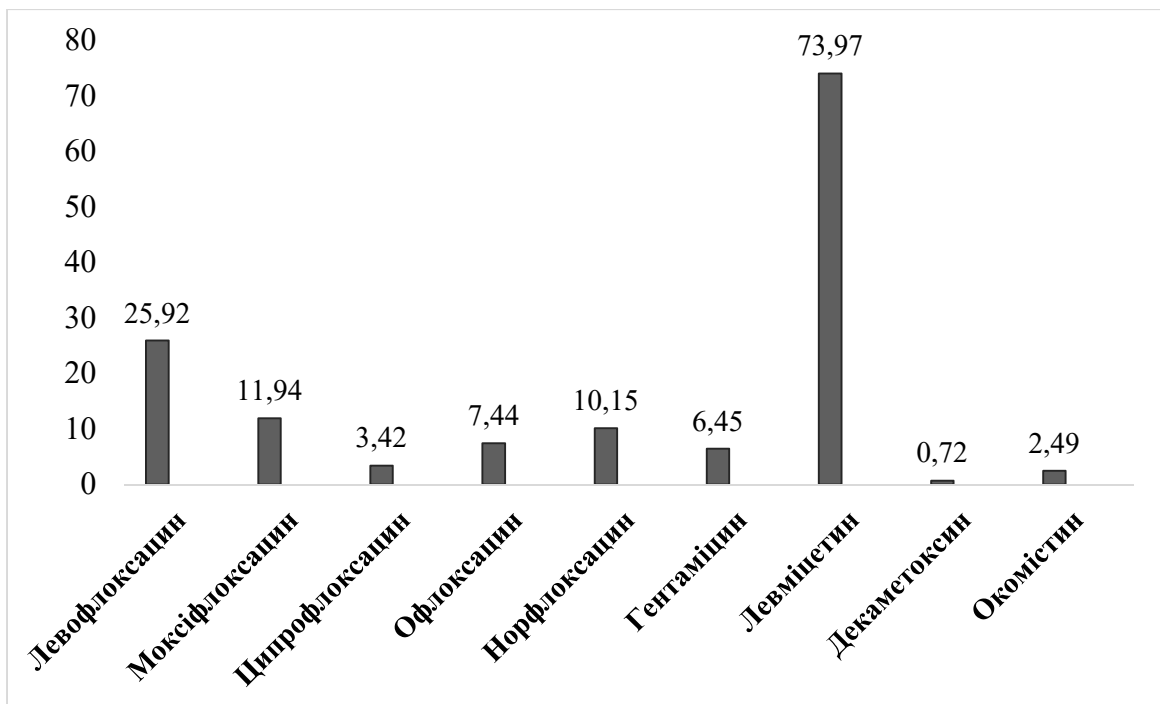


Рис 3.2. Показники середньої мінімальної бактеріостатичної концентрації протимікробних засобів, в мкг/мл.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що середні МБсК протимікробних препаратів були вищі відповідної концентрації ДКМ щодо досліджуваних мікроорганізмів у 3,5 – 102,7 раза, а саме: окомістин – в 3,5 раза ($p<0,001$), ципрофлоксацин – в 4,8 раза ($p<0,05$), гентаміцин – в 8,9 раза ($p<0,01$), офлоксацин – в 10,3 раза ($p<0,01$), норфлоксацин – в 14,1 раза ($p<0,001$), моксіфлоксацин – у 16,6 раза ($p<0,05$), левофлоксацин – у 36 разів ($p>0,05$), а левоміцетин – в 102,7 раза ($p<0,001$).

Встановлено, що препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук проявили максимальну бактеріостатичну активність щодо мікроорганізмів, в той час як антибіотик хлорамфенікол показав свою неефективність проти штамів роду *Staphylococcus*. Дослідженнями виявлено переваги в пригніченні росту стафілококів при застосуванні антисептика декаметоксину перед антибіотиками, про що свідчили вищі показники бактеріостатичних концентрацій останніх.

Результати вивчення бактерицидних властивостей антисептиків показали суттєві переваги даних засобів в порівнянні з переліченими вище хіміотерапевтичними препаратами. Так, встановлено найменші середні значення МБЦК щодо досліджуваних ізолятів стафілокока у ДКМ (3,19 мкг/мл). Окомістин виявився у 14,3 раза менш активним у порівнянні з ДКМ (рис. 3.3).

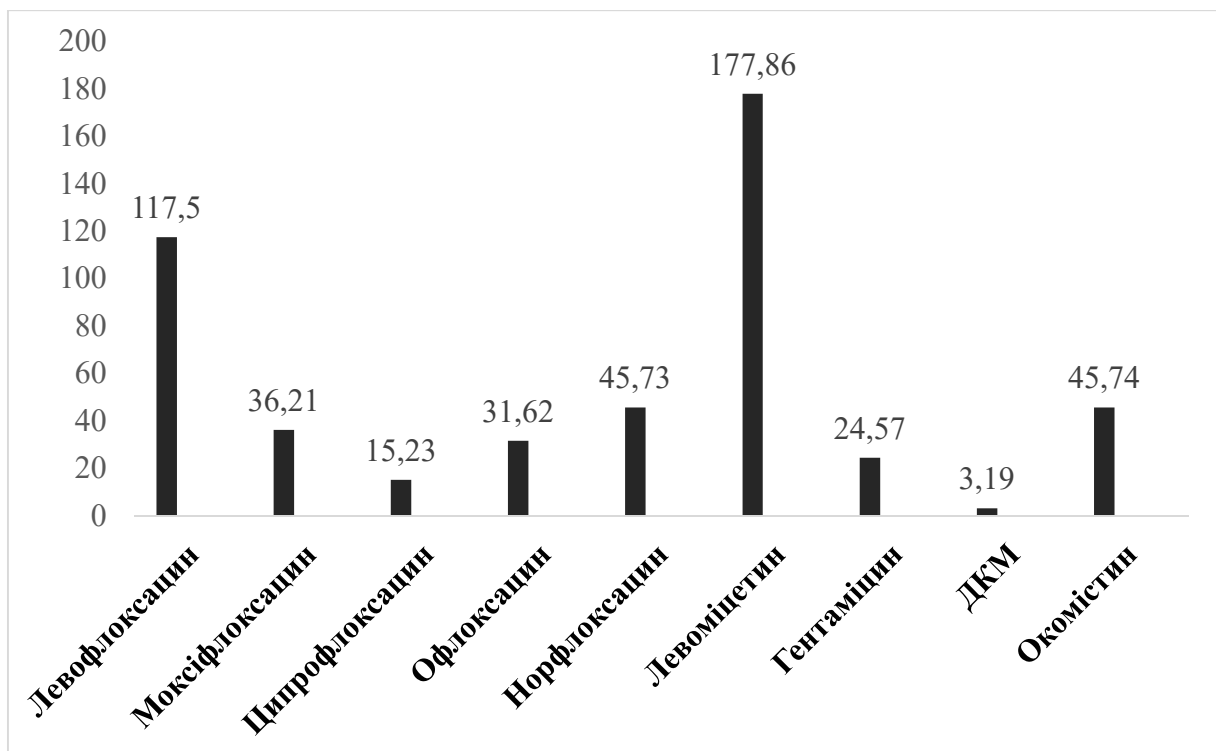


Рис 3.3. Показники середньої мінімальної бактерицидної концентрації протимікробних засобів, мкг/мл.

Встановлено, що показники середньої МБЦК окомістину (45,74 мкг/мл) були подібними як і в норфлораксацину (45,73 мкг/мл) ($p < 0,001$). Найменшу середню МБЦК виявили у ципрофлораксацину (15,23 мкг/мл), що перевищувала МБЦК ДКМ лише у 4,8 рази ($p < 0,05$). Середня МБЦК гентаміцину склала 24,57 мкг/мл, що в 7,7 рази перевищувало середнє значення МБЦК ДКМ і в 1,9 рази було меншим, ніж середнє МБЦК окомістину ($p < 0,001$) ($p < 0,001$).

Серед фторхінолонів найнижчу МБЦК визначали у ципрофлораксацину (15,23 мкг/мл). Середня МБЦК офлораксацину (31,62 мкг/мл) була в 2,1 рази більшою, ніж у ципрофлораксацину і в 9,9 рази більшою, ніж у ДКМ ($p < 0,01$). Середня МБЦК моксіфлораксацина (36,21 мкг/мл) була в 11,4 рази більшою за МБЦК ДКМ ($p < 0,05$) і у 2,4 рази перевищила МБЦК ципрофлораксацину.

Середня МБЦК норфлораксацину (45,73 мкг/мл) була в 3 рази більшою за МБЦК ципрофлораксацину та в 14,3 рази більшою, ніж МБЦК ДКМ ($p < 0,001$). Середня МБЦК левофлораксацину (117,5 мкг/мл) перевищила відповідні значення ципрофлораксацину в 7,7 рази і була вищою за середнє МБЦК ДКМ у 36,8 рази. Середня МБЦК левоміцетину була 177,86 мкг/мл, що перевищило МБЦК ДКМ у 55,8 рази ($p < 0,001$).

Отже, встановлено, що найнижчі показники МБСК у антисептика ДКМ (0,72 мкг/мл). МБСК антибіотиків та фторхінолонів значно перевищували даний показник для ДКМ: у ципрофлораксацину (в 4,8 рази; $p < 0,05$) у левоміцетину (в 102,7 рази; $p < 0,001$).

Дослідження показали, що МБЦК ДКМ щодо стафілококів найменша серед усіх протимікробних засобів. МБЦК ципрофлораксацину перевищила аналогічний показник ДКМ (у 4,8 рази; $p < 0,05$), левоміцетину (в 55,8 рази; $p < 0,001$). Результати засвідчили необхідність пошуку шляхів підвищення ефективності протимікробної терапії, особливо щодо антибіотикорезистентних збудників.

3.3. Визначення протимікробної активності фторхінолонів в присутності декаметоксину

Для пошуку шляхів підвищення чутливості та розширення переліку антимікробних засобів для застосування в офтальмохірургії було вивчено комбінований вплив фторхінолонів і антисептика ДКМ на клінічні штами стафілокока. Дослідження комбінованого впливу антимікробних властивостей фторхінолонів та ДКМ проводили методом серійних розведень на музейному штамі *S. aureus* ATCC 25923, а також на помірно стійких і стійких клінічних штаммах *S. aureus* (n=42), отриманих від пацієнтів, яким проводили мікрохірургічні втручання на очах. Визначали мінімальну бактеріостатичну, мінімальну бактерицидну концентрації протимікробних препаратів окремо в чистому вигляді та із додаванням суббактеріостатичних концентрацій (субБсК, 1/4 МБсК) ДКМ.

В дослідженні було встановлено низьку чутливість до фторхінолонів клінічних штамів *S. aureus*, високу чутливість до ДКМ (МБсК $0,66 \pm 0,1$; МБцК $3,19 \pm 0,4$ мкг/мл). В результаті дослідження встановили зростання чутливості резистентних і помінорезистентних штамів *S. aureus* до фторхінолонів в присутності субБсК ДКМ: МБсК ципрофлоксацину в присутності ДКМ зменшилась майже в 4 рази, норфлоксацину – в 5,5 рази, офлоксацину – в 6,8 рази, левофлоксацину – в 14,9 рази, моксифлоксацину в 7,1 рази (табл. 3.2.; рис. 3.4., 3.5).

Встановлено, що при додаванні субБсК ДКМ МБцК препаратів щодо клінічних резистентних штамів *S. aureus* знижувались у норфлоксацину – в 5,7 рази, офлоксацину – в 9,2 рази, левофлоксацину – в 6,9 рази, ципрофлоксацину – в 8,6 рази, моксифлоксацину – в 7,9 рази. Одночасне застосування антисептика ДКМ і різних фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів забезпечує ефективний захист від стафілококової інфекції, сприяє боротьбі з антибіотикорезистентними штамми *S. aureus*.

Таблиця 3.2

Характеристика антимікробної дії на клінічні штами *S.aureus* фторхінолонів при їх комбінованому застосуванні з суббактеріостатичними концентраціями антисептичного засобу декаметоксину

Фторхінолони	Кількість ізолятів мікро-організмів	Мінімальна бактеріостатична концентрація антибіотиків (мкг/мл)			Мінімальна бактерицидна концентрація антибіотиків (мкг/мл)		
		в звичайних умовах	в присутності ДКМ*	кратність зменшення МБсК в присутності ДКМ*	в звичайних умовах	в присутності ДКМ*	кратність зменшення МБсК в присутності ДКМ*
		M±m			M±m		
Норфлуксацин	26	18,44±1,84	3,38±0,45	5,46 ^{††}	96,36±14,16	16,79±2,18	5,74 ^{††}
Офлоксацин	24	18,62±3,41	2,74±0,27	6,80 ^{††}	103,06±39,94	11,22±2,54	9,19 ^{**}
Левовфлоксацин	19	65,28±22,46	4,37±1,26	14,94 ^{***}	437,91±154,55	63,16±23,07	6,93 ^{**}
Ципрофлоксацин	28	6,74±1,19	1,80±0,34	3,74 [†]	50,89±26,26	5,90±0,89	8,63 ^{**}
Моксифлоксацин	21	56,73±20,05	7,96±3,71	7,13 ^{**}	266,93±100,87	33,82±15,00	7,89 ^{**}

Примітка.*-суббактеріостатична концентрація антисептичного засобу; **- p>0,05, ***- p<0,05, †- p<0,01, ††- p<0,001 – достовірність різниці МБсК та МБцК фторхінолонів при їх комбінованому застосуванні з ДКМ в порівнянні зі звичайними умовами.

У дослідженні при застосуванні субБсК ДКМ встановлено зменшення МБсК норфлораксацину в 5,5 раза, офлораксацину – в 6,8 раза, левофлораксацину – в 14,9 раза, ципрофлораксацину – в 3,7 раза, моксифлораксацину в 7,1 раза щодо резистентних і помірнорезистентних штамів *S. aureus*.

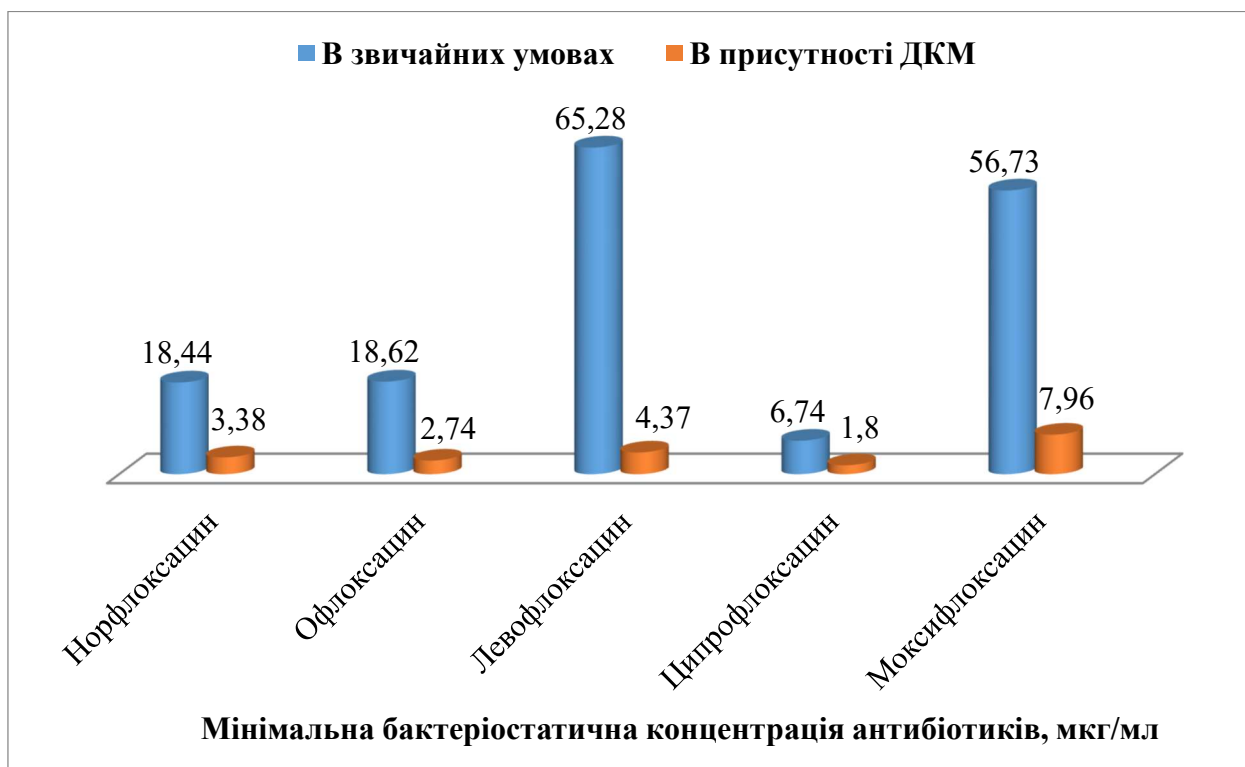


Рис. 3.4. Характеристика бактеріостатичних властивостей фторхінолонів в звичайних умовах та в присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ (середні значення).

Встановлено, що МБсК щодо клінічних стійких штамів *S. aureus* норфлораксацину в звичайних умовах – $96,36 \pm 14,16$ мкг/мл, після додавання ДКМ знизилось до $16,79 \pm 2,18$ мкг/мл. Аналогічна тенденція зниження бактерицидних концентрацій була характерною для всіх фторхінолонових хімотерапевтичних засобів, які підлягали вивченню. Встановлено зниження мінімальної бактерицидної концентрації у фторхінолонів під впливом ДКМ у норфлораксацину в 5,7 раза, у офлораксацину – в 9,2 раза, у левофлораксацину – в 6,9 раза, у ципрофлораксацину – в 8,6 раза, а у моксифлораксацину в 7,9 раза.

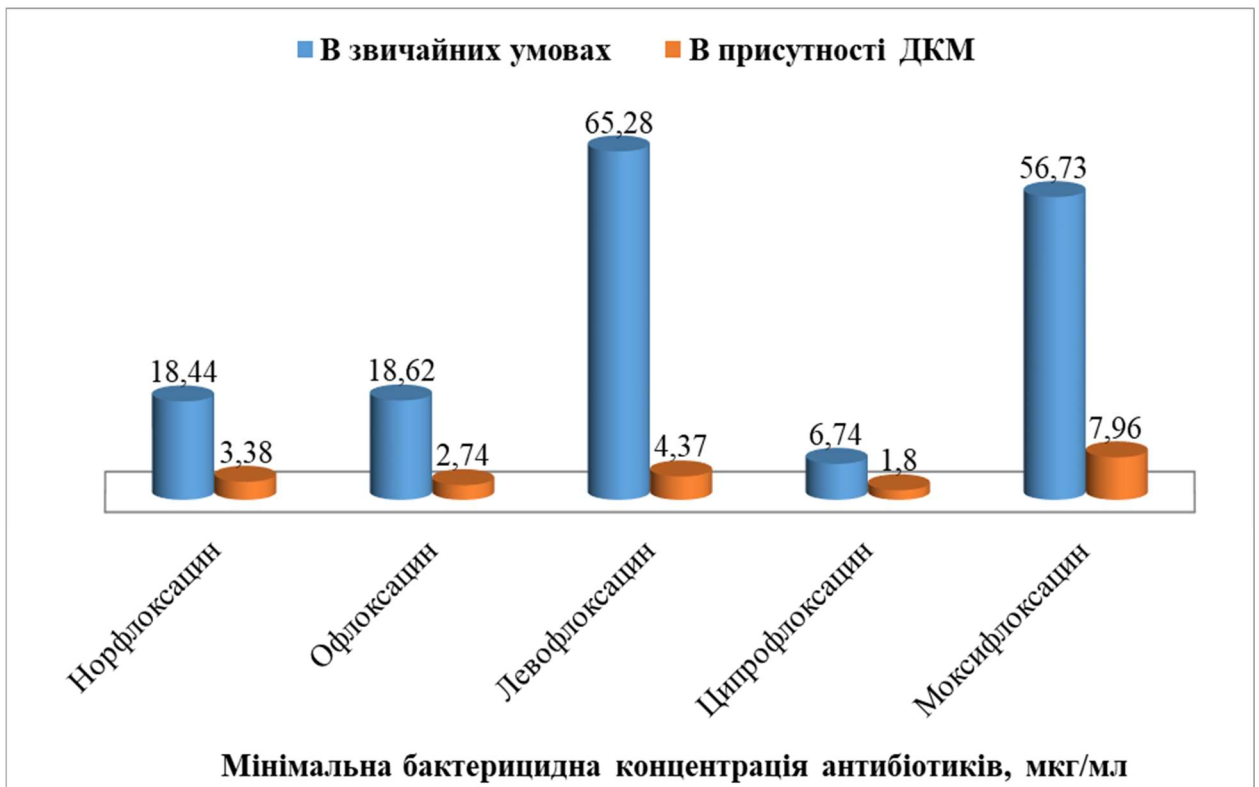


Рис. 3.5. Характеристика бактерицидних властивостей фторхінолонів в звичайних умовах та в присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ (середні значення).

За даними проведеного дослідження доведено, що в присутності антисептичного лікарського засобу ДКМ, чутливість резистентних та помірно стійких штамів *S. aureus* до антибіотиків зростає в рази. Максимальне зростання чутливості стафілокока зафіксовано до левофлоксацину, який рекомендований асоціацією європейських фахівців для профілактики інфекційних ускладнень в офтальмохірургії.

Результати дослідження демонструють підвищення антимікробної активності фторхінолонів щодо золотистого стафілокока в присутності антисептика ДКМ, що характеризувалось зниженням МБЦК. Дослідженням доведено, що в середньому коливання кратності підвищення чутливості стійких штамів *S. aureus* до фторхінолонів знаходиться в діапазоні 5,7 – 9,2 раз. Так, одержані результати проведеного дослідження комбінованої дії фторхінолонів з антисептиком, який належить до четвертинних амонієвих сполук, засвідчили синергічну антистафілококову дію, що в свою чергу

свідчить про можливість використання даних протимікробних засобів в боротьбі зі стійкими ізолятами *S. aureus*. Одержані дані корелюють з відомими літературними даними щодо властивостей ДКМ підвищувати чутливість мікроорганізмів роду *Staphylococcus* до антибіотиків. Результати доводять доцільність комбінованого використання антибіотиків та антисептиків [230].

3.4. Дослідження формування резистентності в штамів *S. aureus* до очних крапель на основі антисептиків, антибіотиків та фторхінолонів

Профілактика і лікування гнійно-запальних процесів в хірургії має життєво важливе значення. Особливо в умовах зростання кількості резистентних до антимікробних засобів штамів збудників. Мікроорганізми володіють здатністю адаптуватися, пристосовуватися до несприятливих умов існування і формувати набуту резистентність до антимікробних засобів.

Формування стійкості мікробіоти призводить до зниження ефективності терапії, розвитку загрозливих інвалідізуючих ускладнень, збільшення вартості лікування, що зумовлює необхідність синтезу нових протимікробних препаратів або застосування їх комбінацій. Враховуючи це, ми вважали за доцільне дослідити особливості швидкості формування резистентності *S. aureus* до антимікробних препаратів.

Для оцінки темпів розвитку стійкості мікроорганізмів вивчали мінімальну бактерицидну концентрацію антисептиків офтальмодеку і окомістину, антибіотиків левофлорсацину і гентаміцину щодо еталонного тестового штама *S. aureus* ATCC 25923 та двох клінічних ізолятів *S. aureus* 23, *S. aureus* 141 в умовах пересівання на середовища, що містили суббактеріостатичні концентрації досліджуваних препаратів.

В результаті проведених досліджень встановлено поступове формування резистентності *S. aureus* до офтальмодеку. В процесі пасажування мікроорганізмів на 5 пасажі резистентність у *S. aureus* ATCC 25923 зростає лише у 2 рази, у клінічних штамів у 2-4 рази, таку тенденцію визначали до 10

пасажу. Після 15 пасажу резистентність у *S. aureus* ATCC 25923 та клінічних штамів *S. aureus* збільшилась в порівнянні із контролем у 4 рази, після 20 – у 8 разів, після 25 – у 8 – 16 разів. На 30 пасажі стійкість зростає у 8 – 16 разів (рис 3.6).

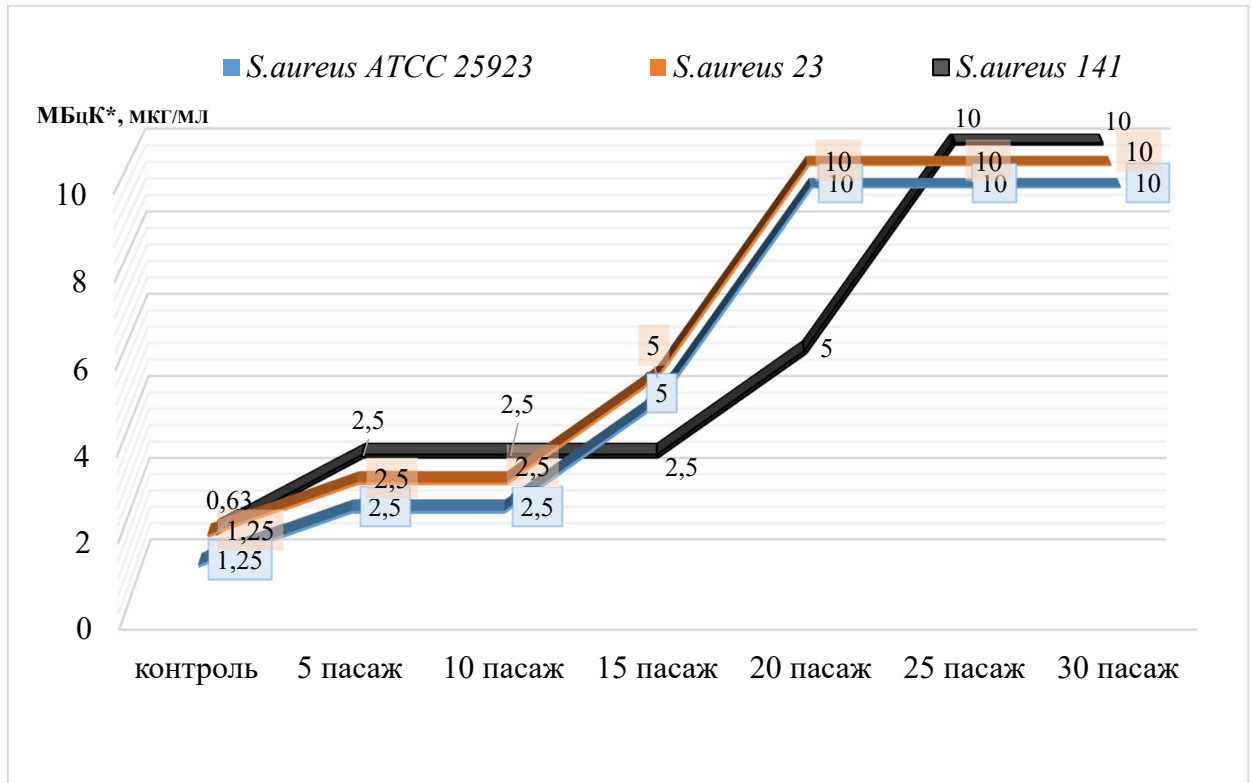


Рис. 3.6. Характеристика формування резистентності у *S. aureus* ATCC 25923 та клінічних штамів *S. aureus* (n 2) до офтальмодеку; *- мінімальна бактерицидна концентрація; контроль – вихідна чутливість мікроорганізмів.

Дослідження показало поступове формування резистентності штамів *S. aureus* до окомістину (рис. 3.7).

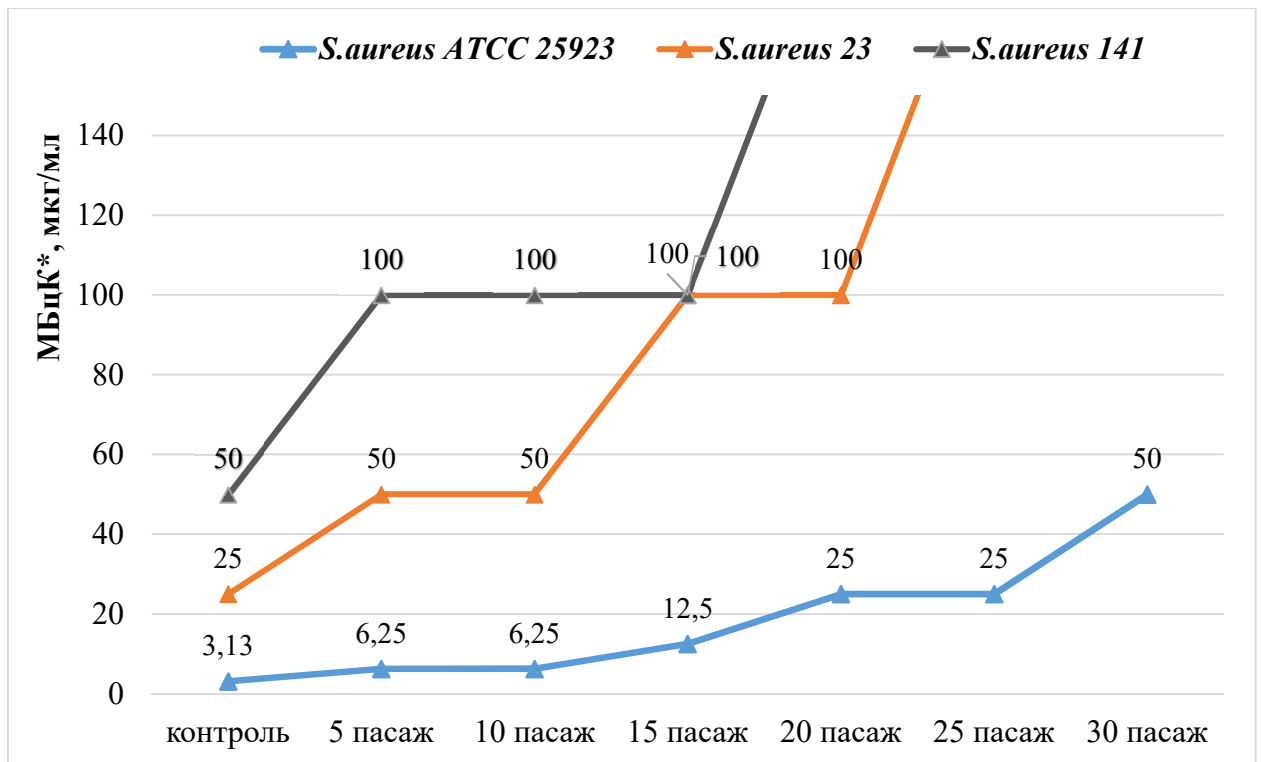


Рис. 3.7. Характеристика формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 та клінічних штамів *S. aureus* (n 2) до окомістину; *- мінімальна бактерицидна концентрація; контроль – вихідна чутливість мікроорганізмів.

Початкова суббактеріостатична концентрація становила 1/2 від МБсК (від 3,13 до 50,0 мкг/мл). При подальшому культивуванні штамів золотистого стафілокока в середовищі в присутності окомістину МБсК зроста вдвічі на 5 пасажі. Після 15 пасажів спостерігали зниження чутливості *S. aureus* ATCC 25923 і клінічного ізоляту *S. aureus* 23 (в 4 рази), а чутливість *S. aureus* 141 зменшилась лише в 2 рази.

Після 15-20 пасажу виявлено збільшення стійкості обох клінічних штамів до окомістину, в порівнянні з контролем (в 2-4 рази). МБсК окомістину була неефективною, так як у двох досліджуваних клінічних культур спостерігали ріст з першого сектору, що свідчило про сформовану резистентність до концентрації препарату у готовій лікарській формі антисептичного препарату (100 мкг/мл), засвідчивши відсутність

ефективності 0,01 % розчину на основі мірамістину. *S. aureus* 141, перевищувала вихідну концентрацію антисептика в лікарській формі очних крапель, що становить 100 мкг/мл, і відповідно, не забезпечувала затримки росту, починаючи з першої пробірки. Після 30 пасажів стійкість до окомістину в *S. aureus* ATCC 25923 зростає в 16 разів.

Розвиток резистентності у *S. aureus* до левофлораксацину характеризувався стрімким ростом з арифметичною прогресією (рис. 3.8).

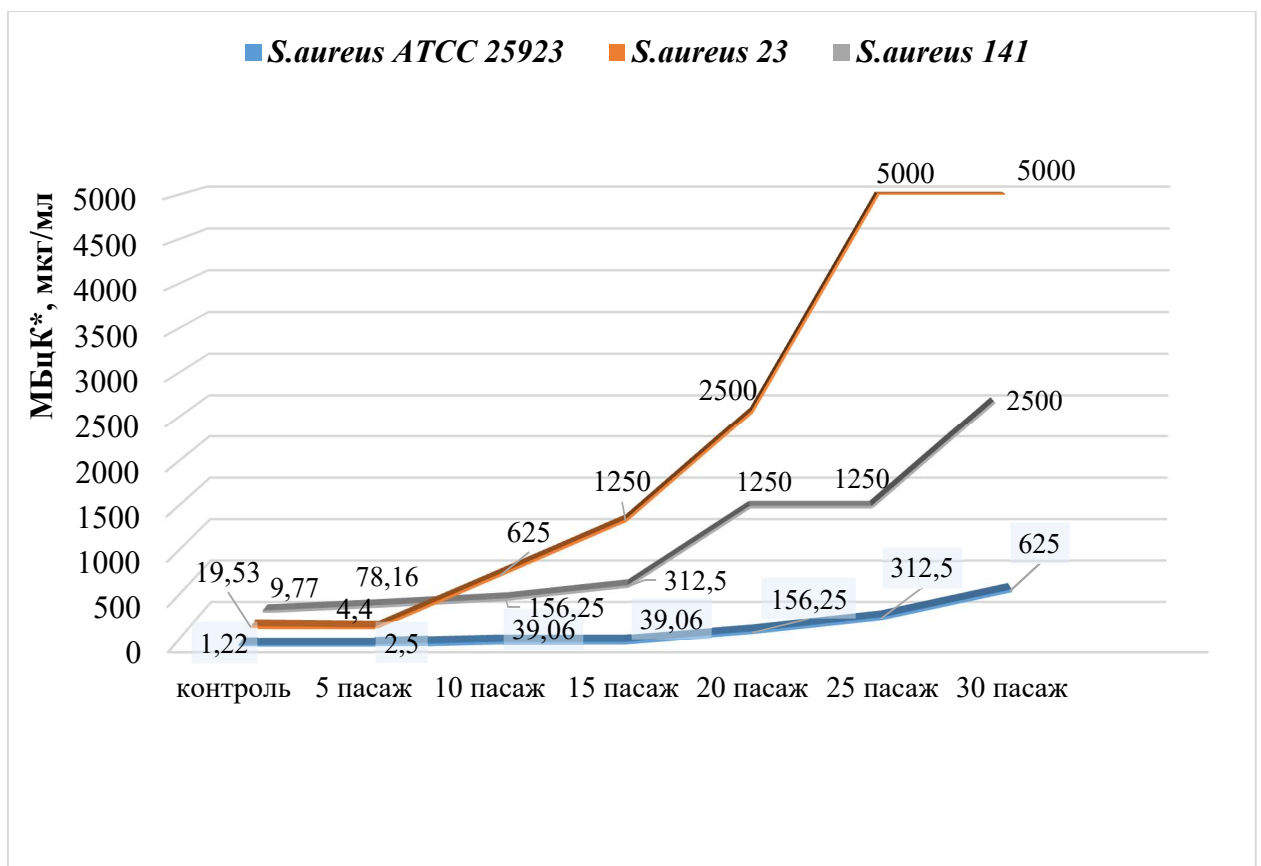


Рис. 3.8. Характеристика формування резистентності у *S. aureus* ATCC 25923 та клінічних штамів *S. aureus* (n 2) до левофлораксацину; *- мінімальна бактерицидна концентрація; контроль – вихідна чутливість мікроорганізмів.

Початкова бактеріостатична концентрація коливалась від 1,22 до 19,53 мкг/мл. При подальшому культивуванні штамів стафілококу в

середовищі в присутності суббактеріостатичних концентрацій левофлораксацину МБсК останньої зросла в 4 – 8 разів після 5 пасажу. Після 10 пасажів спостерігали зниження чутливості *S. aureus ATCC 25923* і *S. aureus 23* в 32 рази, а *S. aureus 141* – в 16 разів. Після 15 пасажів резистентність зросла в 32 – 64 рази. Після 20 пасажів виявлено збільшення стійкості, в порівнянні з контролем в 128 разів у всіх штамів мікроорганізмів.

Подальше культивування штамів *S. aureus* із збільшенням концентрацій левофлораксацину, необхідних для пригнічення мікроорганізмів, відображало зниження чутливості *S. aureus 141* до антибіотика у 128 разів. Після 30 пасажів згубні концентрації левофлораксацину для двох клінічних культур перевищили в 256 разів вихідну концентрацію, а для *S. aureus ATCC* МБцК зросла в 512 раз в порівнянні з контролем.

Формування резистентності у штамів *S. aureus* до гентаміцину стрімко зростало. Вже на 5 пасажі *S. aureus ATCC 25923* і *S. aureus 23* були стійкішими в 8 разів, порівняно з вихідними даними. Резистентність *S. aureus 141* після лише 5 пасажів зросла у 16 раз. Після проведених 10 пасажів в обох клінічних штамів стійкість збільшилась в 16 разів, а у *S. aureus ATCC* – в 32 рази. Починаючи із 15 пасажу резистентність *S. aureus ATCC* та *S. aureus 141* зросла в 64 рази в порівнянні з вихідною концентрацією препарату.

Культура *S. aureus 23* після 15 пасажів показала незмінну чутливість до гентаміцину (МБцК 100,0 мкг/мл). Подальший аналіз даних дослідження демонстрував, що після 20-25 пасажів у двох штамів резистентність збільшилась в 128 разів, а стійкість *S. aureus 23* зросла в 64 рази. Після 30 пасажів у всіх досліджуваних культур стафілокока реєстрували підвищення стійкості до антибіотика в 256 разів (рис 3.9).

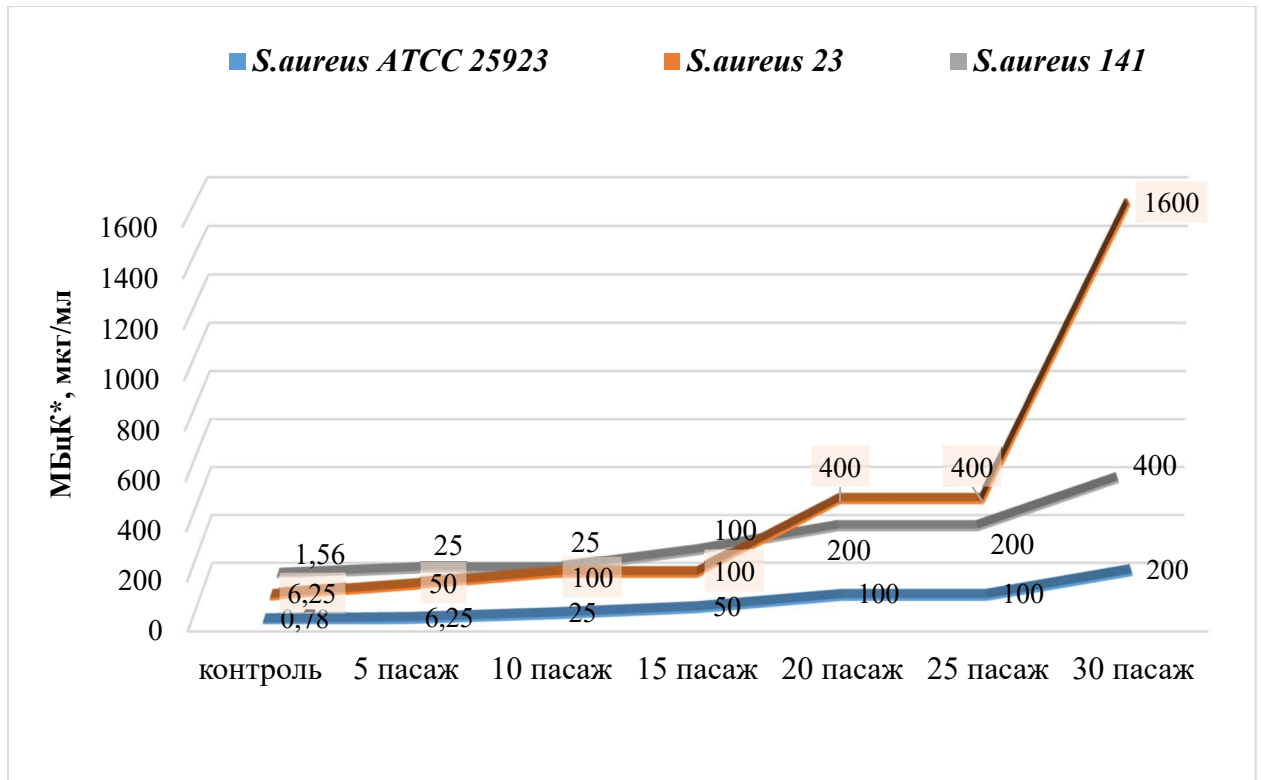


Рис. 3.9. Характеристика формування резистентності у *S. aureus* ATCC 25923 та клінічних штамів *S. aureus* (n 2) до гентаміцину; *- мінімальна бактерицидна концентрація; контроль – вихідна чутливість мікроорганізмів.

Резистентні форми стафілококу мали поліморфну будову, втрачали властивість утворювати пігмент на щільних поживних середовищах, зменшували гемолітичну і лецитиназну активність в порівнянні з контрольними культурами.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що формування резистентності до офтальмодеку в штамів стафілокока відбувається досить повільно, при культивуванні впродовж 30 пасажів. Ефективні протимікробні концентрації офтальмодеку, що містить ДКМ, значно перевищують дози препарату, до яких бактерії набули стійкості внаслідок культивування впродовж 30 пасажів.

Клінічні штами стафілокока здатні повільно формувати стійкість до окомістину, проте після 15 пасажу культивування вихідні концентрації антисептика, які містяться у готовій лікарській формі даного препарату

(100 мкг/мл) не забезпечують протимікробної дії на клінічних штамів, що вкзує на сформовану у них резистентність і свідчить про відсутність ефективності 0,01 % розчину на основі мірамістину щодо резистентних варіантів *S. aureus*.

Аналізуючи результати темпу розвитку стійкості культур до антибіотиків левофлоксацину і гентаміцину, встановлено швидке формування резистентності. Вже після 10 пасажів ефективна концентрація левофлоксацину перевищувала дозу антибіотика в офіційній формі готового препарату (500 мкг/мл) у одного клінічного штаму, а після 20 пасажів – у обох клінічних штамів. Дослідження підтверджує швидкі темпи формування резистентності у антибіотиків і необхідність комбінованого застосування антисептиків, надаючи перевагу офтальмодеку (ДКМ).

Висновки до розділу 3.

Показники протимікробної активності – МБсК та МБцК антисептика декаметоксину значно переважають відповідні дані, встановлені для інших антисептиків, фторхінолонів і антибіотиків.

В результаті проведеного дослідження встановлено зростання середньої МБсК щодо ДКМ у окомістину – в 3,5 раза, ципрофлоксацину – в 4,8 раза, гентаміцину – в 8,9 раза, офлоксацину – в 10,3 раза, норфлоксацину – в 14,1 раза, моксіфлоксацину – в 16,6 раза, левофлоксацину – у 36 раза, а левоміцетину – в 102,7 раза. Виявлені найнижчі середні показники МБцК у ДКМ. В інших антимікробних засобів середнє МБцК перевищувало МБцК ДКМ від 4,8 – до 55,8 раза у левоміцетину.

Чутливість клінічних штамів мікробіоти до антимікробних засобів варіабельна (від 45 до 94) %. Спостерігається відсутність 100 % чутливості до препаратів. Високий відсоток чутливості проявляється у засобів, для яких відсутні лікарські форми для місцевого введення в офтальмології. Висока чутливість клінічних штамів була підтверджена лише у левофлоксацину

(65 %) та моксіфлоксацину (90 %). Чутливість до інших фторхінолонів коливається від 45 до 51 %.

Комбіноване застосування декаметоксину і фторхінолонів (норфлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) забезпечує зниження необхідних бактеріостатичних концентрацій антибіотиків від 4 до 15 раз в порівнянні з даними, отриманими внаслідок дії тільки окремих препаратів. СубБсК дози декаметоксину обумовлюють підвищення чутливості стафілококів до фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів, що доводить зменшення бактерицидних концентрацій останніх в 5,7 – 9,2 раза.

Мікроорганізми, виділені від пацієнтів з поверхні кон'юнктиви характеризуються швидким розвитком стійкості до антибіотиків. Достатньо 10 пасажів, щоб ефективна концентрація засобу перевищувала протимікробну дозу готової лікарської форми препарату. Натомість, до ДКМ резистентність розвивається значно повільніше, після 30 пасажів ефективна згубна концентрація (10 мкг/мл) в 20 разів менша від концентрації ДКМ в готовому засобі. Можна припустити, що комбіноване застосування антисептика декаметоксину і різних фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів забезпечить ефективний захист від стафілокової інфекції і буде перешкоджати формуванню антибіотикорезистентних штамів *S. aureus*.

Результати досліджень представлені в даному розділі викладені в публікаціях [231 – 243].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕКАМЕТОКСИНУ, ФТОРХІНОЛОНІВ НА ОКО ТА ОРГАНІЗМ ТВАРИН

Фторхінолони у формі очних крапель широко застосовують для лікування гнійно-запальних захворювань ока. Антисептики призначають рідше через обмежений перелік. Вибір препарату, зазвичай, здійснюється емпірично, без попереднього дослідження чутливості мікрофлори. Антибіотики знаходяться у вільному доступі та розповсюджуються без рецептів через мережу аптек. В результаті необізнаності пацієнти часто нехтують призначеннями офтальмолога, безконтрольно використовуючи антимікробні засоби на власний розсуд. Лікарі загального профілю, сімейні лікарі для більш ефективного лікування часто призначають більше одного антибіотика. Надають перевагу новим препаратам. Внаслідок такого застосування антимікробних засобів спостерігають їх низьку ефективність, зростання резистентності мікроорганізмів і появу небажаних реакцій організму [244 – 245].

Комбіноване використання фторхінолонів і антисептика ДКМ показало високу ефективність в клінічній практиці. Важливе значення має безпека, відсутність токсичного впливу на тканини ока і тканини макроорганізму при застосуванні антимікробних препаратів. Відомо, що антимікробні засоби часто мають подразнюючу дію, гальмують процеси регенерації рогівки, викликають набряк тканин [246–248]. Невід’ємною частиною порівняльного дослідження антимікробних засобів є вивчення їх впливу на морфологічну будову ока і паренхіматозних органів. В даному розділі роботи проведено порівняльний аналіз гісто-морфологічних змін структур ока і паренхіматозних органів при застосуванні антисептика офтальмодека, хіміотерапевтичного засобу левофлоксацину в монотерапії та їх комбінації в експерименті на лабораторних тваринах.

Дослідну групу складали 15 кролів, які не брали участі в інших наукових експериментах. Контрольну групу (I) складали 3 тварини. Всього було використано 18 кролів. Для дослідження використовували антисептичний препарат офтальмодек і фторхінолон левофлоксацин, які вводили шляхом закрапування крапель в око кроля. В II дослідній групі закрапували тільки офтальмодек, в III групі – офтальмодек і левофлоксацин з інтервалом 10 хвилин, в IV групі – інстилювали виключно левофлоксацин. Після першого закапування крапель дослідній групі кролів проводили два тунельні проколи одноразовим ножом 1,2 мм для моделювання мікрохірургічного втручання. Контрольній групі в такому ж об'ємі закапували в очі 0,9 % фізіологічний розчин, проколи не робили.

4.1. Морфологічна, гістологічна характеристика впливу антисептичного засобу декаметоксину, фторхінолонів на тканини ока при їх періопераційному місцевому застосуванні

В контрольній I групі тварин, що отримували фізіологічний розчин у вигляді очних крапель, на 10-ту добу експерименту поверхня рогівки була гладенька, волога, блискуча, без будь-яких виразок та ран. При гістологічному дослідженні передній епітелій рогівки був представлений багат шаровим плоским незроговілим епітелієм. Товщина його в середньому складала 49 мкм ($0,09 \pm 0,03$ мкм). Кількість шарів клітин становила 5-6. Епітелій рогівки в її крайовій зоні поступово переходив у кон'юнктивальний епітелій, де визначали поодинокі макрофаги. У власній речовині рогівки визначали поодинокі блукаючі лімфоцити. Під епітелієм рогівки реєстрували добре розвинуту базальну мембрану, яка мала фібрилярну будову, товщина якої становила 7-8 мкм. Під базальною мембраною визначили тонкий (до $0,01 \pm 0,001$ мкм) безклітинний гомогенний передній шар рогівкової стромы (Боуменова мембрана).

Основна маса строми (*substantia propria*) містила шари сплюснених фіброblastів, розташованих між сполучнотканинними пластинками, що були представлені впорядкованими, паралельними до поверхні рогівки колагеновими волокнами. Щільність фіброblastів у ній складала $819 \pm 25,3$ клітин/ мм^2 . Позаду власної речовини визначали гомогенну амфoфільну десцеметову мембрану завтовшки $0,03 \pm 0,007$ мкм. Десцеметовий ендотелій заднього шару рогівки був представлений клітинами, які розташовувались одним шаром вздовж всієї поверхні збереженої мембрани.

Склера являла собою щільну сполучнотканинну оболонку, товщиною в задній частині ока 0,2-0,3 мм, а біля рогівки – 0,5 мм. Складалась з паралельно розташованих колагенових волокон, між якими визначали сплюснені фіброblastи. Поряд з колагеновими волокнами визначали невелику кількість еластичних волокон. У склері біля місця виходу зорового нерва реєстрували значну кількість меланоцитів. (рис. 4.1).

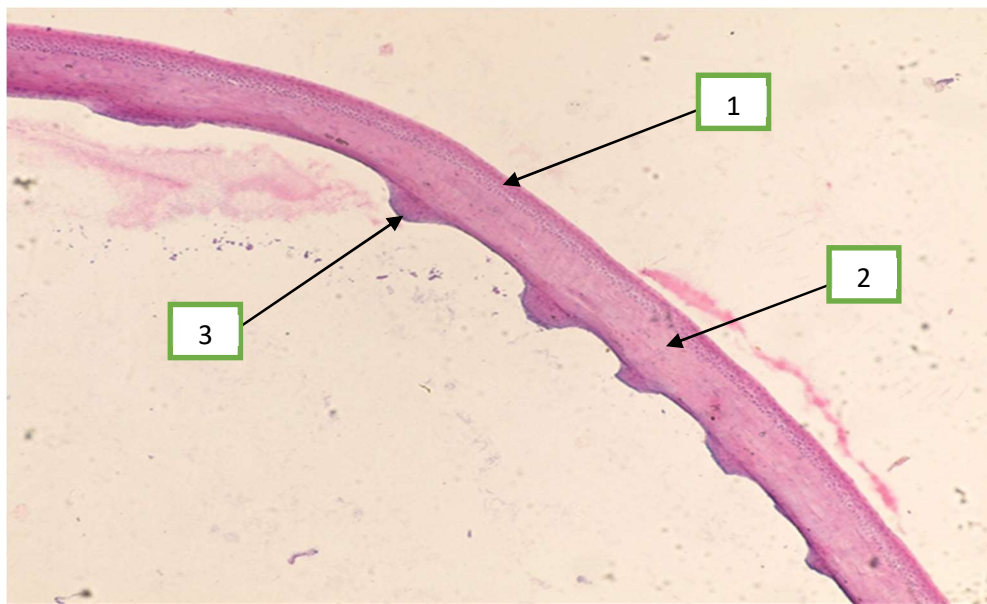


Рис. 4.1 Око кроля I контрольної групи: 1 – передній епітелій рогівки, 2 – основна речовина строми, 3 – десцеметова мембрана. Зabarвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$.

В II експериментальній групі на 10-ту добу після інстиляції офтальмодеку гістологічно встановлено лише деяке потовщення епітеліального шару за рахунок активно проліферуючого базального шару, наявність помірного набряку епітелію у вигляді вакуолізації. Волокна власної речовини були пухкі, набряклі, з утворенням складок рогівки. Запальний інфільтрат – відсутній (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Око кроля II експериментальної групи: 1 – помірний набряк, розшарування основної речовини строми; 2 – проліферація епітеліального шару. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Таким чином, у тварин, які отримували офтальмодек, встановили подібність гістологічної структури рогівки до такої у тварин групи порівняння. Виявлена відмінність в гістологічному зрізі у вигляді незначного потовщення епітелію і незначного набряку епітелію.

В III експериментальній групі на 10-ту добу після використання офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином (інтервал 10 хв) гістологічний аналіз засвідчив деяке потовщення епітеліального шару за рахунок ознак

активної проліферації базального шару, незначного набряку епітелію у вигляді вакуолізації. Волокна власної речовини були пухкішими, набрякшими, з утворенням складок рогівки з ознаками хаотичного розташування новоутворених волокон. Ознаки запального інфільтрату – відсутні (рис. 4.3).

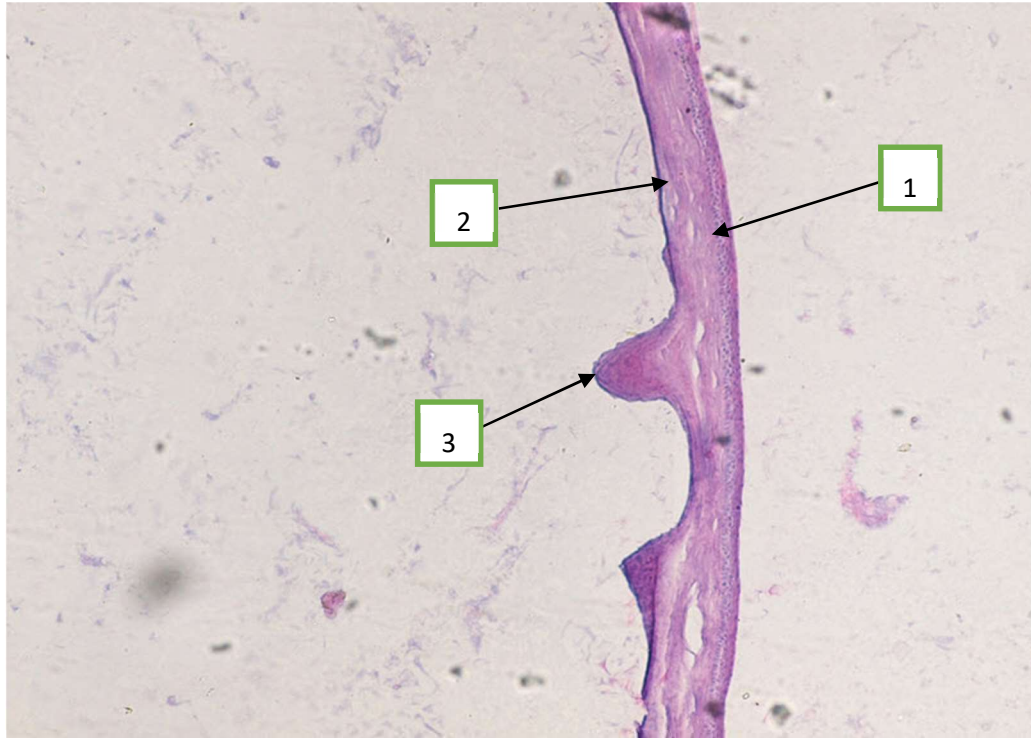


Рис. 4.3 Око кроля ІІІ експериментальної групи: 1 – помірний набряк, розшарування фібрилярних структур основної речовини стромы, 2 – проліферуючий епітеліальний шар, 3 – зморшкувата десцеметова мембрана. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Отже, у тварин, які отримували комбінацію офтальмодеку і левофлоксацину, було встановлено подібність гістологічної структури рогівки до такої у тварин контрольної групи. Виявлено відмінність гістологічного зрізу у вигляді незначного потовщення епітелію і незначного набряку епітелію. Встановлено, що застосування двох засобів призвело до хаотичного розташування новоутворених волокон.

В IV групі тварин, які отримували очні краплі левофлоксацину, гістологічний аналіз на 10-ту добу засвідчив ознаки більш вираженого набряку епітелію і власної речовини в порівнянні з II – III групою спостереження: вакуолізація епітелію, набряку та розшарування волокон, зморшки Боуменової мембрани. Запальний інфільтрат також був відсутній. Гістологічні зміни представлені ознаками потовщення епітелію, що складався з 10-11 шарів клітин, розташованих з деяким порушенням стратифікації шарів. Ядра клітин базального шару витягнуті або округлі. Встановлено відсутність ознак мітозу, відшарування внутрішнього ендотеліального шару (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Око кроля IV експериментальної групи: 1 –значний набряк, розшарування фібрилярних структур основної речовини строми; 2 –проліферація епітеліального шару. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Таким чином, після застосування левофлоксацину гістологічна структура рогівки характеризується більш вираженим набряком епітелію і власної речовини, в порівнянні з II і III експериментальними групами, проліферацією епітелію, порушенням стратифікації шарів, розшаруванням

волокон, зморшками Боуменової мембрани. Переважання проліферації епітелію (10 – 11 шарів проти 3 – 5 шарів в контрольній групі), значна дегенерація і відшарування внутрішнього ендотеліального шару, що виникають в результаті періопераційного застосування левофлоксацину свідчать про можливе пригнічення репаративних процесів тканин рогівки.

4.2. Морфологічна, гістологічна характеристика паренхіматозних органів кролів в умовах місцевого застосування антисептичних та фторхінолонових антибактеріальних препаратів

В результаті експериментального дослідження вивчено макроскопічну та мікроскопічну будову печінки, серця, нирки, легені та селезінки. У тварин I групи порівняння (контроль), що отримували фізіологічний розчин у вигляді очних крапель, макроскопічно печінка мала гладеньку блискучу поверхню, гострий край, колір коричнево-червонуватий. Пальпаторно тканина печінки пружна.

Мікроскопічно визначили частковість в організації печінкової тканини. Центральна вена кожної частки та судини триад мала помірне кровонаповнення. Гепатоцити в частках були зібрані в балки. Гепатоцити в балках були щільно розташовані, мали середні розміри з чіткими межами та рівномірно розподіленим в ядрах хроматином, визначали помірне забарвлення ядер. Двоядерні гепатоцити не виявляли. В одиничних гепатоцитах визначали дрібні білкові включення, або вакуолі. Міжбалкові простори були щілиноподібні, клітини Купфера зі сплющеними ядрами. На підставі отриманих даних можна вважати, що структурно-функціональна організація печінки не була змінена (рис. 4.5, А).

У тварин II експериментальної групи, які отримували офтальмодек, при макроскопічному дослідженні на 10-ту добу експерименту поверхня печінки не відрізнялось від морфологічних особливостей печінки тварин групи порівняння і відповідала нормі. При мікроскопічному дослідженні виявлено

типову збережену часткову організацію паренхіми печінки, яка гістологічно не відрізнялась від структури печінкової тканини в групі порівняння. Гістологічно встановлено, що гепатоцити та їх ядра були середніх розмірів, окремі ядра були блідіші з чіткими контурами. Двоядерних гепатоцитів не визначали. Встановлено, що навколоядерна зона гепатоцитів компактна, цитоплазма по периферії лише подекуди дрібнозерниста, окремі гепатоцити з дрібними вакуолями в цитоплазмі. Міжбалковий простір був щілиноподібний. Відмічено незначний набряк клітин Купфера. (рис. 4.5, Б).

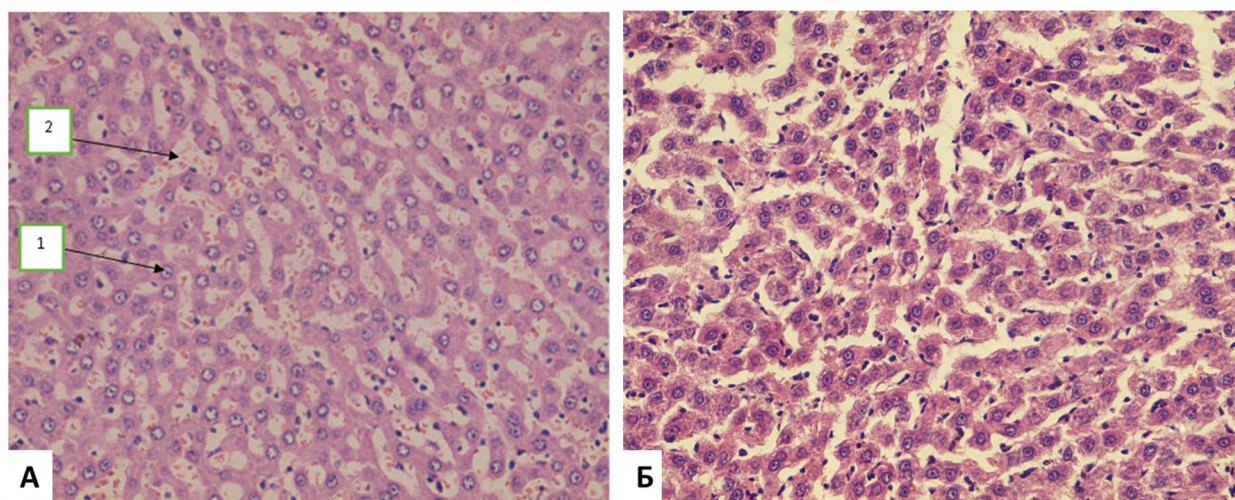


Рис. 4.5. Печінка кроля нормальної гістологічної будови: 1 – збережена балкова будова, гепатоцити без будь-яких дистрофічних змін, 2 – незначне повнокрів'я синусоїдів. I група порівняння (А). Збережена балкова будова гепатоцитів, зернистість цитоплазми деяких гепатоцитів. II експериментальна група (Б). Зabarвлення гематоксилін-еозин.×400.

Таким чином, при місцевому використанні очних крапель офтальмодек, структура печінки порівняно з контролем була не змінена. У тварин III групи, які отримували офтальмодек в комбінації з левофлоксацином, при макроскопічному дослідженні встановлено гладеньку поверхню печінки, а її передній край злегка заокруглений, колір поверхні зрізу коричнево-багряний. При гістологічному дослідженні встановлено збережену часткову тканинну організацію печінки. Визначили розширення судин триад і центральної вени, з ознаками різко повнокров'я. Гепатоцити навколо

центральної вени і до середньої частки були зібрані в балки, на периферії частки виявлялась нечітка балкова організація, міжбалкові простори були щілиноподібні. Між гепатоцитами, особливо на периферії частки, виявляли округлі дрібні еозинофільні вclusions. Переважна більшість гепатоцитів була середніх розмірів, із великими ядрами з чіткими межами, хроматин був зібраний під каріолею. Цитоплазма в гепатоцитах була однорідна, гомогенна, в частини клітин еозинофільна, бліда, в окремих клітинах блідобазофільна. Визначили групи клітин з ознаками білкової та жирової дистрофії гепатоцитів (зернистість, вакуолізація цитоплазми), явищами каріопікнозу і каріорексису. Зареєстровано поодинокі двоядерні гепатоцити. В цитоплазмі гепатоцитів визначали скупчення ліпідно-позитивних включень яскраво-помаранчевого кольору (рис.4.6 (А, Б)).

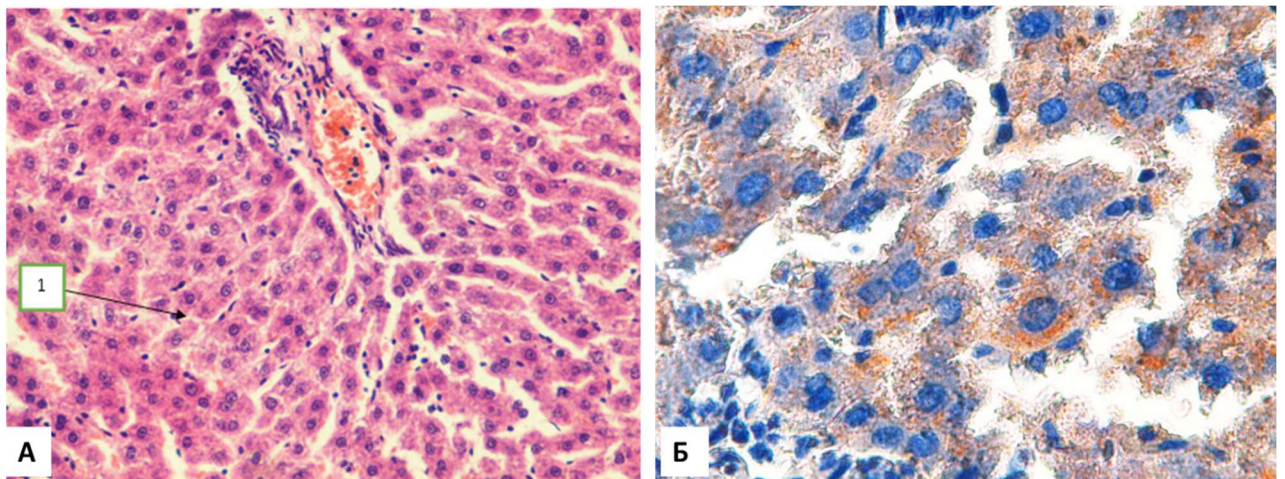


Рис. 4.6. Печінка кроля при комбінованому місцевому застосуванні офтальмодеку з левофлоксацином (ІІІ група): 1 – клітини із зернистістю та вакуолізацією цитоплазми (ознаки білкової та жирової дистрофії гепатоцитів). Забарвлення гематоксилін – еозин. $\times 200$ (А). Забарвлення суданом ІІІ для виявлення жирових включень. $\times 400$ (Б).

Таким чином, при експериментальному застосуванні офтальмодеку разом із левофлоксацином шляхом закрапування очних крапель, виявляли збережену будову печінки порівняно з монотерапією офтальмодеком та

групою порівняння. Відмічені незначні ознаки білкової та жирової дистрофії, розширення і повнокрів'я судин були маловиражені та свідчили про відсутність загального токсичного впливу місцевого комбінованого застосування антисептика на основі ДКМ та фторхінолонових очних крапель.

При застосуванні левофлорксацину (IV група), макроскопічно у тварин діагностовано незначне збільшення печінки, поверхня якої була гладенькою. На розрізі тканина малокровна, блідо-коричневого кольору, дещо тьмяна. Мікроскопічно в даній групі центральні вени та судини триад печінки були спазмовані. При цьому структурно-функціональна організація тканини печінки була збережена подібно до гістологічної структури печінки тварин з комбінованою антимікробною терапією офтальмодеком і левофлорксацином. Всередині частки гепатоцити зібрані в невідповідно розташовані балки з розширеними міжбалковими просторами. Спостерігали набряк клітин Купфера, в яких визначались округлі ядра.

Власне гепатоцити були переважно середніх розмірів з нечіткими межами, зернистою, мутною та базофільною цитоплазмою, ядрами середніх розмірів і середньої інтенсивності забарвлення (хроматин зібраний під каріолемою). Визначали групи гепатоцитів з пікнотичними ядрами, а місцями – поодинокі двоядерні. Подібно до тварин групи, які отримували комбіновану антимікробну профілактику антисептиком з фторхінолоном, в цитоплазмі таких гепатоцитів визначали ознаки жирової дистрофії. Навколо деяких судин виявляли дрібні лімфоїдні інфільтрати. В цитоплазмі деяких гепатоцитів визначали скупчення ліпідно-позитивних включень яскраво-помаранчевого кольору (рис. 4.7., А, Б.).

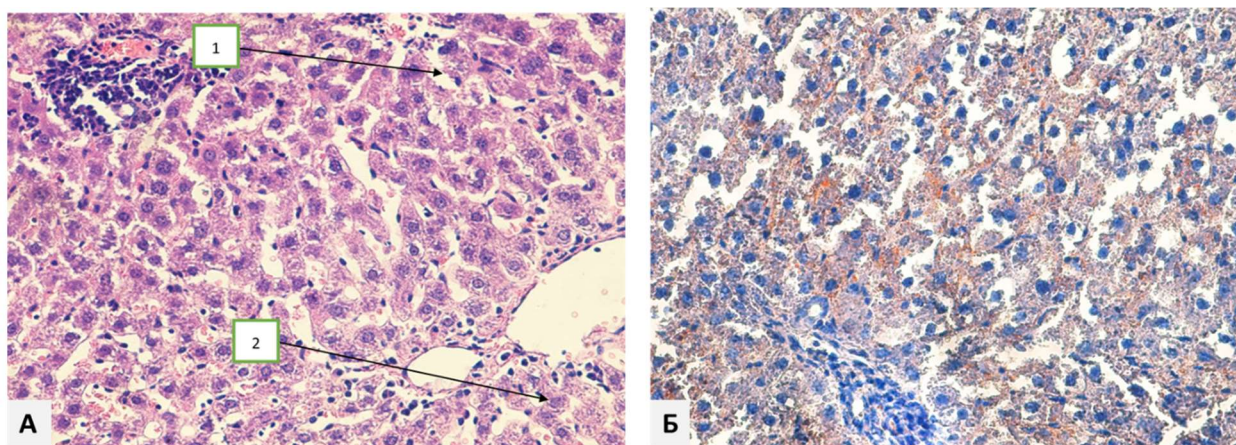


Рис. 4.7 Печінка кроля, IV група (застосування левофлоксацину): 1 – периваскулярні дрібні лімфоїдні інфільтрати, 2 – дистрофічно змінені гепатоцити. Забарвлення гематоксилін – еозином (А); Забарвлення суданом III (Б) для виявлення жирових включень. $\times 400$

Таким чином, у тварин, які отримували левофлоксацин у вигляді інстиляцій очних крапель, будова печінки на відміну від групи порівняння зазнала незначних дистрофічних змін на макроскопічному рівні у вигляді помірною гепатомегалії, на розрізі печінки були ознаки малокрів'я, колір змінювався на блідо-коричневий, вона була тьмяна, як у тварин, які отримували комбіноване застосування. Гістологічна структура печінки після застосування левофлоксацину характеризувалась появою незначних патологічних дистрофічних та компенсаторно-приспосувальних змін. Ступінь прояву останніх в цілому є недостатнім для встановлення загальної токсичної реакції на організм.

При візуальному дослідженні серця у кролів I групи порушень його структури також не було виявлено. Пальпаторно тканина серця пружна, колір міокарда звичайний, коричнево-рожевий. При мікроскопічному дослідженні встановлено незмінену пошарову пучкову організацію міокарда. Було виявлено, що міжпучкові прошарки тонкі, злегка набряклі. Визначались кардіоміоцити з добре вираженою поперечною посмугованістю, ядра кардіоміоцитів були витягнутої форми, з чіткими обрисами, темні. Лише в окремих кардіоміоцитах подекуди виявляли дрібні жирові вакуолі.

Встановлена на тканинному світло-оптичному рівні структура міокарда відповідала нормі.

При макроскопічному дослідженні серця кролів II групи були рожево-коричневого кольору, пальпаторно тканина їх була помірно дрябла, структурні елементи візуально незмінні. При мікроскопічному дослідженні встановлено, що пошарова та пучкова організація тканини міокарда була також без патологічних змін. Кардіоміоцити в пучках характеризувалися нечіткістю поперечної смугастості, мали овальні, соковиті ядра, але з нечіткою межею. Міжпучкові прошарки були дещо розширені за рахунок набряку фіброзних волокон і застійно-повнокровного розширення судин міокарда (рис. 4.8, А, Б).

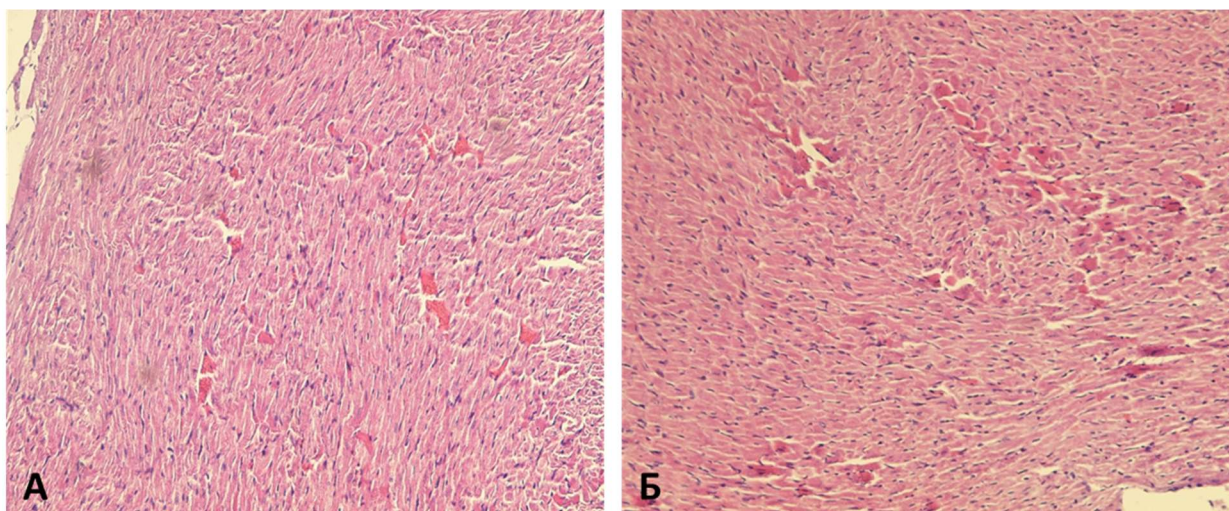


Рис. 4.8. Серце кроля при застосуванні офтальмодеку (II група – А) та його комбінації з левофлоксацином (III група – Б). Забарвлення гематоксилін – еозин. $\times 100$.

Отже, у тварин, які отримували очні краплі офтальмодек, будова серця була не змінена і не відрізнялась від контролю, за винятком незначного набряку фіброзних волокон і застійно-повнокровного розширення судин міокарда. При макроскопічному дослідженні III експериментальної групи встановлено, що серце було нормальних розмірів, коричнево-червонуватого кольору, пальпаторно достатньо пружне. При застосуванні комбінованої

місцевої терапії з офтальмодеком та левофлоксацином у вигляді інстиляції очних крапель, будова серця порівняно з контролем була збережена, визначали незначний набряк фіброзних волокон міжпучкових прошарків і застійно-повнокровне розширення судин міокарда.

В міокарді тварин (IV експериментальна група), які отримували тільки левофлоксацин визначено незначні ознаки токсичної дистрофії. Пальпаторно міокард був злегка дряблий. При мікроскопії пошарова та пучкова організація міокарда була збережена. Міжпучкові перетинки були злегка набряклі. Виявляли набряклі кардіоміоцити з нечіткими межами, ядра кардіоміоцитів були збільшені, слабо профарбовані, овальної форми. В цитоплазмі поперечна смугастість була стерта, нечітка, а в частини клітин її не визначили взагалі. Судини були застійно повнокровні (рис. 4.9 Б).

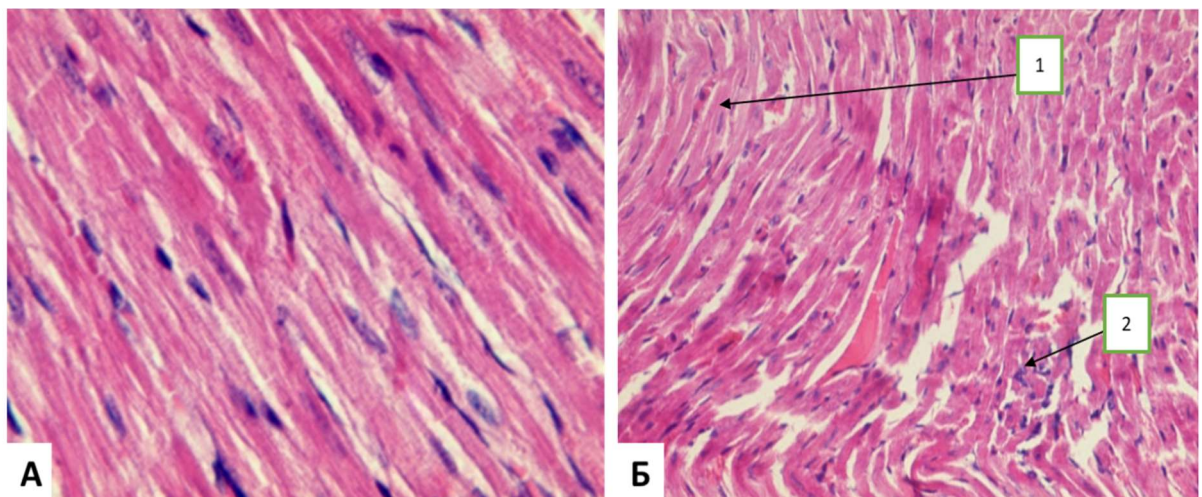


Рис. 4.9. Серце типові гістологічної будови (I група порівняння– А. Забарвлення гематоксилін-еозин.×400) та при застосуванні левофлоксацину (IV група спостереження — Б): 1 – нечітка поперечна посмугованість, набряк кардіоміоцитів; 2 – дистрофічний поліморфізм, поліхромія ядер. Забарвлення гематоксилін-еозин.× 200.

Отже, при місцевому застосуванні очних крапель левофлоксацину, спостерігали слабо виражені морфологічні зміни міокарду порівняно з

контролем у вигляді ознак дистрофічних змін на макроскопічному рівні (дряблуватість тканини), а також мікроскопічних ознак набряку міжпучкових пертинок, кардіоміоцитів, нечіткості типової смугастості цитоплазми, повнокрів'я і ознак застою судин, що опосередковано може свідчити про можливий слабкий кардіотоксичний вплив левофлоксацину при тривалому місцевому введенні.

Результати дослідження показали відсутність в тварин групи порівняння (І група) патологічних змін морфологічної структури нирок: їх поверхня була гладенька, блискуча, тканина чітко розподілялась на кірковий та мозковий шари, коричнево-рожевого кольору. Мікроскопічно порушень в структурі нефрона не виявлено (рис.4.10 А).

У експериментальних тварин, які отримували очні краплі офтальмодек (ІІ група), макроскопічно нирки були звичайних розмірів, не відрізнялись від контролю. При мікроскопічному дослідженні визначили рівномірний розподіл ниркових тілець по кірковій речовині нирки. Розміри ниркових тілець були дещо більші, ніж в групі порівняння. Виявляли округлі за рахунок набряку ендотеліоцитів з візуалізованими вакуолями в цитоплазмі капілярні клубочки.

Боуменовий простір – розширений, визначали тонку, однорідну, цілісну зовнішню капсулу. В звивистих канальцях виявляли ознаки незначного набряку епітеліоцитів з поодинокими еозинофільними включеннями у цитоплазмі деяких із них. Ядра епітеліоцитів були соковитими, розташовані на одному рівні від базальної поверхні. Мікроскопічно судини нирок – розширені, повнокровні. Інтерстиційні прошарки були дещо розширені за рахунок набряку фіброзних волокон (рис. 4.10, Б).

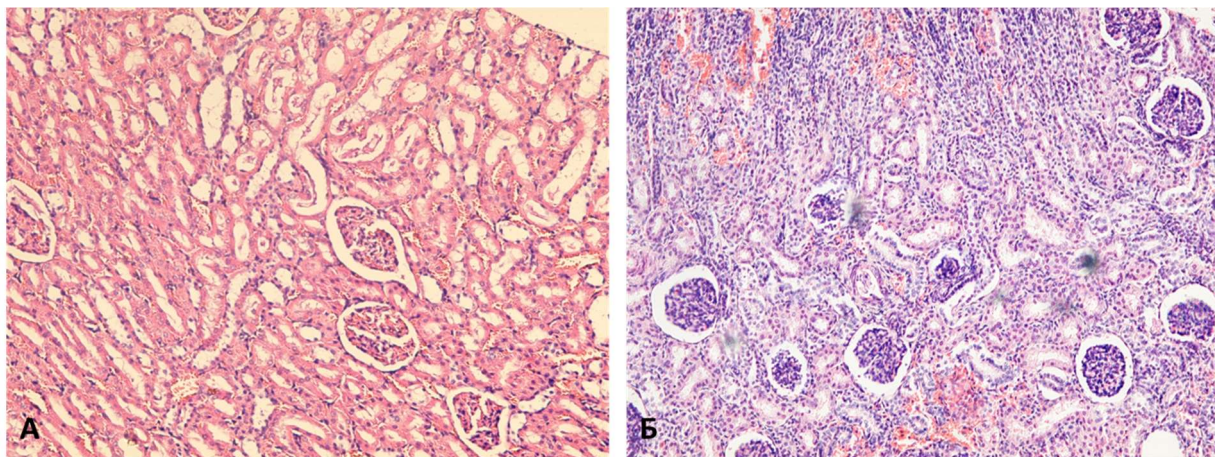


Рис. 4.10. Нирка кроля нормальної гістологічної будови: група порівняння (А) та II експериментальна група (Б). Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$.

Отже, введення в око здоровим експериментальним тваринам фізіологічного розчину не призвело до будь-яких патологічних або компенсаторно-приспосувальних змін в тканині нирки на тканинному світло-оптичному рівні. Макроскопічна та мікроскопічна будова нирок тварин, які отримували офтальмодек у вигляді інстиляцій очних крапель, порівняно з контролем не змінена. Відмічено незначний набряк ендотеліоцитів, епітеліоцитів, фіброзних волокон в прошарках та розширення і повнокрів'я судин нирок.

Макроскопічно нирки тварин, які отримували комбіновану терапію офтальмодеком та левофлоксацином (III група), мали звичайний вигляд відповідно до таких у тварин групи порівняння. Встановлено, що у кролів, які отримували левофлоксацин (IV експериментальна група) макроскопічно нирки були дещо збільшені, тканина на розрізі дещо тьмяна, зі стертою межею між кірковою та мозковою речовинами.

При мікроскопічному дослідженні в кірковій речовині встановлено рівномірний розподіл ниркових тілець різних за розмірами, округлі капілярні клубочки, набряк ендотеліоцитів з овальними ядрами, як при монотерапії левофлоксацином так і при його комбінації з офтальмодеком. Визначали округлі капілярні клубочки, набряк ендотеліоцитів, які мали овальні ядра;

розширення боуменового простору, щільну однорідну зовнішню мембрану. В каналцях кіркової та мозкової речовини виявлено частину епітеліоцитів з дрібними вакуолями в цитоплазмі. В звивистих каналцях епітелій вистеляв каналці повністю, цитоплазма епітеліоцитів була набрякла, злегка мутна. За рахунок набряку епітеліоцитів просвіт частини каналців був закритий. В цитоплазмі ендотеліоцитів тварин IV групи визначали краплі еозинофільних включень або вакуолі та потовщення зовнішньої мембрани за рахунок набряку. Інтерстиційні прошарки між звивистими каналцями були тонкі, але відмічали набряклі волокна. У частини звивистих каналців кіркової речовини визначили різко збільшені епітеліоцити з еозинофільними масами в цитоплазмі. Внутрішньониркові судини були різко повнокровні, частина їх фіброзована. Інтерстиційні прошарки були тонкі, щільні (рис.4.11 А, Б).

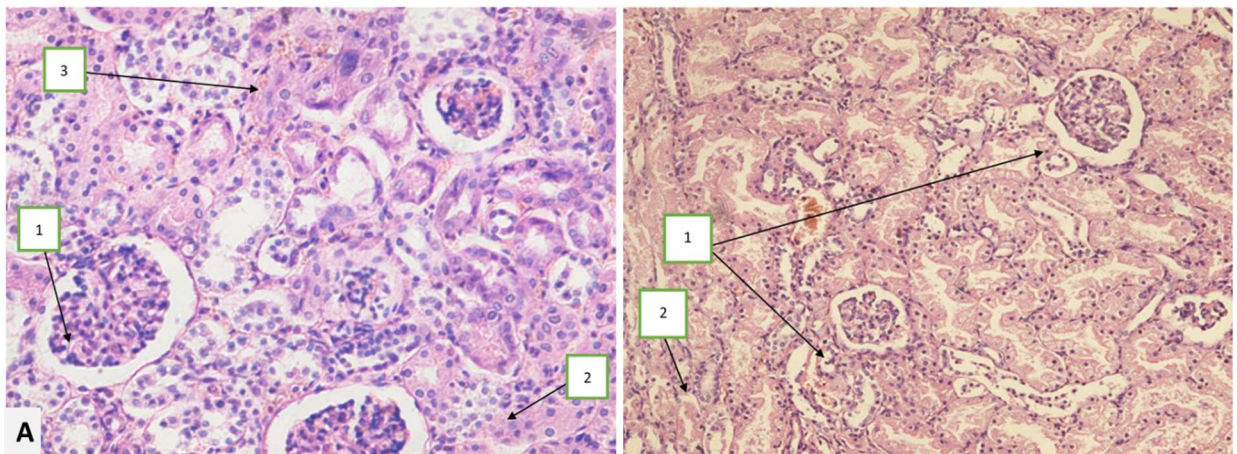


Рис. 4.11. Нирки кроля, III група (А): 1 – ниркові клубочки різних розмірів з дещо розширеним боуменовим простором, 2 – каналці із закритим просвітом за рахунок значного набряку епітеліоцитів, 3 – повнокрів'я судин. $\times 200$; IV група (Б): 1 – клубочки різних розмірів, 2 – токсична зернистість, вакуолізація каналцевого епітелію. $\times 400$. Забарвлення гематоксилін-еозин.

Таким чином, у тварин, що отримували офтальмодек в комбінації із левофлоксацином як і в тварин, які отримували лише фторхінолонові очні краплі, будова нирок на відміну від групи порівняння була дещо змінена за

рахунок поліморфізму клубочків, набряку ендотеліоцитів, морфологічних змін частини епітеліоцитів, зовнішньої мембрани і канальцевих волокон, появи токсичної зернистості та вакуолізації канальцевого епітелію (IV група) з ознаками повнокрів'я і фіброзу внутрішньониркових судин.

Тривале застосування очних крапель левофлоксацину супроводжувалось деякими дистрофічними змінами на макроскопічному рівні (збільшення розмірів нирок, тьмяність тканини на розрізі, відсутність чіткої межі між кірковою та мозковою речовинами). Останнє дозволяє припустити можливу резорбцію фторхінолонів навіть при їх локальному введенні з впливом на видільну систему організму.

Селезінка при макроскопічному дослідженні тварин I та II експериментальних груп візуально не була збільшена, її поверхня на дотик була м'яка, еластична, майже гладенька, дещо зморшкувата. При мікроскопічному дослідженні порушень в сегментарному поділі тканини селезінки у тварин I групи не виявлено. В паренхімі виявляли помірну кількість еритроцитів. Гермінативний центр визначили середніх розмірів зі щільним розташуванням лімфоїдних елементів. (рис.4.12.А).

Під час мікроскопічного дослідження тканин селезінки тварин II експериментальної групи структурних змін не виявлено. Визначали фолікули в сегментах на відміну від групи контролю досить великі з гермінативним центром та низьким розподілом лімфоїдних елементів. Визначили подібну низьку щільність розподілу елементів в периферійній зоні, різну ширину останньої по всій довжині. В центральній частині селезінки щільність розподілу клітинних елементів була високою, виявлені розширені лакуни з високим кровонаповненням. У речовині центральної частини селезінки було багато еритроцитів (рис.4.12. Б).

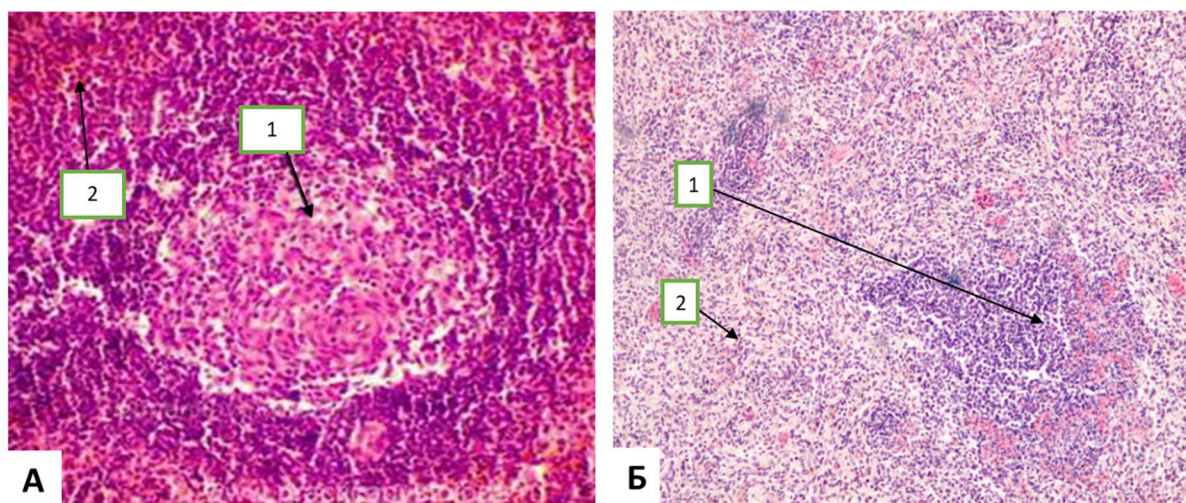


Рис. 4.12. Селезінка кроля нормальної гістологічної будови – I група. $\times 200$. (А) Лімфоїдні фолікули без центра реплікації (1), периферична зона з різноманітними клітинними елементами (2); II група (Б): Лімфоїдний фолікул з активним центром реплікації (1), велика кількість еритроцитів в периферійній зоні (2). $\times 200$. Забарвлення гематоксилін – еозин.

Селезінка тварин, які отримували офтальмодек в комбінації із левофлоксацином (III група), макроскопічно була збільшена за рахунок повнокрів'я, мала гладеньку поверхню, з поверхні розрізу знімався значний кров'янистий зіскріб. Мікроскопічно в тварин III групи сегментарна структура селезінки в цілому була збережена. Визначали новоутворені фолікули невеликих розмірів з гістологічно нечіткою диференціацією центру та периферії в порівнянні із I-II групами тварин. Навколо новоутворених фолікулів візуалізували лакуни з вираженим просвітом, навколо старих – зі щілиноподібним просвітом. В тканині селезінки виявлялось досить багато еритроцитів (рис. 4.13. А).

Селезінка кролів IV експериментальної групи, що отримували левофлоксацин пальпаторно була дряблувата, дещо збільшена. При мікроскопії визначалась збереженість сегментної організації тканини. Перетинки були довгими, злегка набряклими. Зустрічались селезінкові фолікули двох типів. Мікроскопічно частина фолікулів була звичайних розмірів з гермінативним центром середніх розмірів та сильно розрідженим

розташуванням клітинних елементів, переважно ретикулоцитів. Виявляли нечисленні лакуни, подекуди порожні. Периферична зона була середніх розмірів з помірною щільністю розташування лімфоїдних елементів. Виявляли певну кількість фолікулів маленьких розмірів з невеликим центром та щільним розташуванням клітинних елементів. Периферична зона була візуально вузькою за рахунок різко зниженої щільності розташування лімфоцитів (рис. 4.13. Б).

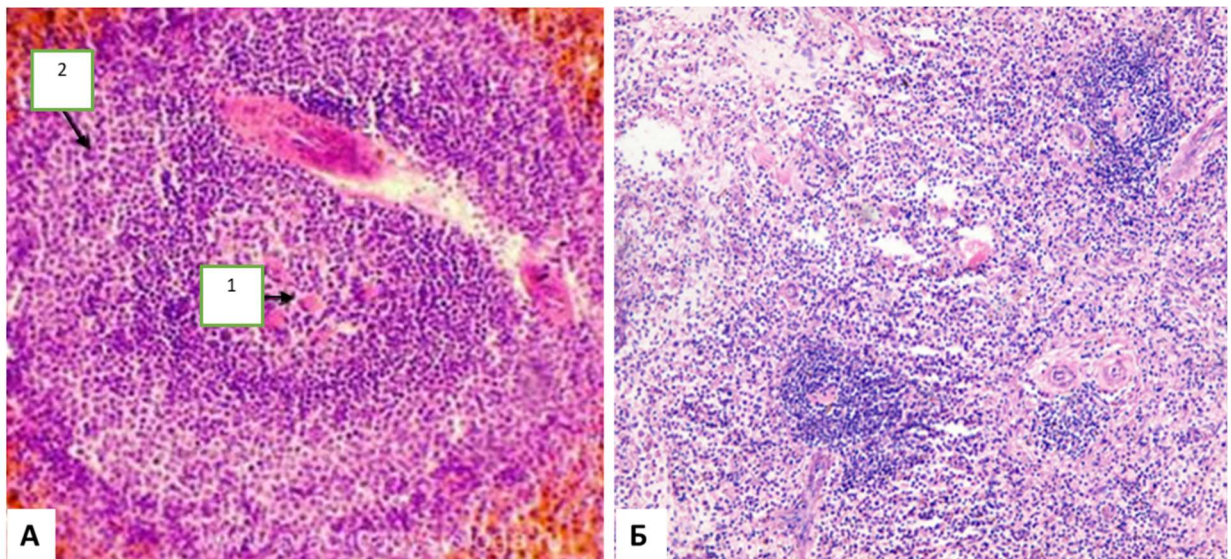


Рис. 4.13. Селезінка кроля, III група (А). Фолікул великих розмірів зі щільним гермінативним центром (1) та помірно щільною периферією (2). $\times 200$. Селезінка кроля, IV група (Б) $\times 100$. Забарвлення гематоксилін – еозин.

Отже, у тварин, що отримували місцево лише очні краплі офтальмодек та їх комбінацію з левофлоксацином, гістологічна будова селезінки порівняно з контролем не була змінена. При тривалому застосуванні тільки очних крапель левофлоксацину, будова селезінки порівняно з контролем дещо змінилась за рахунок появи дистрофічних змін у вигляді помірної спленомегалії з гістологічними ознаками набряку перетинок та появою дрібних неповноцінних фолікулів.

Легені кролів I (контроль) групи макроскопічно були повітряні, покриті блискучою плеврою, тканина рожевого кольору. При гістологічному дослідженні виявлено, що всі оболонки стінки бронхів (слизової, підслизової, фіброзно-хрящової, зовнішньої) чітко розрізняються і добре відмежовані одна від одної.

Слизова оболонка великих бронхів була вистелена багаторядним призматичним епітелієм. Власна пластинка слизової оболонки містила тонкі колагенові волокна, м'язовий шар був представлений 6-7 рядами циркулярних гладких міоцитів. Визначали велику кількість кровоносних та лімфатичних судин з невеликими скупченнями лімфоїдної тканини у підслизовій оболонці великих бронхів.

Гіаліновий хрящ бронхів був утворений великими пластинами видовженої форми зі слабо-базофільною міжклітинною речовиною. Хондроцити були розташовані по одному та у вигляді ізогенних груп. Тонка адвентиція бронхів містила колагенові волокна. Бронхи середнього калібру також були вистелені призматичним епітелієм. М'язовий шар складався з 3-4 рядів міоцитів. Більш дрібні бронхи були вистелені одношаровим кубічним епітелієм.

Респіраторний відділ за площею переважав повітря-провідну частину легень, був представлений добре розправленими альвеолами різної величини та форми, вистеленими одношаровим сплющеним альвеолярним епітелієм. В міжальвеолярних перетинках визначали велику кількість кровоносних судин та значну кількість макрофагів (рис. 4.14. А).

В легенях кролів, що отримували місцево офтальмодек (II група), макроскопічно (повітряні, покриті блискучою плеврою, тканина рожевого кольору) та гістологічно структурних відмінностей не виявили, аналогічно групі порівняння (рис. 4.14. Б.).

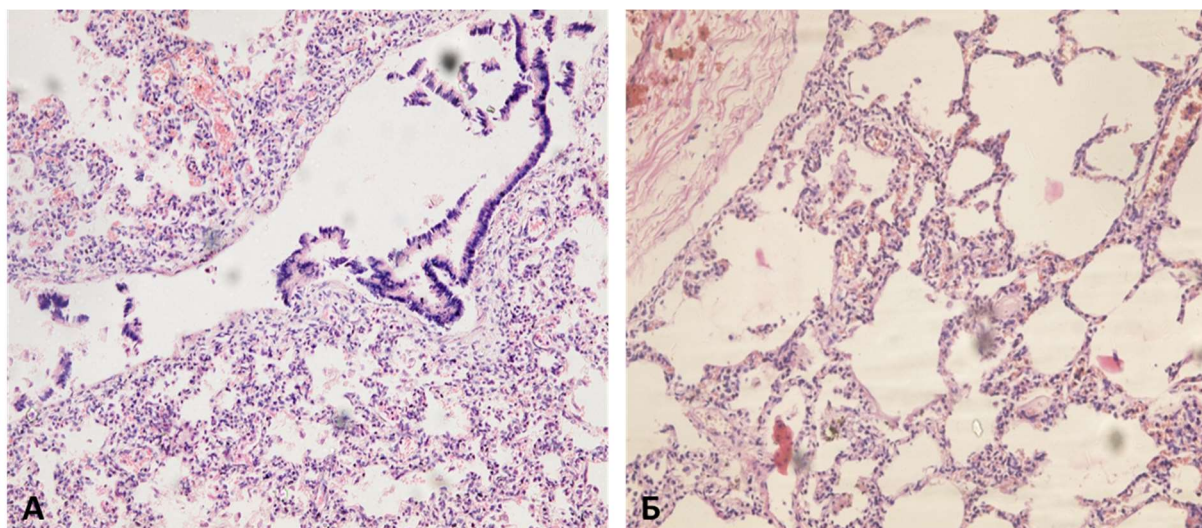


Рис. 4.14. Легеня кроля нормальної гістологічної будови – група порівняння (I група – А); при застосуванні офтальмодеку (II група – Б) $\times 200$. Забарвлення гематоксилін – еозин.

Легені кролів III експериментальної групи макроскопічно також були повітряні, покриті блискучою плеврою, тканина червоно-рожевого кольору, не відрізнялись за будовою від групи порівняння. Гістологічно встановлено чітку диференціацію всіх шарів стінки бронхів. Структура тканини була збережена. На відміну від попередніх експериментальних груп в міжальвеолярних перетинках відмічали велику кількість повнокровних кровоносних судин та ознаки інтраальвеолярних крововиливів (рис. 4.15, А).

Легені кролів IV групи, що отримували левофлоксацин, макроскопічно були подібними до легень тварин III експериментальної групи. При гістологічному дослідженні виявили типову будову всіх шарів стінки бронхів, м'язового шару, підслизової оболонки із кровоносними та лімфатичними судинами, гіаліновим хрящем бронхів, хондроцитами. В міжальвеолярних перетинках, подібно до тканин легень тварин III групи, визначали велику кількість повнокровних кровоносних судин. На відміну від гістологічних препаратів III групи встановлено поширені інтраальвеолярні крововиливи (рис. 4.15, Б).

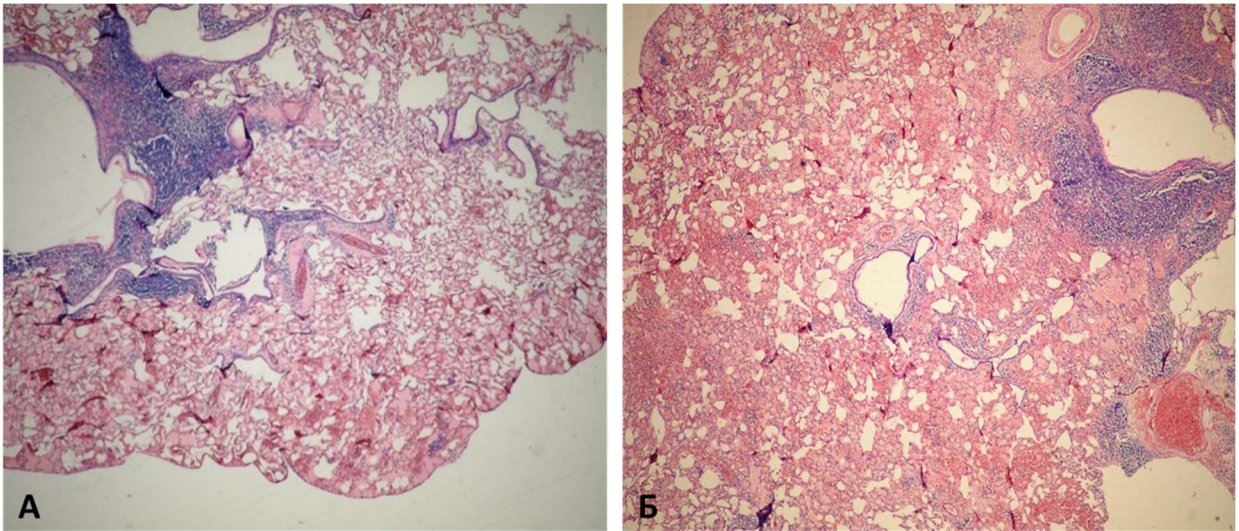


Рис. 4.15. Легеня кроля, III група (А); Легеня кроля, IV група (Б) $\times 40$. Забарвлення гематоксилін – еозин. Вогнища дистелектазів, повнокрів'я судин, інтраальвеолярні крововиливи.

Таким чином, при місцевому застосуванні очних крапель офтальмодек, будова легень порівняно з контролем не змінена. Введення здоровим експериментальним тваринам в око антисептичного розчину офтальмодеку не призвело до дистрофічних та компенсаторно-приспосувальних змін в тканинах паренхіматозних органів на тканинному світло-оптичному рівні в порівнянні з тваринами контрольної групи.

На фоні комбінованого застосування офтальмодеку з левофлоксацином у вигляді закапувань очних крапель (III група) і монотерапії левофлоксацином (IV група), в будові легень порівняно з контролем мали місце вогнища дистелектазів, повнокрів'я судин та інтраальвеолярні крововиливи, що на тканинному світло-оптичному рівні свідчило про незначні ознаки компенсаторно-приспосувальних змін в тканинах паренхіматозних органів на відміну від групи, де використовували офтальмодек та групи порівняння.

Висновки

Морфологічне дослідження рогівки після застосування антимікробних препаратів офтальмодеку, комбінації офтальмодеку із левофлоксацином,

левофлоксацину показало наступне. Використання офтальмодеку гістологічно відзначається відсутністю порушень гістологічної будови з незначними ознаками потовщення епітеліального шару, набряком епітелію у вигляді вакуолізації в порівнянні з контролем. Цей ефект може бути обумовлений механізмом дії поверхнево-активних антисептиків, що покращує проникність засобу.

Тривале місцеве введення фторхінолону левофлоксацину призводить до вираженого набряку, проліферації епітелію, набряку власної речовини, порушення стратифікації шарів, розшарування волокон, зморщення Боуменової мембрани; а також посилює проліферацію епітелію (10 – 11 шарів) на відміну від групи порівняння (3 – 5 шарів), викликає значну дегенерацію і провокує відшарування внутрішнього ендотеліального шару.

Морфологічне дослідження внутрішніх органів при експериментальному тривалому місцевому застосуванні очних крапель офтальмодек свідчить про відсутність загального системного токсичного впливу на будову паренхіматозних органів (печінка, серце, нирки, легені, селезінка), які морфологічно були подібні до органів тварин групи порівняння.

Тривале введення офтальмодеку в комбінації із левофлоксацином шляхом інстиляції в очі супроводжується деякими змінами гістологічної будови паренхіматозних органів, а саме: початкові ознаки білкової та жирової дистрофії, розширення і повнокрів'я судин печінки; незначний набряк фіброзних волокон міжпучкових прошарків і застійно-повнокровне розширення судин міокарда; зміни розмірів ниркових тілець, набряк ендотеліоцитів, морфологічні зміни частини епітеліоцитів, їх набряк, повнокрів'я, фіброз внутрішньониркових судин; поліморфні новоутворені і гігантські фолікули, високий вміст у тканині селезінки еритроцитів. В легенях значні зміни не виявляли, однак були відмічені вогнища дистелектазів, повнокрів'я судин та інтраальвеолярні крововиливи. Введення в око розчину офтальмодеку в комбінації із левофлоксацином призводить до незначних дистрофічних та компенсаторно-приспосувальних змін в тканинах

паренхіматозних органів на тканинному світло-оптичному рівні в порівнянні із застосуванням офтальмодеку.

При застосуванні очних крапель левофлоксацину виникають дистрофічні зміни паренхіматозних органів на макроскопічному (малокрів'я, тьмяність, дряблуватість міокарда і селезінки) та мікроскопічному рівнях, подібні до їх комбінованого використання з офтальмодеком, але більш виражені, ніж при комбінації двох ХТЗ (печінка: ознаки спазмування центральної вени та судин триад, невпорядкованість гепатоцитів по периферії частки, набряк клітин Купфера, ознаки жирової дистрофії; серце: ознаки набряку міокарду, стертість смугастості в цитоплазмі кардіоміоцитів, повнокрів'я, ознаки застійних явищ судин; нирки: ознаки тканинного набряку, поліморфізм клубочків, токсичної зернистості та вакуолізації канальцевого епітелію нирок; селезінка: набряк перетинок, поява маленьких неповноцінних фолікулів; легені: повнокров'я, ознаки інтраальвеолярних крововиливів).

Тривале застосування очних крапель левофлоксацину призводить до помітних локальних змін гістологічної структури рогівки та має резорбтивну дію та системний вплив у вигляді компенсаторно-приспосувальної тканинної реакції міокарду, печінки, нирок, селезінки, яка подібна до впливу комбінованого одночасного застосування з антисептиком на основі декаметоксину.

Результати досліджень, представлених в даному розділі, викладено в наукових друкованих працях [249 - 250]:

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОФТАЛЬМОХІРУРГІЇ

Орган зору відносять до імунологічно ізольованих органів і тканин, оскільки в процесі ембріогенезу, очі набули унікальної системи захисту власних високоспеціалізованих мікроанатомічних структур від пошкодження зовнішніми чинниками. Вченими визначено, що імунну пріоритетність забезпечують, так звані, пасивні чинники до яких відносять морфлогічні та імунологічні особливості очей (гематоофтальмічний бар'єр, недостатність аферентного лімфатичного дренажу, недостатність експресії молекул HLA I і II класів в тканинах ока) [251]. Завдяки гематоофтальмічному бар'єру (судини райдужки, епітелій циліарного тіла, пігментний епітелій, ретинальні судини), який перешкоджає міграції тканинних антигенів з ока в загальний кровообіг та потрапляння імунокомпетентних клітин в око, спостерігають його унікальну автономність [252].

Гомеостаз очей у здорових людей забезпечується каскадом імунних захисних механізмів очей, в тому числі шляхом секреції слізної рідини, цитокінів, гормонів, гормоноподобних речовин, імуноглобулінів різних класів, та ін., що обумовлює їх здатність попереджати, пригнічувати виражене внутрішньоочне імунне запалення. При травмі, хірургічному втручанні, інфекції, дистрофії та інших патологічних станах в оці порушується імунологічна рівновага, що часто супроводжується місцевою запальною реакцією. В той час як суттєві зміни в загально-лабораторних показниках хворих до та після операції відсутні [253 – 255].

Наведені вище фактори вказують на те, що наявність мікроорганізмів, навіть патогенних, не завжди спричиняє інфекційне захворювання очей. Проте, при порушенні гомеостазу імунного захисту, можливий розвиток та

прогресування інфекційного запалення безпосередньо в оці навіть при відсутності екзогенного збудника. Профілактика інфекційних ускладнень в офтальмохірургії передбачає застосування протимікробних засобів ще на передопераційному етапі, в умовах операційної та впродовж першого тижня після втручання. Впродовж останніх років вченими встановлено швидкий розвиток резистентності мікробіоти до антибіотиків, наявність побічних токсичних ефектів, появу небажаних дистрофічних ускладнень при застосуванні антибіотиків, та консервантів, які містяться в самих краплях. Автори наводять успішні приклади використання сучасних антисептиків в клініці при хірургічних втручаннях без застосування антибіотиків [256 - 258].

В умовах зростання стійкості мікроорганізмів до ХТЗ, в тому числі до фторхінолонів, використання ДКМ відкриває нові можливості вдосконалення профілактики післяопераційних ускладнень в офтальмохірургії. За даними наукової літератури питання клінічної ефективності ДКМ, а також комбінованого використання ФХ і антисептиків, в тому числі і ДКМ, в офтальмології досконало не досліджена. В даному розділі представлені результати клінічної ефективності застосування антисептика ДКМ (офтальмодек) в комбінації з левофлоксацином для профілактики інфекційних ускладнень при операціях на органі зору.

Лікування пацієнтів, які приймали участь в дослідженні було проведено з обов'язковою письмовою згодою. При виконанні роботи були дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009), що підтверджено і схвалено для використання в науковій роботі (висновок комісії з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова від 25.05.2020 р. протокол № 3).

5.1. Клінічна оцінка інфекційно-запальної реакції у хворих після офтальмохірургічних втручань

Для профілактики інфекційних ускладнень застосовували протимікробні засоби перед хірургічними втручаннями на оці безпосередньо перед операцією не менше 4 – кратного закапування та після операції протягом 5-7 днів 4 рази на добу. Всі пацієнти, над якими вели спостереження, були поділені порівну на три групи по 40 чоловік: I група – хворі отримували офтальмодек (ДКМ), II група – офтальмодек і левофлоксацин, III група – тільки левофлоксацин. В умовах операційної проводили обробку операційного поля декасаном в I і II групах, і повідон-йодом в III групі. В III групі після завершення операції відповідно до загальноприйнятої практики вводили під кон'юнктиву ураженого ока гентаміцин 0,2 мл (800 мкг). Пацієнти I і II груп спостереження додатково антимікробних засобів не отримували (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Наявність ознак інфекційного запалення в досліджуваних групах, кількість хворих

Групи пацієнтів	До операції	1 доба	7 доба	Після завершення лікування
I(офтальмодек), n=40	0	0	0	0
II (офтальмодек з левофлоксацином), n=40	0	0	0	0
III (левофлоксацин), n=40	0	9	2	0

В процесі обстеження проводили оцінку суб'єктивних скарг хворого (низький зір або зниження зору, затуманення зору, біль, слезотеча). Кількісно ступінь прояву ознак запальної реакції (перикорнеальна ін'єкція, ступінь набряку рогівки, стан райдужки) оцінювали в балах за схемою, розробленою

вченими Інституту ім. В. П. Філатова АМН України [225]. В результаті клінічного обстеження ознаки інфекційно-запальної реакції встановили лише у 9 пацієнтів (7,5 %), які отримували левофлоксацин. Серед них у 4 хворих було виділено золотистий стафілокок, а в 5 випадках росту мікроорганізмів не виявили. Преципітатів, гіпопіона, відсутність рефлексу, помутніння в скловидному тілі не спостерігали в жодному випадку (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Характеристика ступеня післяопераційного запалення, n=9

Ознака,	Пацієнт								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік хворого, років	88	87	78	84	85	75	79	87	86
Проведено ліжко-днів після операції	12	7	4	4	6	7	14	6	6
Місцеве лікування антибіотиками в анамнезі	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Позитивна культура стафілококу в посіві	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Цукровий діабет	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Наявність швів (ІОЛ, СТЕ)	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Офтальмо-гіпертензія (помутніння рогівки)	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Ступінь перикорнеальної ін'єкції, бали*	2	2	2	3	2	2	3	2	2
Набряк рогівки, бали*	3	2	2	3	3	4	3	3	2
Стан райдужки і зіниці, бали*	2	2	1	1	2	3	2	2	2
Всього балів	7	6	5	7	7	9	8	7	6

Примітка. “+” – наявність ознаки; “-” – відсутність ознаки;

*– кількість балів (1 - 4).

Запальні післяопераційні реакції зазвичай впливають на кількість загальних, і післяопераційних ліжкоднів. Такі дані для залучених у спостереження пацієнтів з хірургічною патологією ока малоінформативні через місцеву локалізацію запального процесу. Один день після операції в стаціонарі перебувало 55 чоловік (45,8 %), 52 особи (43,3 %) перебувало в стаціонарі більше трьох днів через поважний вік і відсутність опікунів, необхідність в обстеженні і лікуванні суміжними спеціалістами, плановою госпіталізацією в лікарню широкого профілю. Потребували нагляду офтальмолога протягом 6–7 днів 4 пацієнта (3,3 %) з приводу офтальмогіпертензії без ознак інфекційного запалення.

Лише 9 пацієнтів (7,5 %) мали запальну реакцію у вигляді рогівкового синдрому і перебували від 4 до 14 днів після операції в стаціонарі. Серед всієї когорти було 22 хворих (18,3 %) із цукровим діабетом, 7 пацієнтів (5,8 %) мали хронічні ураження суглобів у вигляді артрозів, троє (2,5 %) – хворіли хронічним пієлонефритом. Тобто, 26,6 % пацієнтів мали несприятливий для швидкого одужання фон.

Встановлено, що у половини пацієнтів з ознаками місцевого запального процесу в оці, останні обумовлені присутністю мікробного чинника. Великий вплив на розвиток запалення мали похилий вік, (старше 73 років), наявність коморбідної патології, введення гормональних протизапальних препаратів, стійкість до вже вживаних антибіотиків, комбіновані ускладнені операції з більшим об'ємом втручання, які потребували більшої уваги лікаря і лікування ефективними антибіотиками в комбінації з антисептиками. Всі пацієнти отримали комбіноване лікування офтальмодеком і левофлоксацином у вигляді чотирикратних інстиляцій з інтервалом 15 – 20 хв. Лікування включало стандартну схему терапії таких пацієнтів. Ефективність лікування оцінювали за регресією клінічних ознак запалення.

5.2. Результати загально-лабораторного обстеження пацієнтів до та після хірургічних втручань на оці

Пацієнти проходили загально-лабораторне обстеження перед хірургічним втручанням та на третю добу після операції. Оцінювали динаміку показників крові (лейкоцити, ШОЕ, СРБ, імуноглобуліни А та G). Різниця лабораторних показників крові у обстежених хворих перед і після хірургічного втручання була незначуща (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Кількісна характеристика маркерів запального процесу, n=120

Лабораторний показник	До операції	Після операції	Норма
Лейкоцити крові, ($\times 10^9/\text{л}$)	7,2 \pm 1,2	7,4 \pm 1,3	до 9,0
ШОЕ, мм/год	8,7 \pm 3,5	7,9 \pm 3,7	10-15
СРБ, мг/л	5,7 \pm 2,8	5,8 \pm 3,1	до 10
Імуноглобулін А, мг/мл	2,4 \pm 1,1	2,4 \pm 0,9	0,8 – 4,0
Імуноглобулін G, мг/мл	9,3 \pm 3,6	9,5 \pm 3,7	5,3 - 16,5

Підвищення ШОЕ від 29 до 40 мм/год спостерігали у 9 хворих із цукровим діабетом II типу, середнього або важкого ступеня важкості без проявів запальних ускладнень ока. Підвищення СРБ до 12 мг/л одночасно із підвищенням ШОЕ до 24 мм/год спостерігалось у 5 хворих з остеоартрозом колінних або кульшових суглобів. При цьому запальних реакцій з боку очей не було виявлено.

5.3. Мікробіологічна характеристика ефективності місцевого періопераційного застосування декаметоксину, левофлоксацину та їх комбінації в хворих з хірургічною патологією очей

За час виконання роботи нами було обстежено 120 пацієнтів (240 очей), у яких проводили посів з періокулярної ділянки (кон'юнктивальної порожнини) до медикаментозного втручання. Опероване око вважали досліджуваним оком, інше око слугувало для порівняння. Кількість випадків встановленого росту мікроорганізмів з кон'юнктивальної порожнини наведена в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Частота росту мікроорганізмів з кон'юнктиви ока, n=240

Ознаки	Кількість очей, абсолютне число	Кількість очей, процентне відношення
Виявлено ріст мікроорганізмів	132	55%
Ріст мікроорганізмів відсутній	108	45%
Всього	240	100%

Серед виділених мікроорганізмів переважали *Staphylococcus spp.* (98 %), в одному випадку був виділений *P. vulgaris* (2 %). Кількісна характеристика мікробної колонізації кон'юнктиви до та після хірургічного втручання із застосуванням протимікробних засобів проведена із застосуванням методу описової статистики.

В результаті мікробіологічного дослідження слизової оболонки ока встановлено кількісне зменшення виділення мікроорганізмів у хворих з хірургічною патологією очей, які місцево отримували офтальмодек. В даній

групі обстежених до застосування антисептичного препарату було виділено 29 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів.

Встановлено, що середнє значення показника рівня мікробного навантаження ($M \pm m (\pm s)$, де m – помилка середнього значення вибіркової сукупності, s – середнє квадратичне відхилення) становило $5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5 (\pm 2,20 \cdot 10^6)$ КУО/мл до обробки антисептиком на основі ДКМ. В динаміці спостерігали статистично достовірне зменшення мікробної контамінації ока у хворих. Так, після застосування офтальмодеку від хворих було виділено мікроорганізми всього в 3 випадках. Середнє значення їх кількості на поверхні ока не перевищувала ($M \pm m (\pm s)$) $52,5 \pm 34,89 (\pm 220,71)$ КУО/мл) (рис. 5.1.).

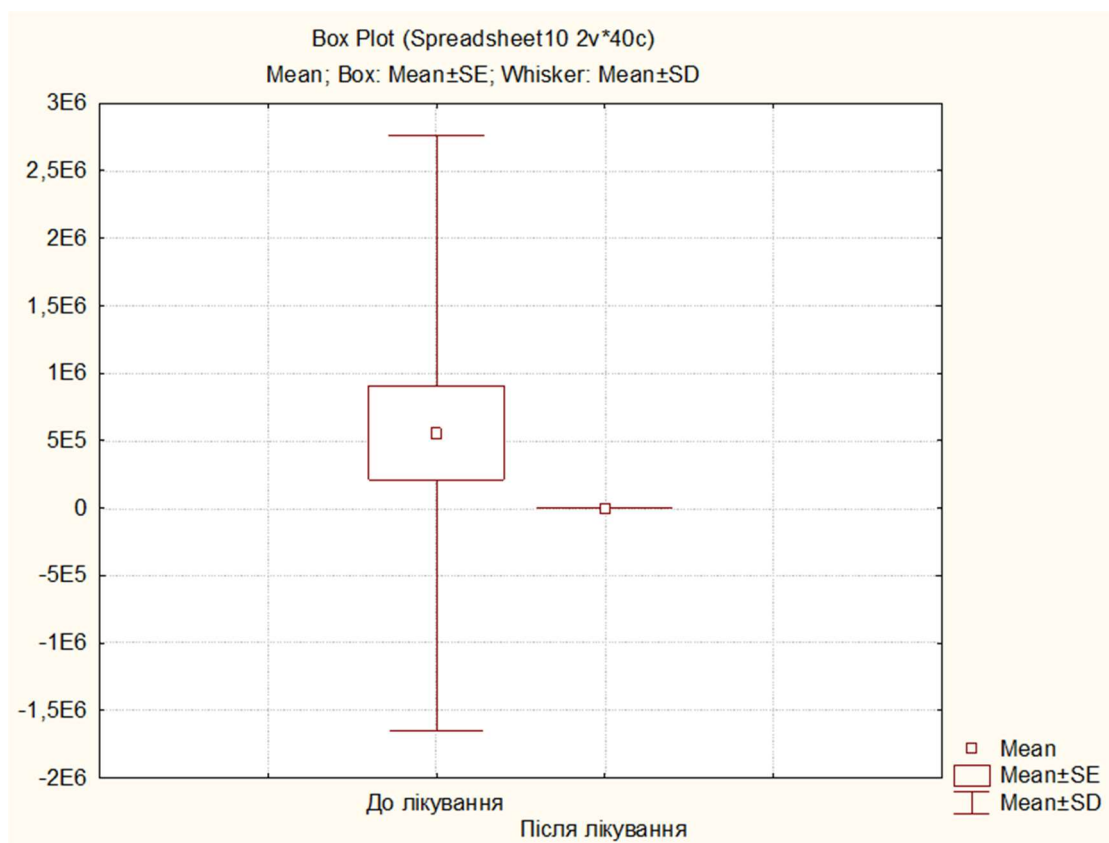


Рис. 5.1 Характеристика загального рівня мікробної колонізації періокулярної ділянки у хворих до та після застосування офтальмодеку, КУО/мл (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

Видовий аналіз динаміки якісного складу мікроорганізмів засвідчив, що на слизовій оболонці ока у хворих даної групи перед хірургічним

втручанням переважали *S. aureus* (16 випадків), кількість яких на поверхні слизової оболонки в середньому становила ($M \pm m$ ($\pm s$)) $1,40 \cdot 10^6 \pm 0,84 \cdot 10^6 (\pm 3,37 \cdot 10^6)$ КУО/мл. Після застосування офтальмодеку *S. aureus* був виділений лише від 3 пацієнтів (рис. 5.2.).

За результатами проведеного дослідження до застосування офтальмодеку встановлено колонізацію поверхні ока мікроорганізмами *S. epidermidis* (11 штамів), ($2145,5 \pm 1177,2 (\pm 3904,2)$) КУО/мл. До антимікробної обробки значно рідше з періокулярної ділянки виділяли *S. saprophyticus* (2 штами) в кількості ($5500 \pm 4500 (\pm 6364)$) КУО/мл. Після застосування офтальмодеку у хворих мікроорганізмів *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* не було виявлено.

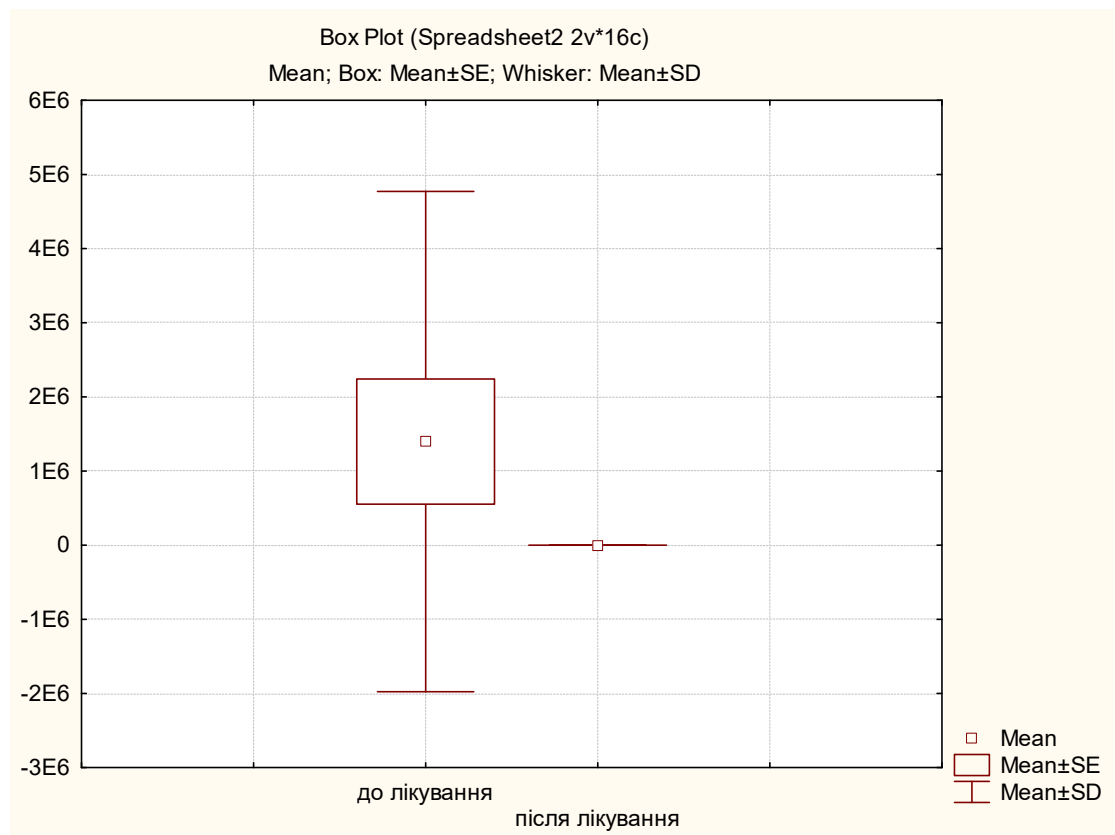


Рис. 5.2. Кількісна характеристика колонізації періокулярної ділянки *S. aureus* у хворих до та після застосування офтальмодеку, КУО/мл (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

В результаті передопераційного мікробіологічного дослідження поверхні періокулярної ділянки пацієнтів групи спостереження, в якій

проводили комбіновану антимікробну обробку очними краплями на основі ДКМ (офтальмодек) та фторхінолоновим препаратом левофлоксацином, було виділено 25 штамів мікроорганізмів, що суттєво не відрізнялось від пацієнтів попередньої групи. Середні показники рівня мікробної колонізації досягали ($M \pm m (\pm s)$) $3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5 (\pm 1,59 \cdot 10^6)$ КУО/мл (рис. 5.3.).

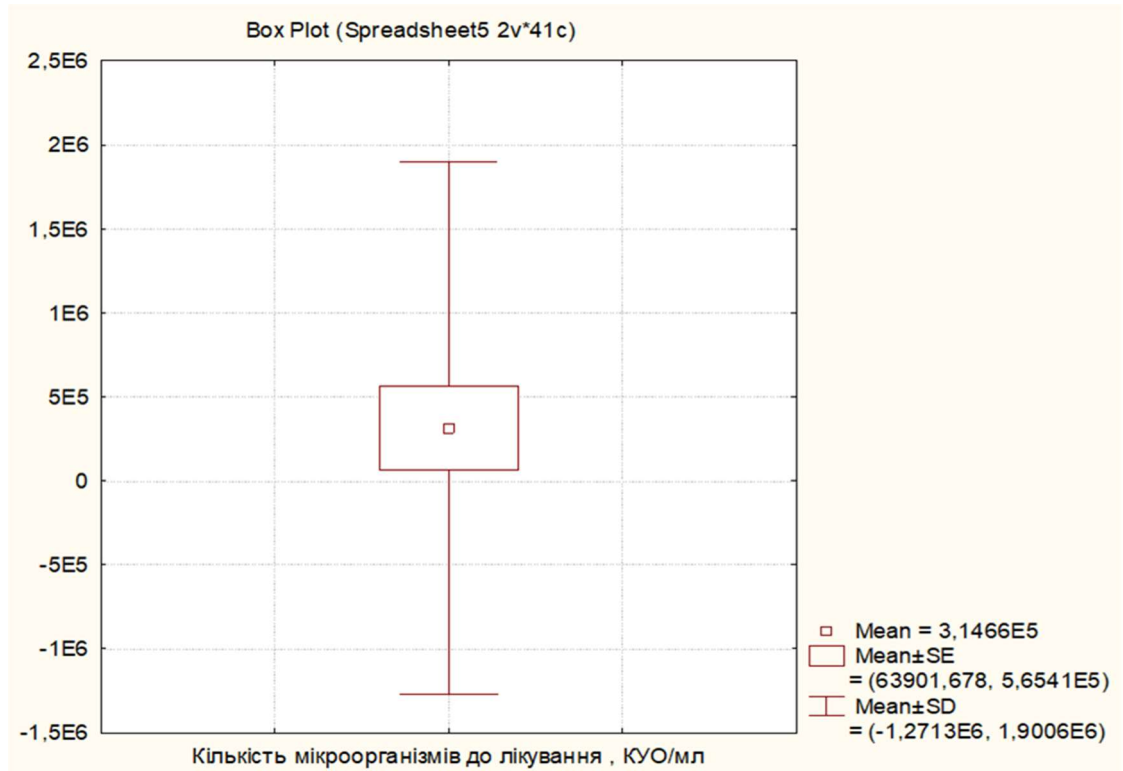


Рис. 5.3. Кількісна характеристика загального рівня колонізації періокулярної ділянки мікроорганізмами у хворих до застосування офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

Видова характеристика мікробного спектру ділянки хірургічного втручання свідчила про колонізацію слизової оболонки очей хворих мікроорганізмами *S. aureus*, які було виділено в 19 хворих. Кількісний показник мікробної колонізації ($M \pm m (\pm s)$) становив $1,29 \cdot 10^5 \pm 0,71 \cdot 10^5 (\pm 3,10 \cdot 10^5)$ КУО/мл (рис. 5.4.).

Серед інших умовно-патогенних мікроорганізмів було виділено *S. saprophyticus* (6 штамів), кількісний показник колонізації яких дещо перевищував такий у золотистого стафілокока і склав $(1,69 \cdot 10^6 \pm 1,66 \cdot 10^6 (\pm 4,07 \cdot 10^6))$ КУО/мл (рис. 5.5.).

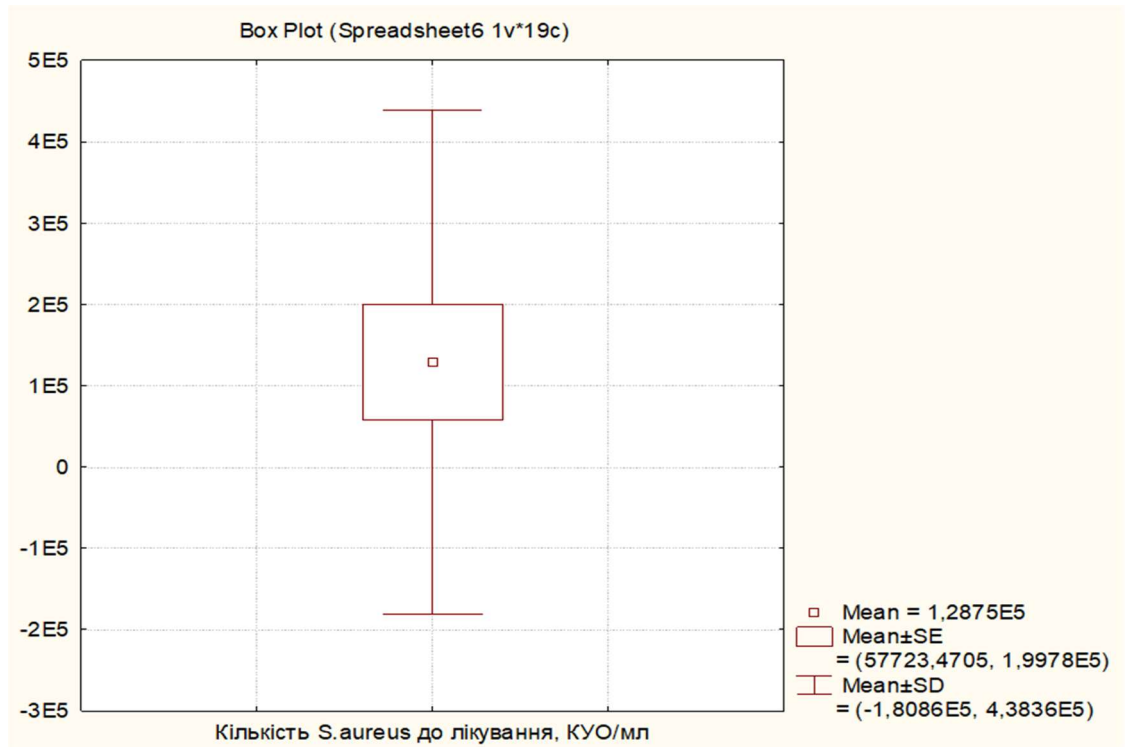


Рис. 5.4. Кількісна характеристика колонізації періокулярної ділянки *S. aureus* у хворих до застосування офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

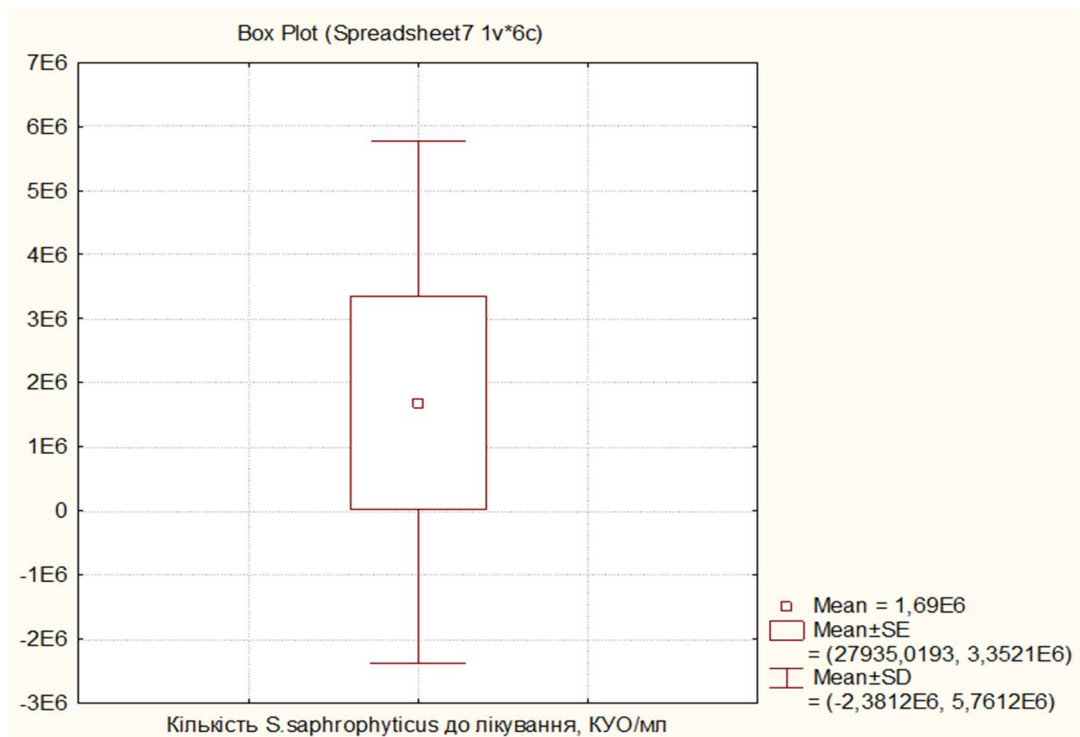


Рис. 5.5. Кількісна характеристика колонізації періокулярної ділянки *S. saprophyticus* у хворих до застосування офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

В результаті періопераційного застосування комбінації офтальмодеку і левофлораксацину в динаміці лише в одному випадку з прооперованого ока було виділено *S. saprophyticus*. Мікроорганізми інших видів не виділяли.

На початку спостереження від хворих з хірургічною патологією очей, яким застосовували левофлораксацин, всього було виділено 22 штами мікроорганізмів, які колонізували періокулярну ділянку хірургічного втручання, в середній кількості ($M \pm m (\pm s)$ $3,59 \cdot 10^5 \pm 2,52 \cdot 10^5 (\pm 1,59 \cdot 10^6)$) КУО/мл. В динаміці при застосуванні левофлораксацину спостерігали аналогічну позитивну тенденцію до мікробної ерадикації. (рис. 5.6.).

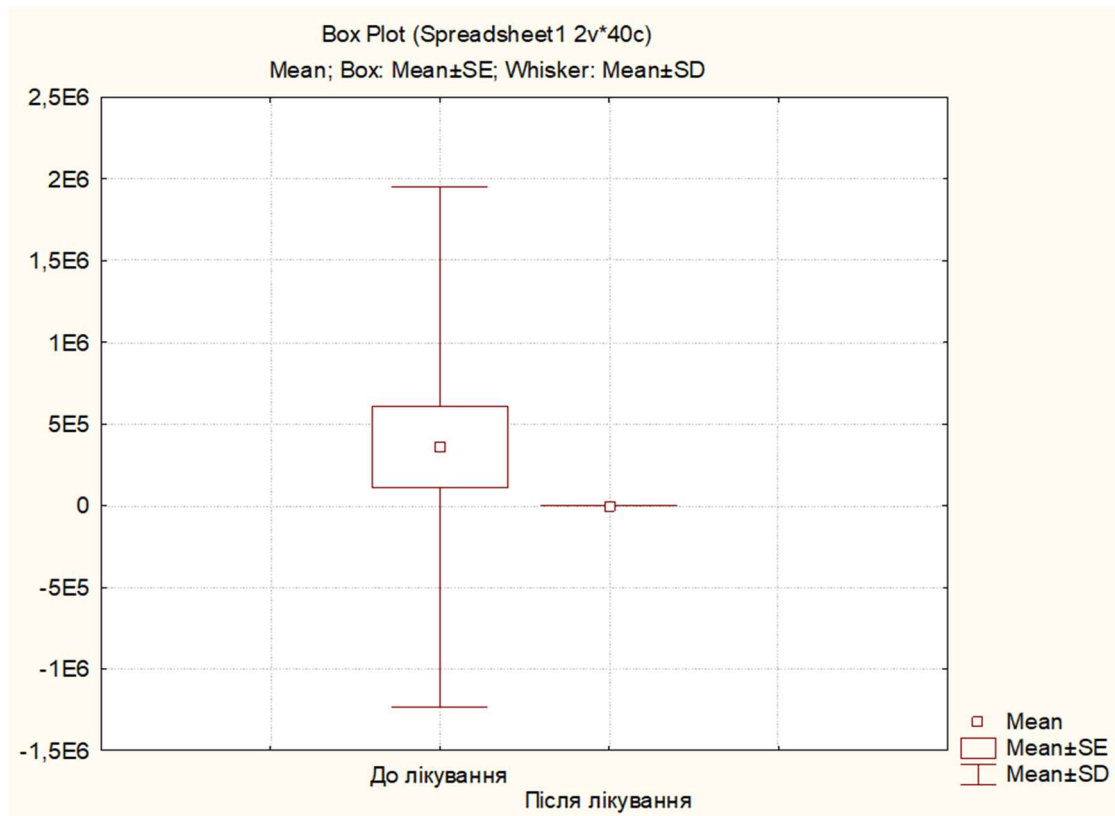


Рис. 5.6. Характеристика загального рівня мікробної колонізації періокулярної ділянки у хворих до та після застосування левофлораксацину, КУО/мл (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

Мікробіологічним дослідженням встановили присутність в даній групі на поверхні слизової оболонки ока *S. aureus* (20 випадків), середнє значення кількісного показника колонізації суттєво не відрізнялась від загального рівня

в інших групах спостереження ($M \pm m (\pm s)$, $7,17 \cdot 10^5 \pm 4,97 \cdot 10^5 (\pm 2,22 \cdot 10^6)$ КУО/мл) (рис. 5.7). Серед інших представників було встановлено присутність *S. saprophyticus* (1 штамп) і *P. vulgaris* (1 штамп).

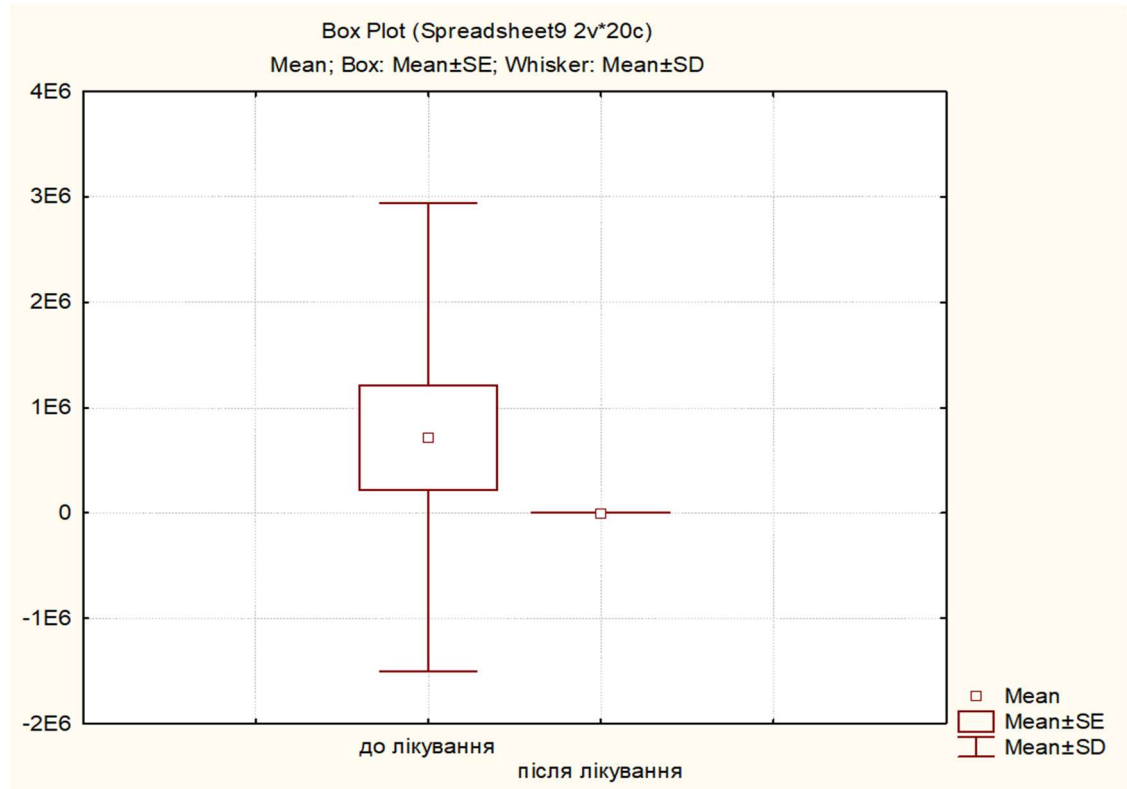


Рис. 5.7. Кількісна характеристика колонізації періокулярної ділянки *S. aureus* у хворих до та після лікування левофлорксацином (за даними модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

За результатами проведеного дослідження встановлено відсутність повної ерадикації мікроорганізмів при застосуванні левофлорксацину. В післяопераційному періоді було виділено *S. aureus* в 3 випадках, кількість яких на поверхні слизової оболонки ока ($M \pm m (\pm s)$) становила в середньому $30 \pm 25,11 (\pm 158,84)$ КУО/мл. В післяопераційному періоді мікроорганізмів *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* не виділено. В результаті проведеного статистичного аналізу результатів дослідження було доведено достовірну значущість відмінностей між середніми значеннями показників ефективності застосування антимікробних засобів у групах хворих (табл. 5.5).

Порівняльна характеристика ефективності застосування антимікробних засобів у хворих з хірургічною патологією очей

Групи спостереження залежно від застосування антимікробних засобів		Кількість мікроорганізмів у періокулярній ділянці, КУО/мл (M±m)*	Статистична значущість різниці
Офтальмодек	До застосування	$5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5$	P<0,05; коефіцієнт
	Після застосування	$52,5 \pm 34,89$	Кендалла дорівнює 0,73
Офтальмодек в комбінації з левофлоксацином	До застосування	$3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5$	P<0,05; коефіцієнт
	Після застосування	$25 \pm 10,5$	Кендалла дорівнює 0,63
Левовфлоксацин	До застосування	$3,59 \cdot 10^5 \pm 2,52 \cdot 10^5$	P<0,05; коефіцієнт
	Після застосування	$30 \pm 25,11$	Кендалла дорівнює 0,55

Примітка. * – середнє значення ± помилка середнього значення.

Результати аналізу підтверджують наше припущення і доводять, що застосування офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином було достовірно ефективним (показник P<0,05, визначений за критерієм Фрідмана; коефіцієнт Кендалла 0,63). Аналогічно доведено достовірну ефективність застосування левофлоксацину (P<0,05; коефіцієнт Кендалла 0,55).

Для дослідження значущості відмінностей між значеннями груп хворих до лікування використовували критерій U-тест Манна-Уїтні (M-WUtest) (для порівняння незалежних ненормально розподілених вибірок). Показники P, в групах визначені за критерієм U-тест Манна-Уїтні, $P > 0,05$, засвідчили відсутність достовірної різниці вивчених показників мікробної колонізації періокулярної ділянки в пацієнтів до антимікробної обробки (табл. 5.6 – 5.8).

Таблиця 5.6.

Характеристика відмінностей за рівнем мікробної колонізації в групах хворих до застосування антисептика та його комбінації з фторхінолоном

Рівень мікробної колонізації, КУО/мл (M±m)*	
до застосування офтальмодеку хворих	до застосування офтальмодеку в комбінації з левофлораксацином
$5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5$	$3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5$
Статистична значимість різниці: $P=0,69 > 0,05$ M-W U test: 6,5	

Примітка. * – середнє значення, ± помилка середнього значення.

Таблиця 5.7

Характеристика відмінностей за рівнем мікробної колонізації в групах хворих до застосування комбінації антисептика з фторхінолоном та фторхінолону

Рівень мікробної колонізації, КУО/мл (M±m)*	
до застосування офтальмодеку в комбінації з левофлораксацином	до застосування левофлораксацину
$3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5$	$3,59 \cdot 10^5 \pm 2,52 \cdot 10^5$
Статистична значимість різниці: $P=0,76 > 0,05$ M-W U test: 20,0	

Примітка. * – середнє значення, ± помилка середнього значення.

Характеристика відмінностей за рівнем мікробної колонізації в групах хворих до застосування антисептика та фторхінолону

Рівень мікробної колонізації, КУО/мл	
(M±m)*	
до лікування хворих офтальмодеком	до лікування хворих левофлоксацином
$5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5$	$3,59 \cdot 10^5 \pm 2,52 \cdot 10^5$
<i>Статистична значимість різниці: P=0,70>0,05</i>	
<i>M-W U test: 10,0</i>	

Примітка. * – середнє значення, ± помилка середнього значення.

5.4. Дослідження якісних параметрів слізної рідини (кристалографія) після впливу декаметоксину і левофлоксацину

В пошуках простого та ефективного методу діагностики змін якісних характеристик слізної рідини дослідники виявили специфічні розбіжності кристалоутворення в периферичній та центральній зонах фракції сльози, ступінь прояву яких має пряму кореляцію із дистрофічними змінами самої кон'юнктиви, розвитком синдрому «сухого ока» і рівнем лабораторних показників при діабетичній ретинопатії. Автори методики звертають увагу на важливі критерії оцінки кристалограм: порушення структурних взаємовідносин, відсутність розподілу на центр і периферію, присутність атипових кристалів, бруду, слизу, відсутність фігур папороті, які мають 1-3 топичне ділення. Встановлено, що топичні фторхінолони змінюють якісний склад сльози і викликають синдром «сухого ока». Виявлення пластинчатого морфотипу свідчить про новоутворення ока [245 - 247]. Даних, які оцінюють вплив антисептика декаметоксина на якісний склад слізної рідини в літературі немає. Нашими дослідженнями було вивчено порівняльний вплив

фторхінолона левофлоксацину 0,5 % і антисептика ДКМ 0,02 % на якісний склад сльози після місцевого застосування крапель протягом 3 діб.

Результати застосування методу нативної кристалографії слізної рідини показали наявні відмінності. Так, чіткий розподіл на центр і периферію, який зустрічається при відсутніх змінах метаболізму слізної плівки, частіше реєстрували після інстиляції ДКМ (62,5 % випадків), на противагу введення левофлоксацину (42,5 %). Наявність в центрі кристалів різного розміру: великих, середніх та дрібних в більшій кількості притаманне для ДКМ – 94,3 % проти 82,9 % у левофлоксацину. Вираженого відхилення від нормальної кристалограмі при застосуванні лікарських засобів протягом 3 діб не визначили. Проте, морфологічні структури кристалів у вигляді фігури папороті в проміжній зоні, характерні для нормальної кристалографії, частіше виявляли при використанні ДКМ (88,5 %).

При застосуванні левофлоксацину фігури папороті виявляли лише в 31,9 % випадків. Хаотичне розтріскування в проміжній зоні відмічали в 68,1 %. Включення бруду, слизу і наявність атипової структури, які характеризують патологічні зміни слізної рідини та деструктивні зміни поверхневого шару епітелію, частіше спостерігали при застосуванні левофлоксацину. В свою чергу, при застосуванні ДКМ включення бруду і атипову будову спостерігали лише в 5,8 – 11,5 % випадків, що свідчило про менший токсичний вплив засобу на епітелій.

В результаті детального аналізу методом описової статистики показників кристалографії у хворих, в яких застосовували офтальмодек, встановили чіткий розподіл на центр та периферію – 25 випадків, нечіткий перехід – 8, відсутність явного розподілу – 7 (рис. 5.8).

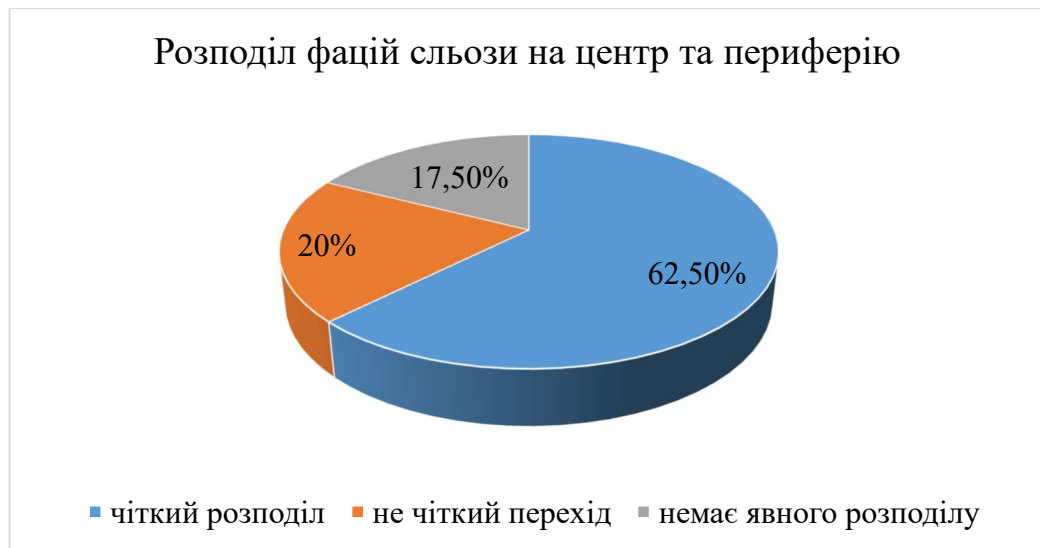


Рис. 5.8. Показники кристалографії у хворих, для лікування яких застосовували офтальмодек.

На основі аналізу показників кристалографії з урахуванням трьох груп хворих з хірургічною патологією очей в динаміці було встановлено чіткий розподіл на центр та периферію ($M \pm m (\pm s) - 21 \pm 2,31 (\pm 4)$; рис. 5.9.)

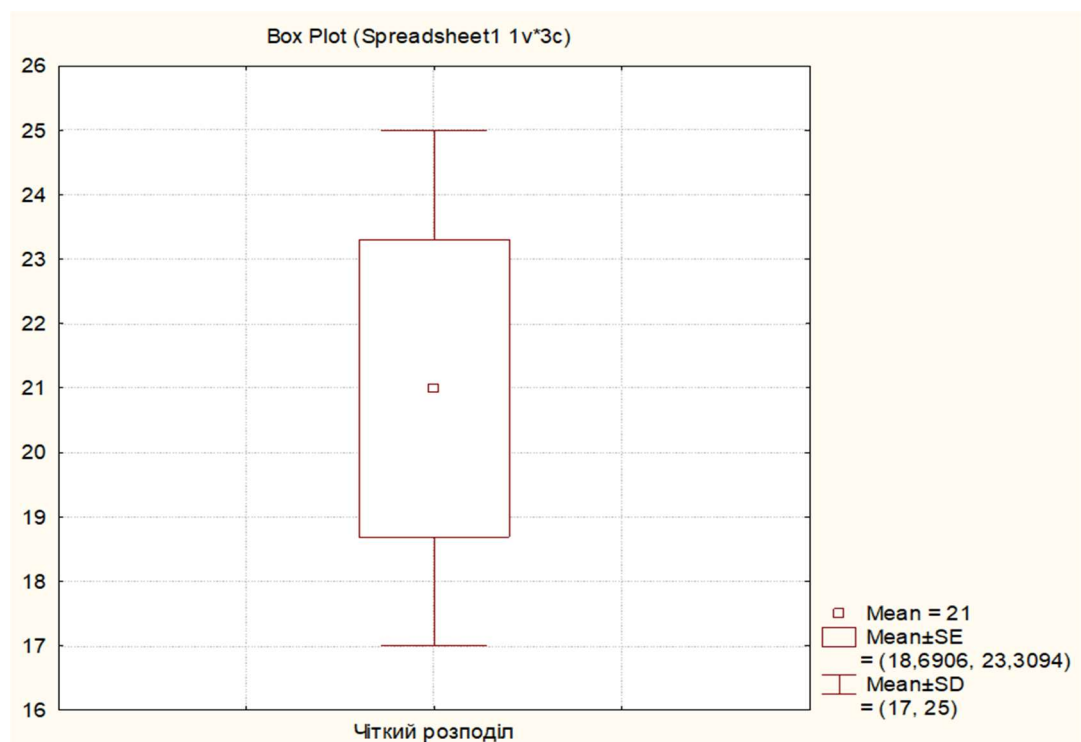


Рис. 5.9. Кількісна характеристика розподілу фацій сльози на центр та периферію при застосуванні офтальмодеку (згідно даних модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

При місцевому застосуванні офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином чіткий розподіл на центр та периферію встановили в 21, нечіткий перехід – у 8 випадках, а відсутність явного розподілу – у 11 обстежених. Не чіткий розподіл становив $(M \pm m (\pm s)) - 11 \pm 3 (\pm 5,19)$ (рис. 4.11.). (рис. 5.10, 5.11).

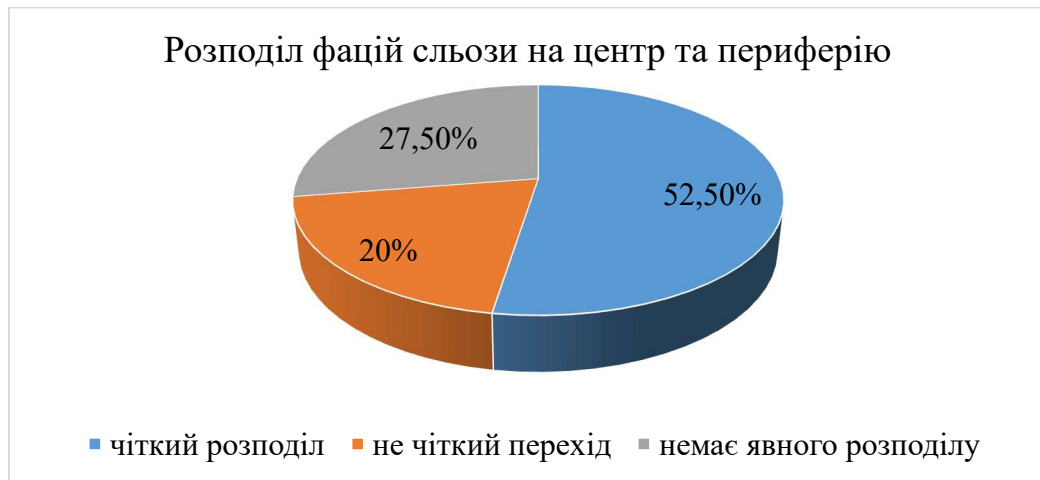


Рис. 5.10. Показники кристалографії у хворих, при місцевому застосуванні офтальмодеку в комбінації з левофлоксацином.



Рис. 5.11. Кількісна характеристика розподілу фацій сльози на центр та периферію при застосуванні офтальмодеку і левофлоксацину (згідно даних модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

Встановлено, що інтраокулярне застосування левофлоксацину супроводжувалось однаково часто чітким та нечітким розподілом (по 17 випадків кожен) і відсутністю явного розподілу в 6 пацієнтів (рис. 5.12).

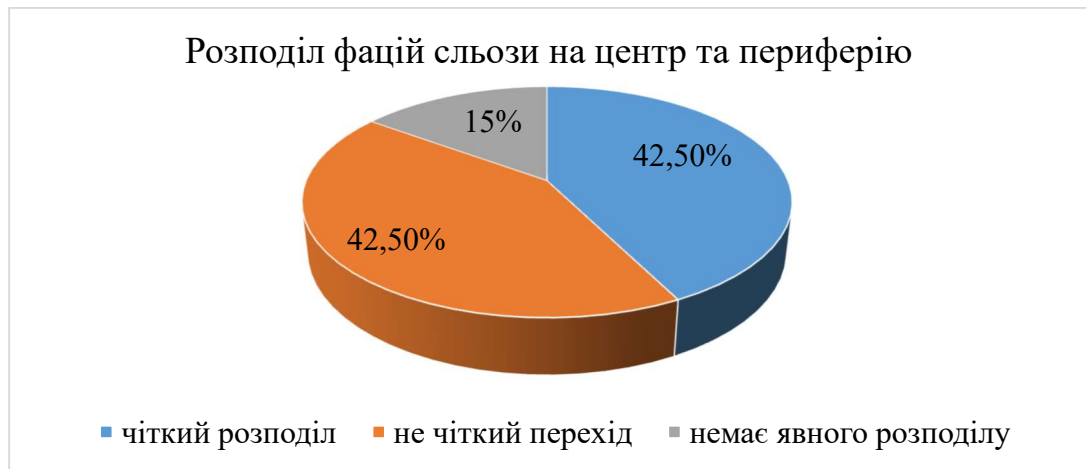


Рис. 5.12. Показники кристалографії у хворих, в яких застосовували левофлоксацин.

В хворих, які брали участь у дослідженні, у складі сльози, також, було встановлено відсутність явного розподілу в $8 \pm 1,52$ ($\pm 2,64$) (рис. 5.13.)

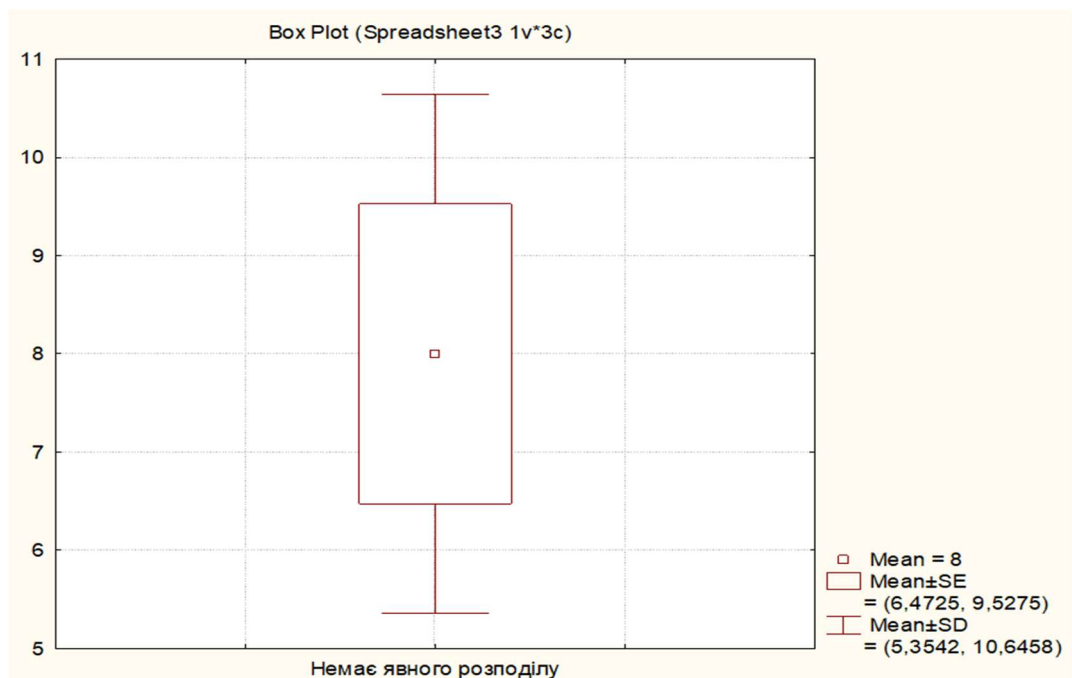


Рис. 5.13. Кількісна характеристика розподілу фацій сльози на центр та периферію при застосуванні левофлоксацину (згідно результатів модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

У хворих, в яких застосовували офтальмодек реєстрували великі (24 випадків), середні – 8, а середні і дрібні – 8 кристали солей (рис. 5.14).



Рис. 5.14. Показники кристалографії у хворих, в застосовували офтальмодек.

Реєстрували центрально розташовані великі кристали солей – $18 \pm 3,46$ (± 6) (рис. 5.15.)

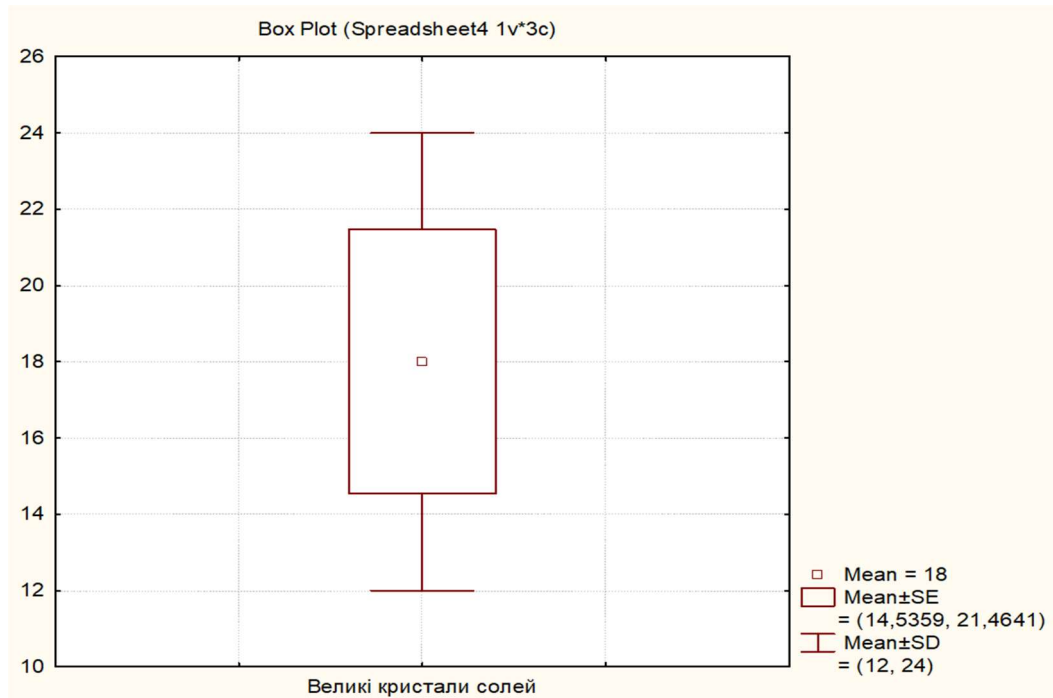


Рис. 5.15. Кількісна характеристика розподілу видів кристалів солей після інстиляції офтальмодеку (за даними модуля Box Plots, STATISTICA 7).

При застосуванні комбінації офтальмодеку з левофлораксацином в центрі визначали великі кристали (18 випадків), середні (6 випадків), середні і дрібні (5 хворих), дрібні (3 випадки). У 8 випадках солей не встановили (рис. 5.16).

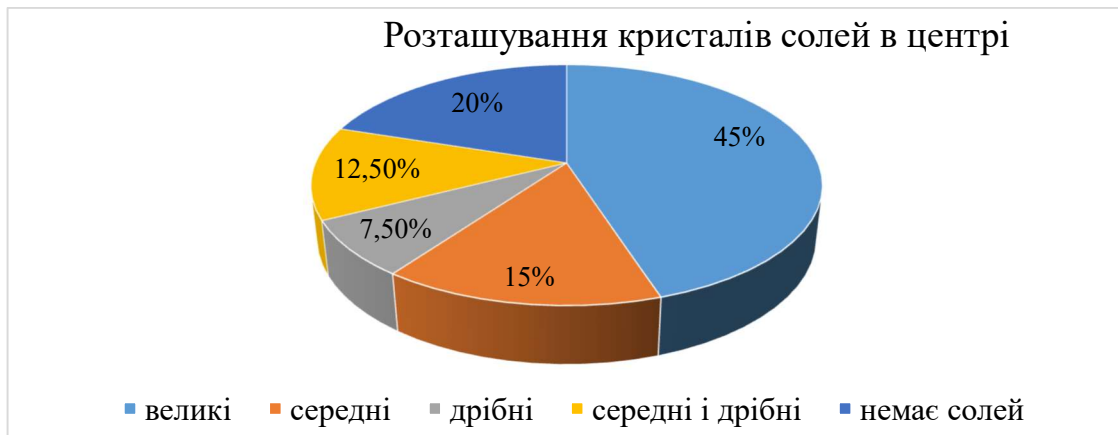


Рис. 5.16. Показники кристалографії у хворих, в яких місцево застосовували офтальмодек в комбінації з левофлораксацином.

При комбінованому застосуванні ДКМ і левофлораксацину кількість середніх кристалів солей була незначною – $7,67 \pm 0,88 (\pm 1,53)$ (рис. 5.17.). Дрібні кристали солей встановили у $5,67 \pm 4,25 (\pm 7,37)$ пацієнтів.

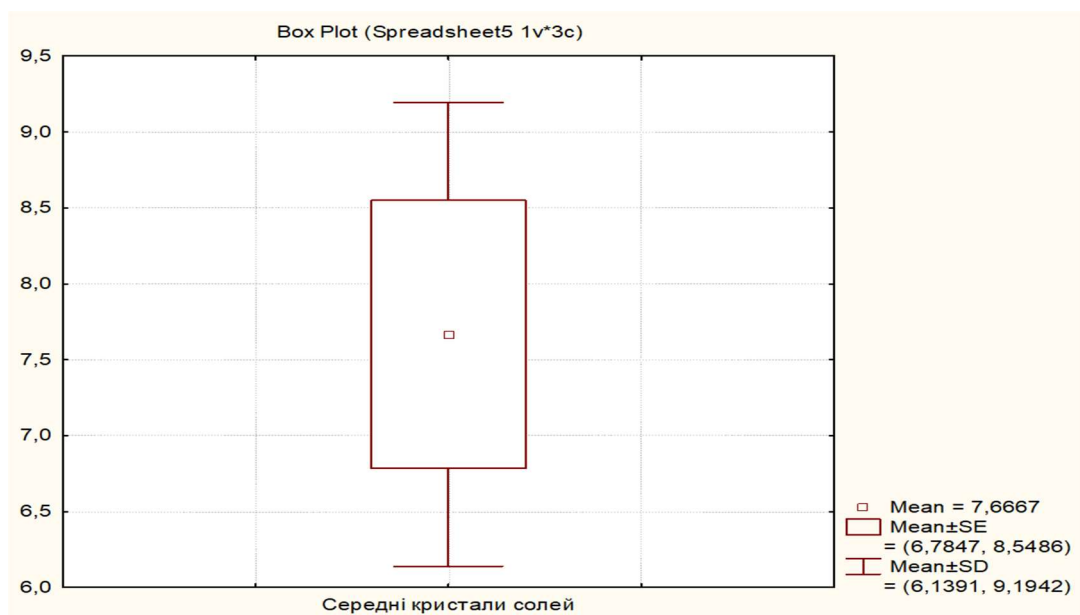


Рис. 5.17. Характеристика розподілу кристалів солей при застосуванні ДКМ і левофлораксацину (за даними модуля Box Plots; STATISTICA 7).

При застосуванні левофлоксацину реєстрували дрібні кристали солей у $5 \pm 1,73 (\pm 3)$ пацієнтів (рис. 5.18, 5.19).



Рис. 5.18. Показники кристалографії у хворих, для лікування яких застосовували левофлоксацин.

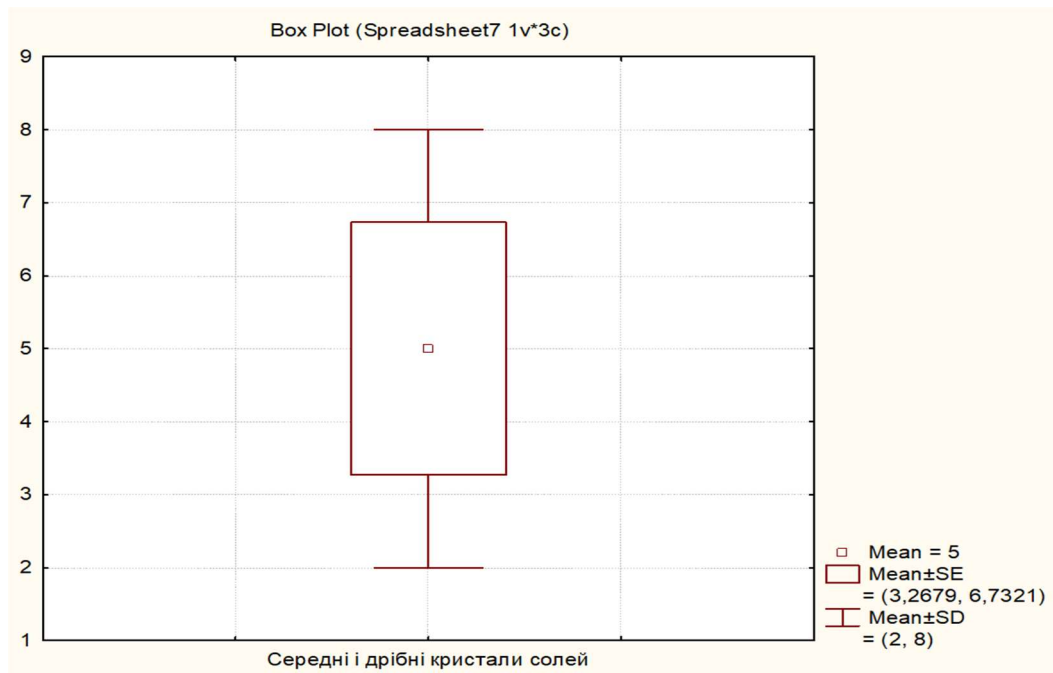


Рис. 5.19. Кількісна характеристика видів кристалів солей після застосування левофлоксацину (згідно даних модуля Box Plots програми STATISTICA 7).

Отже, при порівнянні кристалограм після застосування антисептика ДКМ та фторхінолону левофлоксацину виявлено деякі відмінності, що

свідчать про помітні зміни якісного складу слізної рідини під дією фторхінолонового препарату левофлоксацину, що може свідчити про ризик небажаного негативного впливу на фізіологічні показники епітелію кон'юнктиви при тривалому застосуванні засобу. Вплив антисептика ДКМ на якісний склад слізної рідини виявився мінімальним, без виражених ознак порушення рівноваги між компонентами сльози.

Висновок до розділу

У пацієнтів з хірургічною патологією ока періопераційний період супроводжується відсутністю достовірних змін загально-лабораторних показників незалежно від антимікробної тактики. В доопераційному періоді періокулярна ділянка хірургічного втручання, як правило, заселена умовно-патогенними мікроорганізмами, кількість яких сягає $(5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5)$ КУО/мл. Якісний видовий склад мікробіоти слизової оболонки ока представлений переважно *S. aureus*, в середній кількості $(1,40 \cdot 10^6 \pm 0,84 \cdot 10^6)$ КУО/мл. Серед інших умовно-патогенних мікроорганізмів зустрічаються *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* і *P. vulgaris*.

Застосування антисептика на основі ДКМ (офтальмодек), фторхінолонового ХТЗ левофлоксацину та їх комбінації у пацієнтів сприяє статистично достовірному зменшенню мікробного навантаження на поверхні ока в післяопераційному періоді відповідно до $(52,5 \pm 34,89)$ КУО/мл, $(30 \pm 25,11)$ КУО/мл та $(25 \pm 10,5)$ КУО/мл (критерій Фрідмана $P < 0,05$; коефіцієнт Кендалла 0,73; 0,55 та 0,63 відповідно), що статистично не відрізнялись за ефективністю (U-тест Манна-Уїтні, $p > 0,05$). Динаміка виділення мікроорганізмів від хворих з хірургічною патологією очей після комбінованого місцевого використання офтальмодеку з левофлоксацином свідчила про ефективну ерадикацію *S. aureus* на відміну від застосування лише фторхінолону.

Застосування місцевих антимікробних очних крапель спричиняє зміни фізіологічної активності епітелію рогівки і кон'юнктиви, що супроводжується

достовірними відмінностями показників кристалограми при застосуванні левофлосацину у вигляді патологічних ознак (відсутність чіткого розподілу на центральну і периферичну зони, відсутність структурованості кристалів у фігури папороті, зменшення спектру солей, відсутність всіх їх фракцій, наявність включень, слизу, бруду, атипових структур), та збереження показників нормальної кристалізації за умов використання антисептика ДКМ.

Таким чином, з врахуванням отриманих результатів дослідження, можна стверджувати, що комбінація антисептика на основі ДКМ (офтальмодек) з фторхінолоном левофлоксацином показує клінічне посилення антимікробного ефекту щодо мікробіоти ока, зменшення побічного місцевого впливу, відсутність потреби в додатковому введенні антибіотиків під кон'юнктиву і може застосовуватись при непереносимості або як альтернатива повідон-йоду.

Результати досліджень наведені в друкованих працях: [259].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Профілактика інфекційних післяопераційних ускладнень в офтальмології залишається актуальним і одним з найважливіших питань мікрохірургії [5 – 7, 13]. Незважаючи на розвиток і впровадження нових технологій, мікробна інвазія здатна згубно вплинути на орган зору навіть при найменшій травматизації ока. Інфекційні ускладнення у вигляді енд офтальміту реєструють при порожнинних операціях з приводу катаракти і глаукоми (0,05 – 0,84) %, та при внутрішньочних ін'єкціях (0,16 – 1,2) % [56]. Розвиток цього грізного ускладнення може наступити як в перші години, так і у віддалені строки після операції (через тиждень або через місяць).

Для попередження енд офтальміту застосовують значний арсенал профілактичних заходів. Водночас наразі маємо обмежений вибір протимікробних засобів, відсутність різноманітних форм антибіотиків для місцевого застосування в офтальмології і зростаючу резистентність мікроорганізмів [1 – 4, 9]. Велику увагу приділяють профілактичному застосуванню антисептиків для обробки ділянки хірургічного втручання – навколоочної ділянки та їх інстиляцій в кон'юнктивальну порожнину. Загально визнаним препаратом є повідон йод, який наносять на шкіру і вводять в око з певною експозицією. Повідон йод успішно використовують більше 60 років в офтальмохірургії у всьому світі [13, 41 – 43, 49 - 55].

Крім відомих побічних ефектів повідон-йоду (непереносимість та явища йодизму, гіпертиреоз), алергічні реакції, його ефективність щодо збудників інфекційних ускладнень становить до 90,73 %, тобто не забезпечує повну деконтамінацію мікрофлори [258]. В офтальмохірургії на даний час альтернатива повідон-йоду як антисептика залишається відкритою.

Сучасний антисептик ДКМ показав високий мікробостатичний і мікробоцидний ефект при застосуванні в хірургічній практиці і може бути використаний для профілактики гнійно-інфекційних ускладнень в

офтальмології. Дослідженнями доведено його біологічну безпеку та ефективність. Це сполука з групи катіонних детергентів вітчизняного виробництва має доступну вартість, вільно продається в аптеках, випускається кількома фармацевтичними компаніями і відповідає сучасним вимогам, що висувають до антисептиків. ДКМ може бути застосований як в монотерапії, так і в поєднанні з іншими протимікробними засобами, потенціуює протимікробну дію антибіотиків [18 – 30, 59, 73 – 76, 83].

Використання ХТЗ, зокрема ФХ, є обов'язковим для профілактики і лікування гнійно-запальних процесів очей. За останнє десятиріччя встановлено значне зростання резистентних мікроорганізмів, що населяють навколоочну ділянку, до аміноглікозидів, макролідів, хлорамфеніколу, тетрациклінів і навіть хінолонів. Збільшення дози антибіотиків може призвести до зростання побічних і небажаних ефектів системної та місцевої кератотоксичної дії. Європейські науковці рекомендують використовувати комбіновані схеми антибіотиків і антисептиків перед хірургічними втручаннями. Вибір антибіотика має базуватися на даних чутливості місцевої мікрофлори, із залученням фторхінолонів III – IV покоління [12 – 13, 148 – 150, 154 - 156].

Повторні короткочасні курси антибіотикотерапії, які вимушено застосовують при інтравітреальних втручаннях, частіше призводять до селекції резистентних штамів мікробіоти. Необхідність проведення повторних курсів антибіотикотерапії кожні 1-6 міс тільки посилює антибіотикостійкість мікроорганізмів [268]. За доцільну вважають комбінацію фторхінолонів із антисептиками, як засобів з різними механізмами дії [170 – 173, 229].

Численними дослідженнями встановлено, що основними збудниками ендоефтальміту (75-95 %) є грампозитивні коки (коагулазонегативні стафілококи, золотистий стафілокок і стрептококи [12, 148 – 149]. В результаті проведеного нами бактеріологічного дослідження вмісту кон'юнктивальної порожнини у 120 пацієнтів, яким виконували хірургічні

втручання на очах, в 45 % випадків мікроорганізми не виділяли. Виявлено колонізацію поверхні слизової ока *S. aureus* (39,2 %), *S. epidermidis* (9,0 %), *S. saprophiticus* (7,2 %), *P. vulgaris* (0,8 %), які володіли типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями [231].

Результати дослідження засвідчили антибіотикочутливість клінічних штамів стафілококів до амоксицикліну клавуланату (55 %), гентаміцину (71 %), левофлоксацину (65 %), моксіфлоксацину (90 %), норфлоксацину (51 %), офлоксацину (51 %), ципрофлоксацину (45 %), тобраміцину (78 %), цефтріаксону (88 %), цефтазидиму (94 %), цефазоліну (82 %) та оксациліну (78 %). Доведено резистентність мікроорганізмів до ампіциліну, цефепіму.

Серед клінічних штамів стафілококів виявлено помірно резистентні або помірно чутливі штами до ципрофлоксацину (31 %), кларитроміцину (31 %), ванкоміцину (25 %), левоміцетину (21 %), лінкоміцину (25 %), амоксицикліну клавуланату (14 %), левофлоксацину (13 %), норфлоксацину (12 %), гентаміцину (12 %). Таким чином, антимікробними препаратами вибору для профілактики інфекційних ускладнень в офтальмології і місцевого лікування хворих із стафілококовою інфекцією залишається моксіфлоксацин, левофлоксацин та тобраміцин. Цефалоспорины та пеніциліни, у яких встановлена антистафілококова ефективність, на жаль, не випускаються у вигляді очних форм (краплі, мазі) [232 - 235].

Проведений кількісний аналіз активності протимікробних препаратів методом серійних розведень дозволив встановити бактеріостатичні та бактерицидні властивості антисептичних очних крапель, які засвідчили про високі антимікробні властивості останніх в порівнянні з краплями на основі антибіотиків. Одержані дані, подібно до результатів інших дослідників переконливо доводять високу антистафілококову дію антисептиків [54 – 56, 66 – 70, 71 – 74, 174, 191].

Встановлено найменше значення МБсК щодо клінічних штамів *S. aureus* у ДКМ, окомістину, ципрофлоксацину та гентаміцину. Клінічні та

музейні штами стафілокока були найбільш чутливими до ДКМ (МБсК до 0,72 мкг/мл) на відміну від інших протимікробних ХТЗ. Одержані результати чітко корелюють з відомими даними наукової літератури про антимікробну активність антисептиків ЧАС [71 - 76].

Доведено, що МБсК окомістину ($2,49 \pm 0,22$ мкг/мл) поступалась бактеріостатичній дії ДКМ ($0,72 \pm 0,09$ мкг/мл) в 3,5 раза. Доказом високої антистафілокової дії ципрофлоксацину (3,42 мкг/мл) і гентаміцину сульфату (6,45 мкг/мл) були найнижчі середні показники відповідних МБсК серед антимікробних ХТЗ.

Значно вищі показники МБсК щодо клінічних штамів *S. aureus* виявлено у хлорамфеніколу (73,97 мкг/мл), левофлоксацину (25,92 мкг/мл), моксіфлоксацину (11,94 мкг/мл), норфлоксацину (10,15 мкг/мл), офлоксацину (7,44 мкг/мл), гентаміцину (6,45 мкг/мл), і ципрофлоксацину (3,42 мкг/мл) на противагу антисептикам окомістину (2,49 мкг/мл) та ДКМ (0,72 мкг/мл), що аргументує значні переваги антисептиків над антибіотиками. Аналогічні тенденції були доведені в дослідженнях чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів різних біотопів до фторхінолонів, аміноглікозидних антибіотиків [106, 109, 128, 140, 229- 231]. Нашими дослідженнями доведено, що середня МБсК ДКМ щодо стафілокока була меншою МБсК найактивнішого з антимікробних хіміотерапевтичних засобів ципрофлоксацину (в 4,8 раза; $p < 0,05$) [229].

Результати вивчення бактерицидних властивостей антисептиків також показали суттєві переваги даних засобів в порівнянні з переліченими вище хіміотерапевтичними препаратами. Так, встановлено найменші середні значення МБсК щодо досліджуваних ізолятів стафілокока у ДКМ ($3,19 \pm 0,4$ мкг/мл). Доведено слабшу антистафілокову активність окомістину (у 14,3 раза) в порівнянні з ДКМ ($p < 0,001$). Серед антибіотиків найменшу середню МБсК виявили у ципрофлоксацину (15,23 мкг/мл), що більше за МБсК ДКМ у 4,8 раза ($p < 0,05$). Середні значення МБсК левофлоксацину ($117,5 \pm 45,76$ мкг/мл), які перевищували відповідні значення МБсК ДКМ у 36,8 раза,

вказували на відповідні переваги останнього в боротьбі з клінічними штамми золотистого стафілокока. При цьому було доведено, що середня МБЦК левоміцетину ($177,86 \pm 13,62$ мкг/мл), виявилась недостатньою для впливу на збудників післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології. Оскільки дані концентрації перевищують описані в літературі середні ефективні концентрації хлорамфеніколу в рідині передньої камери ($0,60 \pm 0,26$ мкг /мл) щодо чутливих мікроорганізмів в 296 разів [235, 269].

В дослідженні виявлено стійкість клінічних ізолятів *Staphylococcus spp.* до офлоксацину (45 %), норфлоксацину (37 %), ципрофлоксацину (24 %), левофлоксацину (22 %), моксіфлоксацину (4 %), що може бути свідченням стрімкого росту антибіотикорезистентності, як прояву адаптивної мінливості умовно-патогенних мікроорганізмів. З врахуванням визначених показників реальної чутливості клінічних штамів *S. aureus*, антимікробна ефективність емпіричного призначення фторхінолонових крапель є сумнівною і вимагає вдосконалення [59, 103, 119, 270]. З огляду на відомі спроби інших дослідників щодо вдосконалення ефективності антибіотикотерапії за допомогою їх комбінації з протимікробними препаратами інших фармакологічних груп було досліджено ефективність поєданого використання фторхінолонових ХТЗ із антисептиками [59, 103, 118, 141– 143, 173, 193].

Для виявлення шляхів підвищення ефективності місцевого протимікробного впливу вивчено комбіновану дію антисептика ДКМ і ФХ. Нашими дослідженнями встановлена закономірність зростання чутливості до ФХ резистентних і помірнорезистентних штамів *S. aureus*, які колонізували слизову оболонку ока в присутності субБсК ДКМ. Так, доведено зниження МБЦК норфлоксацину у 5,7 раза, офлоксацину – в 9,2 раза, левофлоксацину – в 6,9 раза, ципрофлоксацину – в 8,6 раза, моксіфлоксацину – в 7,9 раза, що вказувало на підвищення чутливості штамів *S. aureus*. Одержані дані дають право стверджувати, що одночасне застосування антисептика ДКМ і різних фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів забезпечує ефективний захист

від стафілокової інфекції, сприяє боротьбі з антибіотикорезистентними штамми *S. aureus* [237].

Одержані результати резистентності клінічних штамів стафілокока до цефепіму (100 %), ампіциліну (96 %), азитроміцину (63 %), ванкоміцину (61 %), лінкоміцину (59 %), левоміцетину (57 %), офлоксацину (45 %), кларитроміцину (36 %), амоксициліну клавуланату (31 %), ципрофлоксацину (24 %), левофлоксацину (22 %), тобраміцину (22 %), оксациліну (18 %), гентаміцину (17 %), цефазоліну (16 %), цефтріаксону (10 %), цефтазидиму (6 %) засвідчили наявність в лікарняному середовищі офтальмологічного профілю поліантибіотикорезистентних штамів даного збудника [239]. Незважаючи на завищені показники антибіотикорезистентності *S. aureus*, отримані результати не суперечили даним інших авторів. В літературі описано стійкість до тобраміцину в 32,7 %, левоміцетину – 37,1 %, левофлоксацину – в 11,1 %, ципрофлоксацину – в 10,5 % [148].

В нашому дослідженні визначили темпи формування стійкості ізолятів до протимікробних засобів. На підставі проведених досліджень встановлено, що формування резистентності до офтальмодеку в штамів стафілокока відбувається досить повільно, при культивуванні впродовж 30 пасажів. На противагу антисептику, показані швидкі темпи розвитку стійкості до антибіотиків. Вже після 10 пасажів ефективна концентрація левофлоксацину перевищувала вихідну концентрацію готового препарату (5000 мкг/мл) у одного клінічного штаму, а після 20 пасажів – у обох клінічних штамів. Порогові показники ефективної концентрації гентаміцину (400 мкг/мл) були отримані після 20 пасажу. Дослідження підтверджує швидкі темпи формування резистентності до антибіотиків і необхідність комбінованого застосування антисептиків для запобігання її розвитку, надаючи перевагу офтальмодеку, який містить ДКМ [240 - 241].

В експерименті проведено порівняльне дослідження впливу антимікробних препаратів у вигляді очних крапель ДКМ (офтальмодек) і левофлоксацину ізольовано та в комбінації на морфологічну структуру ока та

внутрішніх паренхіматозних органів (печінка, серце, легені, нирки, селезінка) кроликів. В результаті дослідження морфологічних змін ока на макро- і мікроскопічному рівнях доведено, що інстиляції антисептика ДКМ викликали лише потовщення епітеліального шару рогівки і незначний набряк епітелію у вигляді вакуолізації в порівнянні з контролем.

Під дією левофлоксацину в структурі тканин ока виявлено значно більше ознак дистрофічного характеру. Проліферація епітелію вдвічі перевищила групу контролю і групу, в якій застосовували антисептик. Гістологічні дані засвідчили безпеку при використанні очних крапель на основі ДКМ в періопераційному періоді, що не суперечило відомим даним про відсутність місцевого токсичного впливу розчинних форм даного антисептика на структуру тканин, цитометричні показники рогівки ока [31, 248, 271, 272]. Водночас, отримані результати підтверджують дані інших дослідників про цитотоксичний вплив фторхінолонів, який залежить від дози і експозиції антибіотика. Деякі автори вважають, що кератотоксичний вплив препаратів зумовлений консервантом бензалконієм хлоридом [262 - 266].

Гістологічне дослідження внутрішніх органів у тварин, що отримували ДКМ показало, що будова печінки, серця, нирки, легень та селезінки була подібною до такої у тварин групи порівняння. Патологічні дистрофічні зміни паренхіматозних органів на макро- і мікроскопічному рівні при застосуванні очних крапель левофлоксацину більш виражені, ніж в групі з офтальмодеком [249].

Відмінності у низькому системному впливі антисептичних очних крапель, які містять ДКМ, пов'язані з відсутністю резобтивного ефекту четвертинних амонієвих сполук (ЧАС) в ділянці застосування на відміну від фторхінолонових ХТЗ. Так, дослідники пояснюють, що саме при тривалому застосуванні останніх зростає ризик хоча і незначного, проте системного впливу на організм. Низкою дослідників було одержано подібні дані щодо відсутності системного токсичного впливу ДКМ при місцевому застосуванні

різних лікарських форм даного антисептика (таблетки, розчини, антимікробні матеріали) [32, 273 - 275].

За результатами клінічного обстеження пацієнтів, яким було виконано хірургічні втручання на одному оці, лише у 9 хворих (7,5 %) похилого віку з коморбідною патологією спостерігали незначні ознаки місцевого запального процесу в ділянці хірургічного втручання, що був ліквідований додатковим застосуванням офтальмодеку в краплях. Серед них, в 4 осіб зі слизових оболонок ока було виділено *S. aureus* ($3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5$ КУО/мл).

Статистично було доведено значне зменшення мікробної контамінації в післяопераційному періоді незалежно від обраної тактики антимікробної терапії. Кількість мікроорганізмів у періокулярній ділянці до застосування офтальмодеку становила $5,60 \cdot 10^5 \pm 3,49 \cdot 10^5$ КУО/мл, а після застосування зменшилась до $52,5 \pm 34,89$ КУО/мл ($P < 0,05$; коефіцієнт Кендалла 0,73), кількість мікроорганізмів до застосування левофлораксацину була $3,59 \cdot 10^5 \pm 2,52 \cdot 10^5$ КУО/мл, а зменшилась до $30 \pm 25,11$ КУО/мл ($P < 0,05$; коефіцієнт Кендалла 0,55), до застосування комбінації ХТЗ мікробне навантаження складало $3,15 \cdot 10^5 \pm 2,51 \cdot 10^5$ КУО/мл, а після - $25 \pm 10,5$ КУО/мл ($P < 0,05$; коефіцієнт Кендалла дорівнює 0,63).

В динаміці спостерігали статистично достовірне зменшення мікробної контамінації, однак повної ерадикації не було досягнуто. Так, після застосування офтальмодеку від хворих було виділено 3 штами *S. aureus*. Середнє значення їх колонізації не перевищувало ($M \pm m (\pm s)$) $52,5 \pm 34,89 (\pm 220,71)$ КУО/мл). Після застосування левофлораксацину від пацієнтів було виділено 3 штами *S. aureus* ($M \pm m (\pm s)$, $60 \pm 49,94 (\pm 223,37)$ КУО/мл). Після комбінованого застосування протимікробних ХТЗ виділено лише 1 штама *S. saprophyticus*. Показники $P > 0,05$, визначені за критерієм U-тест Манна-Уїтні, засвідчили відсутність достовірної різниці вивчених показників мікробної колонізації періокулярної ділянки у пацієнтів до застосування протимікробних ХТЗ.

У хворих з хірургічною патологією очей встановлено прямі кореляційні зв'язки між центральним розташуванням кристалів солей і розподілом на центр, периферію ($r_s=0,638$), що відповідало нормальній кристалізації сльози. Помірний зв'язок між кристалами солей в центрі і вилученням бруду, слизу ($r_s=-0,300$), вказував про вірогідність одержаних показників кристалографії відповідно до стандартних критеріїв методики. Низька кореляція між кількістю мікроорганізмів та вилученням бруду, слизу після лікування ($r_s=0,053$) свідчили про ефективність періопераційних протимікробних заходів (Додаток В).

При порівняльному аналізі кристалограм після застосування тільки офтальмодеку або левофлоксацину встановлено структурні відмінності. Наявність чіткого розподілу на центр і периферію фіксували при застосуванні ДКМ у 62,5 % випадків, а при застосуванні левофлоксацину – у 42,5 %, фігури папороті в проміжній зоні, характерні для нормальної кристалографії, частіше виявляли при використанні ДКМ (88,5 %) на противагу левофлоксацину (31,9 %) випадків. Включення бруду, слизу і наявність атипової структури, що є характерним для деструктивних змін поверхневого шару епітелію, частіше спостерігали при застосуванні левофлоксацину (59,5 %) на противагу застосуванню ДКМ (5,8 % випадків), які свідчать про токсичний вплив антибіотика левофлоксацину на епітелій кон'юнктиви, що співпадає із літературними даними [262].

Застосування антисептика ДКМ не супроводжувалось негативним впливом на якісний склад слізної рідини, про що свідчили дані кристалограм із наявними фігурами папороті у 88,5 %, різнокаліберними кристалами солей 94,3 % та низьким вмістом атипових структур – у 5,8 % випадків. При комбінації двох протимікробних засобів вигляд кристалограм відповідав середнім значенням, і характеризувався меншою кількістю дистрофічних ознак (чіткий розподіл на центр і периферію – у 52,5 % випадках, наявність фігур папороті – у 60,6 %), в порівнянні з монотерапією фторхінолоновим ХТЗ. На основі чого, можна стверджувати про зменшення кератотоксичного

впливу ФХ на поверхню ока при їх комбінації з ДКМ. Застосування антисептика ДКМ (офтальмодек) в комбінації з фторхінолоном левофлоксацином в клініці дозволяє уникнути додаткового застосування інших антимікробних препаратів з метою профілактики та лікування інфекційних ускладнень офтальмохірургії [259].

Пошук нових ефективних схем комбінованої профілактики гнійно-запальних ускладнень хірургічних втручань є сучасним альтернативним підходом, враховуючи, що синтез нових протимікробних препаратів та їх впровадження в клінічну практику потребує тривалого часу. Саме, комбіноване використання антисептиків і антибіотиків використовується в міжнародній практиці. Застосування сучасного антисептичного засобу з групи ЧАС – ДКМ в комбінованій схемі антимікробної профілактики показало високий протимікробний ефект [259].

Комбінація ДКМ (обробка періокулярної ділянки) з відомими фторхінолоновими очними краплями в передопераційному і післяопераційному періоді дозволила уникнути важких інфекційних ускладнень без застосування інших форм введення антибіотиків (перорально, парентерально, в камери ока). Використання 0,02 % водного розчину декаметоксину потенціює антимікробний ефект фторхінолонів в терапевтичних дозах (4 рази на день), без розвитку до них резистентності мікроорганізмів. Дослідженнями в експерименті доведено відсутність цитотоксичного впливу такого поєднання схеми профілактики на клітини рогівки і паренхіматозних органів. Дія ДКМ, при його використанні протягом 10 діб не відрізняється від дії фізіологічного 0,9 % розчину хлориду натрію [249, 250].

Високі протимікробні властивості антисептика ДКМ, його здатність підвищувати чутливість стійких штамів мікроорганізмів, які колонізують слизові оболонки ока, до очних крапель фторхінолонів, відсутність місцевої токсичної дії та негативного системного впливу при локальному введенні, позитивний вплив на склад сльози обґрунтовують доцільність застосування в

передопераційному та післяопераційному періодах антисептика ДКМ разом з ФХ у вигляді очних крапель для профілактики інфекційних ускладнень в офтальмології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень в офтальмохірургії шляхом мікробіологічного обґрунтування комбінованого застосування антисептичних препаратів на основі декаметоксину і фторхінолонів. Визначено етіологічну структуру, вивчено біологічні властивості умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують навколоочну ділянку. Проведено дослідження антимікробних властивостей антисептиків і фторхінолонів та їх комбінації з декаметоксином щодо збудників інфекційних ускладнень в офтальмохірургії. Доведено зростання антимікробної ефективності при комбінованому застосуванні офтальмодеку і левофлоксацину без токсичного впливу на гістологічному рівні на тканини рогівки і паренхіматозні органи.

1. На підставі мікробіологічних досліджень доведено, що навіть за умов відсутності запальних процесів мікробіота ока та навколоочної ділянки представлена умовно-патогенними мікроорганізмами (до 55,0 % випадків), в переважній більшості *S. aureus* (39,2 %), *S. epidermidis* (9,0 %), *S. saprophiticus* (7,2 %), в окремих випадках – *P. vulgaris* (0,8 %).

2. Умовно-патогенні грампозитивні мікроорганізми, які зумовлюють інфекційно-запальні післяопераційні ускладнення в офтальмології, мають варіабельну чутливість до антибіотиків: амоксицикліну-клавуланату (14 – 55) %, азитроміцину (8 – 29) %, ванкоміцину (14 – 25) %, гентаміцину (12 – 71) %, хлорамфеніколу (21 – 22) %, кларитроміцину (31 – 33) %, лінкоміцину (16 – 25) %, норфлоксацину (12 – 51) %, офлоксацину (4 – 51) %, ципрофлоксацину (31 – 45) %. Штами стафілококів, які колонізують періопераційну ділянку, чутливі до фторхінолонів: левофлоксацину (65 %),

моксифлоксацину (90 %); тобраміцину (78 %), оксациліну (78 %), цефалоспоринів (цефтріаксон – 88 %, цефтазидиму – 94 %, цефазоліну – 82 %).

3. Антисептичні препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук (декасан, офтальмодек) володіють високою протимікробною активністю щодо клінічних штамів умовно-патогенних бактерій *S. aureus*, які виділяють від хворих перед хірургічним втручанням. Антистафілококові бактерицидні властивості ДКМ (МБцК $3,19 \pm 0,4$) мкг/мл, перевищують протимікробну активність окомістину в 14,3 раза ((МБцК $45,74 \pm 4,24$) мкг/мл; $p < 0,001$), ципрофлоксацину в 4,8 раза (МБцК $15,23 \pm 3,04$; $p < 0,05$) мкг/мл, гентаміцину в 7,7 раза (МБцК $24,57 \pm 5,25$ мкг/мл; $p < 0,01$), офлоксацину в 9,9 раза (МБцК $31,62 \pm 5,85$) мкг /мл; $p < 0,01$), моксифлоксацину в 11,8 раза ($36,21 \pm 10,18$) мкг/мл МБцК), норфлоксацину в 14,3 раза (МБцК $45,73 \pm 7,59$) мкг/мл; $p < 0,001$), левофлоксацину в 36,8 раза МБцК ($117,50 \pm 45,76$) мкг/мл; $p > 0,05$), хлорамфеніколу в 55,8 раза (МБцК $177,86 \pm 13,62$ мкг/мл; $p < 0,001$).

4. У помірно стійких і резистентних штамів *S. aureus*, отриманих від пацієнтів, яким проводили мікрохірургічні втручання на очах, за рахунок підвищення чутливості до фторхінолонів в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину спостерігають зростання бактеріостатичної дії ципрофлоксацину майже в 4 рази, норфлоксацину – в 5,5 рази, офлоксацину – в 6,8 рази, левофлоксацину – в 14,9 рази, моксифлоксацину в 7,1 рази ($p > 0,05$) та підвищення бактерицидної дії у норфлоксацину в 5,7 рази, офлоксацину – в 9,2 рази, левофлоксацину – в 6,9 рази, ципрофлоксацину – в 8,6 рази, моксифлоксацину – в 7,9 рази. Середні коливання кратності підвищення чутливості стійких штамів *S. aureus* подібні в різних фторхінолонів і знаходиться в діапазоні в 5,7 – 9,2 рази ($p > 0,05$).

5. Для умовно-патогенних представників мікробіоти ока (*S. aureus*) притаманний повільний темп формування стійкості до антисептичного препарату на основі декаметоксину (офтальмодек): після 30 пасажів культивування на середовищах з антисептиком резистентність стафілокока

зростає в 8-16 разів, а МБцК препарату досягає 10,0 мкг/мл. Клінічні штами *S. aureus* формують стійкість швидше до окомістину: вихідна МБцК (3,13 мкг/мл) зростає в 16 разів, а після 15 пасажу окомістин втрачає достатній протимікробний ефект. Резистентність стафілококів формується стрімко до антимікробних засобів левофлораксацину і гентаміцину: після 5 пасажу МБцК зростає в 4-16 разів, після 30 пасажу – в 256 – 512 разів. Резистентні форми стафілокока набувають поліморфну будову, втрачають типові властивості утворювати пігмент на щільних поживних середовищах, знижують гемолітичну і лецитиназну активність.

6. Застосування антисептика офтальмодека у тварин не викликає патологічних дистрофічних та компенсаторно-приспосувальних змін рогівки (набряку епітелію і власної речовини, посилення проліферації епітелію, порушення стратифікації шарів, розшарування волокон, зморщення Боуменової мембрани дегенерації і відшарування внутрішнього ендотеліального шару) і паренхіматозних органів на гістологічному рівні. При тривалих інстиляціях (10 діб) фторхінолонових очних крапель левофлораксацину в чистому вигляді зростає імовірність незначних деструктивних змін в рогівці, ступінь прояву яких зменшується при комбінованому застосуванні разом із офтальмодеком.

7. Застосування в клініці антисептика офтальмодека в комбінації з фторхінолоном левофлораксацином з інтервалом 10 хвилин забезпечує надійний протимікробний ефект, зменшуючи мікробну колонізацію до 10^3 КУО/мл на 1 добу; дозволяє зменшити необхідність у використанні інших антимікробних препаратів з профілактичною метою; зменшує місцевий токсичний вплив на рогівку з боку фторхінолонів; гальмує розвиток резистентності мікробіоти ока.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві сучасних вітчизняних антисептиків на основі декаметоксину на фармацевтичних підприємствах України використовують поповнену новими даними нормативну документацію:

1. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин № UA/12180/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» лікарський засіб декаметоксин (порошок, субстанція) перереєстровано в Україні безстроково. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений.

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

3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб офтальмодек № UA/10150/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 09.06.2017 № 445. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений. Лікарський засіб офтальмодек виготовляє товариство з обмеженою відповідальністю “Дослідний завод “ГНЦЛС”, Україна, у вигляді очних крапель. Офтальмодек відносять до фармакотерапевтичної групи протимікробних засобів, що застосовуються в офтальмології.

4. Інструкції по медичному застосуванню вітчизняних антисептичних лікарських засобів декаметоксину, декасану, офтальмодеку затверджені Фармакологічним комітетом МОЗ України, рекомендовані для лікування, профілактики вірусних, бактеріальних, грибкових, гнійно-запальних захворювань.

5. Для комплексної профілактики інфекційних ускладнень в офтальмохірургії рекомендовано застосовувати антисептичні лікарські засоби на основі декаметоксину (декасан, офтальмодек) в комбінації із фторхінолонами з інтервалом 10 хв по 1 – 2 краплі 4 рази за 1 год до хірургічного втручання і протягом 5 – 7 діб по 1 – 2 краплі 4 рази на добу після операції. При проведенні інтравітреальних ін'єкцій для профілактики інфекційної контамінації достатньо використовувати лише антисептик декаметоксин (по 1 — 2 краплі 4 рази на добу) за 1 годину до хірургічного втручання і протягом 1- 3 діб (по 1 – 2 краплі 4 рази на добу) після операції. В умовах операційної для обробки навколоочної ділянки шкіри повік і кон'юнктивальної порожнини рекомендовано застосовувати обробку операційного поля декасаном двічі з інтервалом 1-2 хв з інстиляцією 0,02 % декаметоксину (офтальмодек) по 1 – 2 краплі в порожнину ока 2 – 3 рази під час операції в залежності від тривалості втручання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Маркович, І. Г. (2015). Динаміка захворюваності та поширеності інфекційних хвороб в Україні. *Інфекційні хвороби*, 2, 10 - 17.
2. Козько В. М. (Ред.). (2016). *Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення*, Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків. 23 листопада 2016 року, м. Харків. С. 3 - 4, 48 – 50, 55 – 56, 95 – 97, 99 – 101, 115 – 117, 160 – 162.
3. Фещенко, Ю. І., Гуменюк, М. І., & Денисов, О. С. (2010). Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення. *Український хімотерапевтичний журнал*, 1-2, 4-10. <http://www.uf.ua/ua/terapevt/antybiotykorезystentnist-mikroorganizmiv-stan-problemy-ta-shlyahy-vyrishennya/>
4. Судаков, Д. В., Черных, А. В., Закурдаев, Е. И., & Тихонов, А. Н. (2017). *Проблема антибиотикорезистентности в микрохирургии*.
5. Белоусова, Н. Ю. (2011). Экссудативно-воспалительная реакция глаза в хирургии катаракты: современный взгляд на проблему. *Современные технологии в медицине*, 3, 134-141.
6. Недзвецкая, О. В. (2010). Инфекционный эндофтальмит. *Медицина неотложных состояний*, 6 (31), 478 – 491.
7. Фролычев И. А., Поздеева Н. А. (2017). Послеоперационный эндофтальмит. Обзор литературы. *Практическая медицина*, 1, 9 (110), 182-185.
8. Салдан, Ю. Й., Назарчук, Г. Г., & Назарчук, О. А. (2016). Етіологічна структура, методи профілактики та лікування інфекційних ускладнень в

мікрохірургії ока та офтальмотравматології. *Мир медицины и биологии*, 3 (57), 189 - 197.

9. Пирогов, Ю. И., Шустрова, Т. А. (2012). *Микрофлора конъюнктивы и полости носа пациентов до и после факоемульсификации. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии–2012*: Сб. науч. статей/ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза». Москва.

10. Азнабаев, М. Т., Гайсина, Г. Я., Азаматова, Г. А. (2015). Послеоперационный эндофтальмит. *Практическая медицина*, 2-1 (87).

11. Зборовская, А. В. (2012). Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с эндофтальмитами. *Офтальмологический журнал*, 2, 38-41.

12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Катаракта: Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.01.2016 р. № 49. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_49_Katarakta/2016_49_YKPMMD_Katarakta.pdf

13. Barry, P., Gardner, S., Cordoves, L. (2013). Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы 2013. Опубликовано Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов, 1–37.

14. Завгородняя, Н. Г., Криворучко, А. А., & Мартовицкая, Ю. В. (2012). Рациональная антибактериальная терапия в офтальмологии. *Сучасні медичні технології*, 2, 78-81.

15. Поляк, М. С., Околов, И. Н., & Пирогов, Ю. И. (2015). *Антибиотики в офтальмологии*, (352).

16. Bucci, F. A., Jr, Nguimfack, I. T., & Fluet, A. T. (2016). Pharmacokinetics and aqueous humor penetration of levofloxacin 1.5% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing cataract surgery. *Clinical ophthalmology (Auckland, N. Z.)*, 10, 783–789. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S91286>

17. Мальханов В. Б. (2013). *Применение современных фторхинолонов при лечении воспалительных заболеваний глаз. Восток – Запад 2013*. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. Уфа, 6–7 июня, 318–320: <http://www.eyepress.ru/article.aspx.13248>.
18. Бойко, В. В., Логачов, В. К., & Тимченко, М. Є. (2012). Досвід застосування розчину декаметоксину в лікуванні хірургічного перитоніту. *Клінічна хірургія*, 12, 16-19.
19. Черняк, В. А., Мишалов, В. Г., Коваль, Б. М., & Сопко, А. И. (2012). Современные способы профилактики и лечения синдрома диабетической стопы. *Украинский журнал гематологии та трансфузиологии*, 4(15), 60-68.
20. Касенов, А. С. (2016). Антисептический препарат в профилактике послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. *Известия ВУЗов Кыргызстана*, 3, 12-13.
21. Жорняк, О. І. (2012). Характеристика впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів. *Профілактична медицина*, 3-4, 40-45.
22. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Береза, Б. М., Буркот, В. М., Кравчук, П. О., & Назарчук, Г. Г. (2014). Мікробіологічне дослідження властивостей порошкової композиції асперсепт плюс. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 38–42.
23. 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.
24. Палій, В. Г., Сухляк, В. В., Палій, Д. В., Гончар, О. О., Крижановська, А. В., Береза, Б. М., ... & Задерей, Н. В. (2014). Протимікробна дія атиісептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 44-47.
25. 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.

26. Превар А. П., Крижановська А. В., Сухляк В.В. (2012). Застосування нових багатокомпонентних лікарських засобів для лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 64–67.

27. Жорняк О. І., Палій Д. В., Сухляк В. В. (2011). Дослідження впливу антисептичного препарату Септефрил на макроорганізм. Довкілля і здоров'я: матеріали Всеукр. Матеріали наук.-практ. конф., 22 квіт. 2011 р. Тернопіль, 29–30.

28. Сухляк В. В., Гончар О. О. (2013). Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами. Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу, Матеріали наук.-практ. конф., 63–65.

29. Ловга, В. І., & Корзун, О. І. (2011). Застосування сучасних антисептичних засобів у лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. *Таврический медико-биологический вестник*.

30. Міщенко Н. (2015). Місцеві антисептики в оториноларингології: не варто нехтувати можливостями. *Здоров'я України*, 48.

31. Сорокоумова, Л. К. (2008). Антибактеріальна активність антисептичних крапель. *Мир медицини и биологии*, 4(4-2).

32. Сорокоумова, Л. К., Шевчук, Н. М., & Задерей, Н. В. (2014). Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини макроорганізму. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 40-44.

33. Рыков С. О., Ковальчук В. П., Гріжимальська К. Ю., (2010). Характеристика мікрофлори кон'юнктиви новонароджених в період перебування їх в пологовому будинку. *Офтальмологічний журнал*, 3, 30–32.

34. Сергиенко Н. М. Ковальчук В. П., Рыков С. А, Палий И. Г. (1993). Микробиологический аспект применения контактных линз Микробиологический, *Офтальмологический журнал*, 2, 112–115.

35. Ковальчук, В. П. (1999). *Протимікробна активність і лікувально-профілактична дія антисептичних засобів та антимікробних матеріалів (клінічно-експериментальне дослідження)*. Doctoral dissertation, автореф. дис... на здобуття. ступеня д-ра мед. наук: спец. 03.00. 07 “Мікробіологія». Харків.
36. Надыргулова А. Р., & Невейцева О. А. (2016). История развития хирургии катаракты. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*, 4 (3 (14)), 56-66.
37. Никульшина, Л. Л., & Фоменкова, Д. Д. (2016). Асептика и антисептика: от склифосовского до наших дней. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*, 2(2 (13)), 93 – 95.
38. Опимах, И. В. (2010). История антисептики – борьба идей, честолюбия, амбиций... *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2, 74-80.
39. Шлепотина, Н. М., & Распопов, М. С. (2016). Из истории развития аептики и антисептики в России. *Проблемы эпидемиологии: от истории к современности*, 116-119.
40. Кореченкова, Е. (2011). Йод в чистом виде получен 200 лет назад! *Вопросы современной педиатрии*, 10(2).
41. Королева И.А., Кожухов А.А. (2018). Место повидон-йода в офтальмологической практике. *«РМЖ»*, 1 , 45 – 48. www.rmj.ru
42. Shimada, H., Arai, S., Nakashizuka, H., Hattori, T., & Yuzawa, M. (2017). Reduced anterior chamber contamination by frequent surface irrigation with diluted iodine solutions during cataract surgery. *Acta ophthalmologica*, 95(5), 373–378. <https://doi.org/10.1111/aos.13390>
43. Grzybowski, A., Kanclerz, P., & Myers, W. G. (2018). The use of povidone–iodine in ophthalmology. *Current opinion in ophthalmology*, 29(1), 19-32.
44. Кириченко, Н. А. (2012). Перспективы использования антисептиков для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в офтальмологии. *Офтальмологические ведомости*, 5(1).

45. Петров, С. Ю., & Сафонова, Д. М. (2014). Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 14(2), 97-108.
46. Лапкина, И. И., Гончарова, Н. А., & Ковтун, М. И. (2010). Антисептик Офтадек в лечении и профилактике гнойных конъюнктивитов. *Офтальмология*, 7(3), 36-37.
47. Зверьков, А. В., & Зузова, А. П. (2013). Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 15 (4), 279-285.
48. Merani, R., McPherson, Z. E., Luckie, A. P., Gilhotra, J. S., Runciman, J., Durkin, S., ... & Davies, P. E. (2016). Aqueous chlorhexidine for intravitreal injection antisepsis: a case series and review of the literature. *Ophthalmology*, 123(12), 2588-2594.
49. Королева, И.А., & Кожухов, А.А. (2018). Место повидон-йода в офтальмологической практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 18 (1), 45-48.
50. Лапина, И. А. (2014). Применение различных концентраций раствора Бетадина (повидон-йод) в гинекологической практике. *РМЖ*, 22(4), 298-301.
51. Родин, А.В., Привольнев В. В., Савкин В. А. (2017). Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга. *Амбулаторная хирургия*, 3–4 (67–68), 43–51.
52. Інструкція для медичного застосування повідон йод. Наказ МОЗ України : 610 від 09.12.2004 р. <http://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=2366>
53. Астахов, Ю. С., Белехова, С. Г., & Литвинова, Е. А. (2017). Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение. *Офтальмологические ведомости*, 10(1), 62 – 69.
54. Агеева, Е. В., Гродненская, А. Е., & Попова, К. А. (2015). Роль профилактического назначения местных антибактериальных препаратов

перед интравитреальной инъекцией. *Офтальмологические ведомости*, 8 (2). 79-83.

55. Азнабаев, М. Т., Гайсина, Г. Я., Азаматова, Г. А., & Габидуллин, Ю. З. (2015). Оценка эффективности методов предоперационной антибиотикопрофилактики в полостной офтальмохирургии. *Медицинский вестник Башкортостана*, 10(2 (56)). 85–88: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-metodov-predoperatsionnoy-antibiotikoprofilaktiki-v-polostnoy-oftalmohirurgii>.

56. Иошин, И. Э. (2017). Безопасность интравитреальных инъекций. *Офтальмохирургия*, (3), 71-79..<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-71-79>

57. Інструкція для медичного застосування препарату Хлоргексидин. Наказ МОЗ України: 824 від 10.11.2009: <http://mozdocs.kiev.ua/likiwiew.php?id=13329>

58. Бойчук, Т. М., & Білоус, В. І. (2013). Буковинський державний медичний університет. Етапи становлення та розвитку (до 70-річчя від початку діяльності на Буковині). *Буковинський медичний вісник*, 17(2), 220-230.

59. 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.

60. Кириченко, И. М. (2012). Антисептический препарат «Мирамистин®» для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. *Медицинский алфавит*, 4(24), 60-62.

61. Аكوпова, В. В., Жиликова, Е. Т., & Благоразумная, Н. В. (2011). Изучение процессов сорбции и десорбции мирамистина в офтальмотерапевтической системе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*, 16(22 (117)).

62. Складчикова, Н. Ю., & Стебнев, С. Д. (2013). К вопросу об использовании антисептических препаратов в профилактике

послеоперационных инфекционных осложнений у больных с катарактой. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 4 (153).

63. Кириченко, И. М. (2013). Применение препарата Окомистин® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Обзор литературы. *Поликлиника*, 1-1, 52-54.

64. Інструкція до медичного застосування препарату Мірамістин: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 р. №620. Реєстраційне посвідчення № UA/0012/01/01: <http://health.mail.ru/drug/Miramistin>.

65. Кириченко, И. М. (2014). Применение препарата Окомистин® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз(Обзор литературы). *Поликлиника*, 6, 86-87.

66. Майчук, Ю. Ф., Селиверстова, К. Е., & Якушина, Л. Н. (2011). Антисептик Окомистин в лечении бактериальных заболеваний глаз. *Катарактальная и рефракционная хирургия*, 11(2), 59-64.

67. Майчук, Ю. Ф., Позднякова, В. В., Якушина, Л. Н., & Кузнецова, И. В. (2011). Применение глазных капель Окомистин® при конъюнктивитах и блефароконъюнктивитах, сопровождающихся аллергической реакцией. *Катарактальная и рефракционная хирургия*, 11(4), 65-68.

68. Кириченко, И. М. (2013). Пути оптимизации наружной терапии аденовирусных конъюнктивитов. *Поликлиника*, 4-3, 112-114.

69. Стебнев, С. Д. (2014). Опыт использования лекарственного препарата Окомистин в пред-и послеоперационном периоде у пациентов с катарактой. *Офтальмология*, 10(1), 67-70.

70. Йошин, И. Э., Толчинская, А. И., & Оздербаева, А. А. (2016). Интравитреальные инъекции: антибиотики или антисептики? *Российский офтальмологический журнал*, 9(4), 11-15.

71. Палій, Г. К., Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., & Палій, Д. В. (2017). *Сучасні аспекти застосування антисептиків для профілактики, лікування запальних захворювань порожнини рота. Ліки – людині. Сучасні проблеми*

фармакотерапії і призначення лікарських засобів, Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. Харків, 224 - 343.

72. Аванесов, А. М., & Калантаров, Г. К. (2013). Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести. *Современные проблемы науки и образования*, 4, 104-104.

73. Стукан О. К. (2015). Дослідження активності антисептичних препаратів Декаметоксину, Мірамістину в різних фізико-хімічних умовах. *Світ медицини та біології*, 11 (3–2), 130–133.

74. Фоміна, Н. С. (2013). Вивчення формування резистентності у клінічних штамів мікроорганізмів до горостену, декасану, мірамістину. *Вісник морфології*, 19 (2), 298-301.

75. Ковальчук, В. П., & Кондратюк, В. М. (2005). Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва. *Мистецтво лікування*, 10, 82-83.

76. Фоміна, Н. С. (2014). Антимікробна характеристика сучасних антисептичних препаратів. *Вісник морфології*, 20 (1), 119-122.

77. Лебедев О. И., Яворский А. Е., Калижникова Е. А. (2012). Бензалкония хлорид как одна из причин недостаточной эффективности антиглаукоматозных операций. *Офтальмохирургия*, 2, 48. <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10909>.

78. Петров С. Ю., Сафонова Д. М (2014). Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию, *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*, 2, 97. <https://www.rmj.ru/archive/684/>

79. Ляпунов, Н. А., & Пуртов, А. В. (2009). Исследование поверхностно-активных и коллоидно-мицеллярных свойств бензалкония хлорида. *Фармаком*, 4, 54-59.

80. Терещенко, А. В., Белый, Ю. А., Тахчиди, Е. Х., Новиков, С. В., Майчук, Н. В., & Усанова, Г. Ю. (2015). Экспериментальное исследование влияния 0, 1% раствора бензалкония хлорида на состояние роговицы у кроликов. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 12 (187).

81. Юрчишин, О. І. (2016). Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів–збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності. *Буковинський медичний вісник*, 20 (3), 197-201.
82. Михалик О. І.(2015). Про рідкі лікарські форми антисептичної дії. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики*, 1 (17), 107–114.
83. Палій Г.К. (1997). *Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій*. К.: Здоров'я.
84. Трохименко, О. П., Панчук, С. І., Гуменюк, М. І., & Дзюблик, І. В. (2013). Визначення *in vitro* віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів-як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми. *Профілактична медицина*, 3-4, 78-84.
85. Гридїна, Т. Л., Палій, Г. К., & Лозицький, В. П. (2008). Результати дослідження деяких механізмів противірусної дії декаметоксину та етонію. *Biomed. Biosocial Anthropology*, 11, 43-45.
86. Стукан, О. К. (2015). Дослідження активності антисептичних препаратів декаметоксину, мірамістину в різних фізико-хімічних умовах. *Світ медицини та біології*, 11(3-2), 130-133.
87. Жорняк, О. І., Стукан, О. К., & Сухляк, В. В. (2010). Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій. *Аннали Мечниковського інституту*, 4, 53-58.
88. Бузинна Ю.Б., Гушилик Б. І. , Парусов А. В. (2013). *Вплив четвертинних амонієвих сполук на процес елімінації плазмід антибіотикорезистентності E.coli*, Матеріали XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 1–6 жовтня 2013 р.: тези доп. Ялта, 225.
89. Гончар, О. О., Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Коваленко, І. В., Яцула, О. В., & Буркот, В. М. (2015). Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій. *Мир медицини и биологии*, 11(4-2 (54)).

90. Інструкція до застосування декасану
<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8844>
91. Палій Г. К., Задерей Н. В., Палій Д. В. та ін. (2014). *Мікробіологічне клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків*, Матеріали XV конгресу СФУЛТ, 16–18 жовт. 2014 р. Укр. мед. вісті : наук.-практ. часоп. 11, 1–4, 80–83, 282.
92. Палій, Д. В., & Стукан, О. К. (2014). Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 54-57.
93. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Гончар, О. О., Назарчук, Г. Г., Олійник, Д. П., & Береза, Б. М. (2013). Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів. *Вісник морфології*, (2), 286-289.
94. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., & Назарчук, Г. Г. (2012). Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів. *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 133 – 139.
95. Палій, Г. К., Ковальчук, В. П., Деркач, Н. М., Палій, Д. В., & Крижановська, А. В. (2010). Ефективність антисептичного препарату декасану. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 15, 8-11.
96. Бойко, В. В., Логачов, В. К., & Тимченко, М. Є. (2012). Досвід застосування розчину декаметоксину в лікуванні хірургічного перитоніту. *Клінічна хірургія*, 12, 16-19.
97. Соколов, А. С., Иевлева, В. И., Винокурова, О. С., & Рустамова, В. С. (2017). Роль санационной терапии носоглотки ротовой полости в профилактике гнойных осложнений верхних дыхательных путей у пациентов, находящихся на длительной искусственной вентиляции. *Медицина неотложных состояний*, 3 (82).
98. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Гончар, О. О., Коваленко, І. В., & Яцула, О. В. (2016). Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей

лікарського препарату Декаметоксин®”. *Медична та клінічна хімія*, 18, (1), 36-44.

99. Жорняк, О. І. (2012). Аналіз чутливості мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів. *Аннали Мечниковського інституту*, 2, 51-54.

100. Мазур, И. П., Бакшутова, Н. А., & Ставская, Д. М. (2014). Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта. *Современная стоматология*, 1, 32-39.

101. Римша, О. В. (2012). Антимікробна дія антибіотиків та антисептиків у урологічних хворих. *Аннали Мечниковського інституту*, 2, 17-26.

102. Назарчук, О. А., Палій, В. Г., Гончар, О. О., Олійник, Д. П., Назарчук, Г. Г., & Палій, І. Г. (2014). Микробиологическая оценка эффективности современных антисептиков, антимикробных материалов. *Клінічна фармація*, 4, 8-11.

103. Палій, В. Г., Сухляк, В. В., Палій, Д. В., Гончар, О. О., Крижановська, А. В., Береза, Б. М., & Задерей, Н. В. (2014). Протимікробна дія атисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 44-47. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2014_22_12.

104. 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. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2014_22_23.

105. Кордон, Ю. В., & Палій, І. Г. (2014). До застосування протимікробних антисептичних препаратів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 103-106. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2014_22_29

106. Халеева, О. Л., Печенізька, Л. О., Халеева, Е. Л., & Печенежская, Л. А. (2012). Перспективи використання солей четвертинних амонієвих основ у м'яких лікарських препаратах для лікування дерматомікозів. *Український біофармацевтичний журнал*, 3(20), 28 – 32.

107. Назарчук, О. А., & Нагайчук, В. І. (2015). Оцінка ефективності застосування декасану, декаметоксину та його композиції у пацієнтів з важкою термічною травмою. *Аннали Мечниковського інституту*, 2, 184-190.

108. Гончар, О. О., Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Коваленко, І. В., & Буркот, В. М. (2015). Антимікробні властивості генериків декаметоксину®. *Медична та клінічна хімія*, 17(4), 43-46.

109. Фомін, О. О., Фоміна, Н. С., Асланян, С. А., Марцинковський, І. П., Трохіменко, В. Б., Шеремета, Т. С., & Кондратюк, В. М. (2016). Ефективність місцевого лікування вогнепальних ран. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 46, 211-217.

110. Бур'янов, О. А., Грицай, М. П., Омельченко, Т. М., & Ярмолюк, Ю. О. (2017). Вибір антибактеріальної терапії у пацієнтів з відкритими та вогнепальними пошкодженнями кінцівок та їх ускладненнями. *Літопис травматології та ортопедії*, 1-2, 113-118.

111. Задерей, Н. В. (2019). *Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з Декаметоксином® при гнійно-запальних захворюваннях стафілококової етіології*. (Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова).

112. Жорняк, О. І. (2010). Дослідження антимікробної активності таблетованих антисептичних препаратів. *Аннали Мечниковського інституту*, 2, 32-37. <http://www.imiamn.org.ua/jornal.htm>.

113. Кордон, Ю. В., & Палій, І. Г. (2014). До застосування протимікробних антисептичних препаратів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 103-106.

114. Римша, О. В. (2012). Антимікробна дія антибіотиків та антисептиків у урологічних хворих. *Аннали Мечниковського інституту*, 2, 17-26.

115. Лебедюк, В. В., & Акашева, Н. Ж. (2010). Современные подходы к лечению больных острыми воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1(23), 67-70.

116. Каримов, З. Д., Хусанходжаева, М. Т., Азимова, Ф. М., & Абдикулов, Б. С. (2013). Новый способ лечения хронической инфекции нижнего этажа гениталий у женщин с использованием декасана. *Вестник экстренной медицины*, 2.

117. Дігтяр, В. А., Бойко, М. В., Харитонюк, Л. М., Островська, О. А., Обертинський, А. В., & Шевченко, К. В. (2014). Наш досвід лікування дітей із міхуро-сечовідним рефлюксом. *Архів клінічної медицини*, 2, 29-31.

118. Трофіменко Ю.Ю. (2015). *Біологічні властивості мікрофлори, що колонізує ендотрахеальні інтубаційні трубки у відділеннях інтенсивної терапії*. (Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова).

119. Римша, О. В. (2012). Чутливість до антисептиків мікрофлори, виділеної у хворих урологічного профілю. *Ліки України плюс*, 1-2, 58-59.

120. Назарчук, О. А., Нагайчук, В. І., Назарчук, Г. Г., & Чорнопишук, Р. М. (2018). Мікробіологічне та гістологічне дослідження ефективності застосування антисептичних засобів пролонгованої дії в лікуванні ран пацієнтів з опіками. *Art of medicine*, 4, 129-135.

121. Евчев, Ф. Д., Евчева, А. Ф., Евчев, Д. Ф., Євчев, Ф. Д., Євчева, А. Ф., & Євчев, Д. Ф. (2016). Стратегия терапии больных с патогенной бактериальной флорой слизистой оболочки верхних дыхательных путей. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/6536>

122. 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.

123. Превар, А. П., Крижановська, А. В., Сухляк В. В. (2012). Застосування нових багатокомпонентних лікарських засобів для лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 18, 64–67.

124. Сухляк, В. В., Гончар, О. О. (2013). *Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами . Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу*, Матеріали науково-практичної конференції. Львів, 63–65.

125. Бойко, М. М., Нефьодова, Л. В., Рибалкін, М. В., & Осолодченко, Т. П. (2013). Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Аннали Мечниковського інституту*, 4, 53-56.

126. Кіщук, В. В., Ковальчук, В. П., Незгода, І. І., & Бобрук, С. В. (2013). Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 2, 31–36.

127. Корнацька, А. Г., Чубей, Г. В., Бражук, М. В., & Кондратюк, В. К. (2015). Нові технології в профілактиці спайкової хвороби у гінекологічних хворих. *Хірургія України*, 2, 74-78.

128. Пиптюк, О. В., Телемуха, С. Б., Малютін, О. М., & Телемуха, Л. Б. (2015). Комплексне лікування спайкової хвороби очеревини з використанням препарату Дефенсаль (перший досвід). *Хірургія України*, 1, 68-72.

129. Салдан, Ю. Й., Назарчук, Г. Г., & Назарчук, О. А. (2016). Етіологічна структура, методи профілактики та лікування інфекційних ускладнень в мікрохірургії ока та офтальмотравматології. *Мир медицини и биологии*, 12 (3 (57)).

130. Назарчук, Г. Г. (2016). Сучасні антимікробні матеріали з пролонгованими лікувальними властивостями в офтальмології. *Мир медицини и биологии*, 12 (2 (56)).

131. Грїжимальська, К. Ю. (2012). Ефективність застосування антисептичних засобів в лікуванні експериментального бактеріального кон'юнктивіту. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*, 1, 319-327.

132. Кордон, Ю. В., & Цмур, О. В. (2012). Дослідження протимікробних властивостей горостену® та інших антимікробних препаратів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*, 1, 35-37.
133. Чеснокова А. А., Палій В. Г. (2004). Стерилизація медичного інструментарія декаметоксином. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 8 (2), 479–483.
134. Філімонова, Н. І., Гейдеріх, О. Г., Філімонова, Н. И., & Гейдеріх, О. Г. (2016). Пошук ефективних лікарських засобів для лікування інфікованих ран. (115).
135. Панчук, С. І., & Трохименко, О. П. (2014). Характеристики цитотоксичної дії декаметоксину в різних культурах клітин. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2, 69-73.
136. Гуменюк, М. І., Панчук, С. І., Ігнат'єва, В. І., & Денисова, О. В. (2015). Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми. *Астма та алергія*, 3, 23-27.
137. Деркач, Н. М., Штриголь, С. Ю., & Штриголь, С. Ю. (2017). Препарат декаметоксину «Декасан»—перспективний засіб для лікування інфекційних захворювань кишечника. Результати досліджень ефективності та безпечності. *Skleněný Místek*, 119 - 124.
138. Деркач, Н. М., Штриголь, С. Ю., Лар'яновська, Ю. Б., Кошова, О. Ю., & Ковальова, Є. О. (2016). Специфічна токсичність препарату Декасан. *Клінічна та експериментальна патологія*, 15, 2 (1), 59-66.
139. Іващенко, Д. М., & Іващенко, Д. Н. (2018). Оцінка ефективності комбінації бактеріофагів та декаметоксину при лікуванні гнійних ран у хворих з алергією до антибіотиків. *Вісник української медичної стоматологічної академії*. 18 (2(62)).
140. Кондратюк, В. М., Ковальчук, В. П., & Коваленко, І. М. (2016). Чутливість до антибіотиків плівкоутворювальної мікрофлори вогнепальних ран. *Інфекційні хвороби*, 4, 52-57.

141. Kovalchuk, V. P., Kondratiuk, V. M., Fomina, N. S., & Kovalenko, I. M. (2017). Microbiological substantiation of expediency of combined use of antibiotics and Decasan. *EMERGENCY MEDICINE*, 8 (87), 39-42.
142. Фоміна, Н. С., & Гончар, О. О. (2013). Вивчення потенціювання дії антибактеріальних препаратів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 21, 35-37.
143. Філімонова, Н. І., & Гейдеріх, О. Г. (2015). Ефективність моно-та комбінованих антимікробних препаратів при експериментальній рановій інфекції. *ScienceRise*, 10(4 (15)), 51-56.
144. Дрожжина, Г. И., Осташевский, В. Л., Гайдамака, Т. Б., Ивановская, Е. В., Усов, В. Я., Коган, Б. М. & ГУ, Л. Т. (2011). Газета «Новости медицины и фармации» *Офтальмология (тематический номер)*, 363.
145. Воронцова, Т. Н., Бржеский, В. В., & Михайлова, М. В. (2014). Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей. *Офтальмология*, 9(1), 83-91.
146. Егоров, А. Е. (2012). Офлоксацин 0, 3% глазные капли и мазь в современной терапии воспалительно-инфекционных заболеваний глаз (обзор литературы). *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 13(3).
147. Поляк, М. С., & Околов, И. Н. (2016). *Актуальные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии*. СПб.: Нестор-История. ISBN 978-5-4469-0000-0.
148. Nentwich, M. M., Та, С. N., Kreutzer, T. C., Li, B., Schwarzbach, F., Yactayo-Miranda, Y. M., Kampik, A., & Miño de Kaspar, H. (2015). Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution. *Journal of cataract and refractive surgery*, 41(1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.04.040>
149. Rahmani, S., & Elliott, D. (2018, January). Postoperative Endophthalmitis: a review of risk factors, prophylaxis, incidence, microbiology, treatment, and outcomes. *In Seminars in ophthalmology*, 33 (1), 95-101. Taylor & Francis.

150. Федяшев Г.А., & Елисеева Е.В. (2016). Антибактериальное периоперационное сопровождение хирургического лечения катаракты. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 18 (3), 166-173.

151. Behndig, A., Cochener-Lamard, B., Güell, J., Kodjikian, L., Mencucci, R., Nuijts, R., ... & Tassignon, M. J. (2015). Surgical, antiseptic, and antibiotic practice in cataract surgery: results from the European Observatory in 2013. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 41(12), 2635-2643.

152. Поляк, М. С., Околов, И. Н., & Пирогов, Ю. И. (2015). *Антибиотики в офтальмологии*. СПб.: Нестор-История.

153. Фторхінолони.

<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/444/ftorxinol>

154. Канюка О. І., & Павлів, О. В. (2011). Перспективи застосування фторхінолонів IV покоління в лікуванні бактеріальних інфекцій. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 13(2-1 (48)), 107 - 111.

155. Izdebska, J., Belluci, R., Omulecki, W., & Szaflik, J. P. (2014). Contemporary views on perioperative prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *Klinika Oczna*, 116(3), 193-200. Review. Polish. PMID: 25799784

156. Chung, J. L., Lim, E. H., Song, S. W., Kim, B. Y., Lee, J. H., Mah, F. S., & Seo, K. Y. (2013). Comparative intraocular penetration of 4 fluoroquinolones after topical instillation. *Cornea*, 32(7), 1046-1051. doi: 10.1097/ICO.0b013e31828d6d9e. PMID: 23615274

157. Азнабаев, М. Т., & Азаматова, Г. А. (2012). К вопросу выбора эффективного антибиотика для профилактики послеоперационного инфекционного воспаления. *Практическая медицина*, 2(4 (59)).

158. Воронцова, Т. Н., Попов, В. Ю., & Шапорова, В. Я. (2014). Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных местных антибактериальных препаратов. *Офтальмология*, 11(3), 68-73.

159. Грицко, Р. Ю., Задорожний, А. М., Прикуда, Н. М., Іванків, О. Л., Мироненко, С. І., Дячок, І. Л., & Пінняжко, Р. О. (2015). Побічна дія антибіотиків. *Інфекційні хвороби*, (3), 86-91.

160. Юрочко Ф. І. (2018). Побічні ефекти фторхінолонів: вплив на вибір антибіотика. *Журнал «Медицина світу»*. 1- 3, www.msvitu.com

161. Александрова, О. И., Околов, И. Н., Тахтаев, Ю. В., Хорольская, Ю. И., Хинтуба, Т. С., & Блинова, М. И. (2015). Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель. *Офтальмологические ведомости*, 8(1), 89-97.

162. Хинтуба, Т. С., Тахтаев, Ю. В., Околов, И. Н., Мотылева, В. А., & Шлякман, Р. Б. (2017). Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель фторхинолонового ряда и её влияние на биодоступность препаратов. *Офтальмологические ведомости*, 10(1), 77-86. doi: 10.17816/OV10177-86

163. Takhtaev, Y. V., Khintuba, T. S., Okolov, I. N., Khorolskaya, Y. I., Aleksandrova, O. I., & Blinova, M. I. (2016). Quantitative and qualitative assessment of cytotoxicity of antibacterial eye drops of fluoroquinolones in vitro. *Bulletin of education and development of science of the Russian Academy of Natural Sciences*, 2, 83 - 90.

164. Воробьева, И. В., & Меркушенкова, Д. А. (2011). Выбор антибиотика местного применения для профилактики и лечения воспалительных осложнений после экстракции катаракты у больных сахарным диабетом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 12(3), 117.

165. Елисеева Е.В., & Федяшев Г.А. (2016). Эффективность различных схем антибиотикопрофилактики у пациентов, оперирующихся по поводу катаракты. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 3 (65), 15-17.

166. Азнабаев, М. Т., Азаматова, Г. А., Авхадеева, С. Р., Батыршин, Р. А., & Загидуллина, А. Ш. (2011). Современные методы антибиотикопрофилактики внутриглазной инфекции в хирургии катаракт. *Практическая медицина*, 49, 134-137.

167. Matsuura, K., Mori, T., Miyamoto, T., Suto, C., Saeki, Y., Tanaka, S., ... & Inoue, Y. (2014). Survey of Japanese ophthalmic surgeons regarding perioperative disinfection and antibiotic prophylaxis in cataract surgery. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 8, 2013.

168. Vazirani, J., & Basu, S. (2013). Role of topical, subconjunctival, intracameral, and irrigative antibiotics in cataract surgery. *Current opinion in ophthalmology*, 24(1), 60–65. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32835a93be>

169. Gower, E. W., Lindsley, K., Tulenko, S. E., Nanji, A. A., Leyngold, I., & McDonnell, P. J. (2017). Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.

170. Jindal, A., Pathengay, A., Khera, M., Jalali, S., Mathai, A., Pappuru, R. R., ... & Flynn, H. W. (2013). Combined ceftazidime and amikacin resistance among Gram-negative isolates in acute-onset postoperative endophthalmitis: prevalence, antimicrobial susceptibilities, and visual acuity outcome. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 3(1), 62.

171. Grzybowski, A., Schwartz, S. G., Matsuura, K., Ong Tone, S., Arshinoff, S., Ng, J. Q., Meyer, J. J., Liu, W., Jacob, S., Packer, M., Lutfiamida, R., Tahija, S., ... Behnding, A. (2017). Endophthalmitis Prophylaxis in Cataract Surgery: Overview of Current Practice Patterns Around the World. *Current pharmaceutical design*, 23(4), 565–573. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161216122230>

172. Röck, T., Bramkamp, M., Bartz-Schmidt, K. U., Mutlu, U., Yörük, E., Röck, D., & Thaler, S. (2014). Reduktion der postoperativen Endophthalmitisrate durch intrakamerale Cerfuroximgabe: Ergebnisse aus 5 Jahren Erfahrungen an der Universitäts-Augenklinik Tübingen [Using intracameral cefuroxime reduces postoperative endophthalmitis rate: 5 years experience at the University Eye Hospital Tübingen]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 231(10), 1023–1028. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383013>

173. Палій, В. Г., Присяжна, С. В., Тарамбула, О. Ю., & Дудар, А. О. (2016). Обґрунтування ефективності комбінованого лікування бактеріальної

виразки рогівки з використанням амніотичної оболонки. *Biomedical and biosocial anthropology*, 26, 176-179.

174. Палій Г. К., Павлюк С. В., Палый Д. В., Назарчук О. А., Агафонов К. В., Дудар А. О. (2018). Обґрунтування застосування антисептичних препаратів в системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 4, 361-365, Чернівці.

175. Палій В. Г., Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. (2016, 12-13 жовтня). *Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів*. Матеріали науково-практичної конференції, “Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека”, 12-13 жовтня 2016 р., 89-90. Київ.

176. Палій Г. К., Дудар А. О., Задерей Н. В., Яцула О. В., Павлюк С. В. (2017). *Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей*. Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров’я” (25.03.2017р., Тернопіль), 200-201. Тернопіль: “Укрмедкнига”.

177. Ширококов В. П. (Ред.) (2011). *Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад (2-ге вид.)*. Вінниця: Нова книга.

178. Климнюк С. І., Ситник Ю., Ширококов В. П. (2018). *Практична мікробіологія*. В. П. Ширококов, С. І. Климнюк (Ред.). (19-23). Вінниця: Нова Книга.

179. Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. №167. Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р.

180. Некрасова Л. С., Свита В. М. (2007). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: [метод. вказівки М В 9. 9. 5 - 143]. Київ.

181. Шелкова, Н. Г., & Прокопець, В. П. (2009). Метод кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічних матеріалах, що відібрані за

допомогою ватного тампону. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО, Київ*, 17 (2), 698-702.

182. <https://uk.wikipedia.org/wiki/Декаметоксин>

183. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Гончар, О. О., Коваленко, І. В., Яцула, О. В. (2016). Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату Декаметоксин®. *Медична та клінічна хімія*, 18, (1), 36-44.

184. Береза, Б. М, Гончар, О. О, Зарицький, О. М. (2016). До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків декаметоксину, декасану, мірамістину. *Вісник морфології*, 22 (2), 36–9.

185. Палій, В. Г., Назарчук, О. А., Волянський, Ю. Л., & Назарчук, Г. Г. (2012). Дослідження протимікробних властивостей композиції на основі декаметоксину. І. В. Русин (Ред.). *Науковий вісник Ужгородського університету*, 1 (43), 48-52. Ужгород: Видавництво УжНУ "Говерла. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/2471>

186. Paliy, H. K., Nazarchuk, O. A., Honchar, O. O., Kovalenko, I. V., & Yatsula, O. V. (2016). The research of physical and chemical, antimicrobial qualities of "Decamethoxin®" remedy. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 36-44.

187. Gonchar, O. O., Nazarchuk, O. A., Paliy, D. V., Kovalenko, I. V., & Yatsula, O. V. (2016). Study of antimicrobial qualities of antiseptic remedies, which contain decamethoxin. *Ukrain's' kij biõfarmaceutičnij žurnal*, 1 (42), 74-77.

188. Hlaholieva, A. (2019). Comparison of the effectiveness of preventive systemic administration of antibiotics with topical use of decamethoxin during clean surgical interventions. *Perioperaciina Medicina*, 2(2), 8-13.

189. Glagolieva, A. Y., Krestianov, M. Y., Lysenko, V. M., Zavertylenko, D. S., & Savoliuk, S. I. (2018). Клинический опыт периоперационного применения декаметоксина без введения антибиотиков. *Klinicheskaia khirurgiia*, 85(8), 44-48.

190. Палій Г. К., Назарчук О. А., Бобир В. В., Гончар О. О., Гридіна Т. Л., Палій Д. В., Коваленко І. В., Буркот В.М. (2015). Оцінка антибактеріальних та

протигрибкових властивостей сучасних антисептиків. *Мікробіологія і біотехнологія*, 4 (32), 67-74.

191. Назарчук, О. А. (2014). Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 29.–35

192. Nazarchuk, O. A. (2017). Microbiological and molecular research of the resistance in gram-negative pathogens of infectious complications to carbapenem antibiotics, approaches to its combating. *Moldovan Journal of Health Sciences*, 13(3), 22-32.

193. Kovalchuk V. P., Kondratiuk V. M., Fomina N. S., Kovalenko I. M. (2017). Mikrobiolohichne obgruntuvannya dotsilnosti kombinovanoho zastosuvannya antybiotykyv i Dekasanu [Microbiological substantiation of the feasibility of combined use of antibiotics and Decasan]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoianyi – Emergency Medicine*, 8 (87), 39-42.

194. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ДЕКАСАН®, інструкція, застосування препарату ДЕКАСАН®

195. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ОФТАЛЬМОДЕК, інструкція, застосування препарату ОФТАЛЬМОДЕК

196. Кривошеева Ю. С. (2004). Мирамистин. Сборник трудов (С. 625). Москва: Медицинское информационное агентство.

197. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ОКОМІСТИН, інструкція, застосування препарату ОКОМІСТИН .

198. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ЦИПРОФАРМ®, інструкція, застосування препарату ЦИПРОФАРМ®

199. https://ru.wikipedia.org/wiki/.Бензалконію_хлорид

200. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1878/benzalkoniyu-xlorid>

201. Петров С. Ю., Сафонова Д. М. (2014). Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*, 2, 97, <https://www.rmj.ru/archive/684/>

202. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1207/natriyu-xlorid>

203. <https://ru.wikipedia.org/wiki/соpбит>

204. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ФЛОКСАЛ, інструкція, застосування препарату ФЛОКСАЛ краплі очні.

205. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/СИГНІЦЕФ, інструкція, застосування препарату СИГНІЦЕФ краплі очні

206. <https://uk.wikipedia.org/wiki/левофлоксацин>

207. <https://ru.wikipedia.org/wiki/норфлоксацин>

208. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/НОРФЛОКСАЦИН, інструкція, застосування препарату НОРФЛОКСАЦИН

209. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ВИГАМОКС®, інструкція, застосування препарату ВИГАМОКС® краплі

210. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ЛЕВОМІЦЕТИН, інструкція, застосування препарату ЛЕВОМІЦЕТИН

211. Нормативно–директивні документи МОЗ України / mozdocs.kiev.ua/ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТ, інструкція, застосування препарату ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТ

212. Zavgorodnyaya, N. G., & Brizhan, A. A. (2014). Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов. *Запорожский медицинский журнал*, 3.

213. Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів". Наказ МОЗ № 661. (2014).

214. Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №249, ст. 924, код акта 60909/2012. (2012).

215. Про захист тварин від жорстокого поводження. Закон України № 3447-IV, ст. 692, код акта 35547/2006. (2006).

216. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. (2011). *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. СПб.: ВМедА.

217. Хиггинс, К. (2016). Расшифровка клинических лабораторных анализов. <https://www.booksmed.com/luchevaya-dagnostika/3686-rasshifrovka-klinicheskikh-laboratornyh-analizov-higgins-k.html>

218. Алибаева, К. М., Бердиярова, Н. А., Мухамеджанова, Н. К., Маймакова, А. М., & Нурахова А. Д. (2015). Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией. *Вісник проблем біології і медицини*, 3 (2), 257-263.

219. Хиггинс, К. (2014). Расшифровка клинических лабораторных анализов. (332-343). Бином.

220. Інструкція по використанню діагностикуму латексного для виявлення С-реактивного білку в сироватці крові людини (“СРБ - латекс-тест”). (Державний реєстраційний номер № 1248/2002), ТОВ лабораторія Гранум.

221. Выхристенко, Л. Р., Янченко, В. В., & Новиков, Д. К. (2013). Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 5 (5), 21-31.

222. Пионтковская, М. Б., Друмова, А. Н., & Мельников, О. Ф. (2016). Системные реакции иммунитета у больных с постимплантационным гайморитом. *Лучевая диагностика, лучевая терапия*, 1, 51-55.

223. Тотолян, А. А. (1999). Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний. *Медицинская иммунология*, 1 (1-2), 75-108.

224. Kaveri S. V. (2012). Intravenous immunoglobulin: exploiting the potential of natural antibodies. *Autoimmunity reviews*, 11(11), 792–794. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.006>

225. Пасечникова Н. В., Горшкова Р. А. (2006). Экспериментальное обоснование применения Липофлавона для снижения степени послеоперационной воспалительной реакции. *Офтальмол. журнал*, 2, 36 – 40.
226. Василенко О. А., Сенча І. А. (2011). *Математично-статистичні методи аналізу в прикладних дослідженнях*. Одеса: ОНАЗ ім. О. С. Попова.
227. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2002). *Статистика в науке и бизнесе*, 640. К.: МОРИОН.
228. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д., Короткий О. В., Чалий О. В., Чалий К. О., Цехмістер Я. В. (2018). *Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics)*. К.: Вістка.
229. Дудар, А. О., Палій, Д. В., Павлюк, С. В., Задерей, Н. В., Яцула, О. В., & Кулик, А. В. (2017). *Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів. Перспективи розвитку медичної науки і освіти*, Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного Університету, 16-17 листоп. 2017р. : тези доп, с. 14. Суми : СДУ.
230. 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.
231. Палій Г. К., Павлюк С. В., Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2018). *Вивчення антимікробних властивостей сучасних антибіотиків та антисептиків. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності*, Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р., 52-53. Чернівці : БДМУ.
232. Палій В. Г, Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. (2016). *Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*, Наук.-практ. конф., присвячена

щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», 12-13 жовт. 2016 р. : матеріали конф., 89-90. Київ.

233. Палій Г. К., Дудар А. О., Задерей Н. В., Яцула О. В., Павлюк С. В. (2017). *Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей*, Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров’я” (200-201). Тернопіль: “Укрмедкнига”.

234. Дудар, А. О., Палій, Г. К., Кулик, А. В., Павлюк, С. В., & Палій, Д. В. (2017). Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 29, 58-62.

235. Павлюк С. В., Палій Г. К., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. (2018). *Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи*, Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров’я», Тернопіль, ТДМУ, 130-131. «Укрмедкнига».

236. Палій Д. В., Дудар А. О., Павлюк С. В., Кулик А. В. (2019). *Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином®. Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології (присвячена 90-річчю акад. А. Я. Циганенко)*, (43-44). Харків.

237. Palii, H. K., Dudar, A. O., Pavliuk, S. V., Nazarchuk, O. A., Palii, D. V., & Kulyk, A. V. (2019). The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(10), 94-102.

238. Дудар А. О., Задерей Н. В., Яцула О. В., Павлюк С. В. (2017). *До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами*, Збірник тез наукових робіт учасників I Міжнародної науково-практичної конференції “Ліки-людині”, 30-31.03.2017р., м. Харків. 106 - 107.

239. Назарчук О. А., Павлюк С. В., Дудар А. О., Сукманська Г. Д., Кулик А. В. (2020). *Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та фторхінолонів на мікроорганізми роду Staphylococcus*, Матеріали науково-

практичної конференції «Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського», 65-66.

240. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Дудар, А. О., Палій, Д. В., & Кулик, А. В. (2018). Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22 (3), 417-421.

241. Палій Г. К., Павлюк С. В., Палій Д. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2019). *Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів*, I Національний форум імунологів, мікробіологів, інфекціоністів, Харків 2019, 53 - 54.

242. Палій Г. К., Назарчук О. А., Палій Д. В., Павлюк С. В., Яцула О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2018). *Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмі резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту: тези науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності”, яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора І. Й. Сидорчука*, Чернівці, 130 – 132

243. 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 Scientist Conference NMAPE” до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України, 19-21 квітня 2018, Київ, 86 – 88.

244. Rymsha, E. V. (2015). До сучасної оцінки нозокоміальної інфекції (огляд літератури). *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 25, 225-233.

245. Климнюк, С. І., Романюк, Л. Б., Волянська, Л. А., Копча, В. С., Матвієнко, Т. В., Кравець, Н. Я., & Борак, В. П. (2018). Удосконалення алгоритму дій лікаря щодо тактики призначення антибіотикотерапії при

гострих респіраторних інфекціях з врахуванням результатів бактеріологічного дослідження. *Інфекційні хвороби*, 1, 74-79.

246. Андрюкова, Л. М., Фетісова, О. Г., Якубчук, О. М., Коваленко, С. М., (2013). Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 6 (32), 4 – 9.

247. Салдан, В. Й., & Сотнікова, О. П. (2011). Скринінгова оцінка цитотоксичної дії очних крапель сульфацил гмунату на культурі клітин нирок ембріону людини (RH). *Офтальмологічний журнал*, 6, 39-43.

248. Сорокоумова, Л. К., & Крижановська, А. В. (2006). *Дослідження властивостей протимікробних очних*, Матеріали XI з'їзду офтальмологів України, 111.

249. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Дудар, О. А., Палій, Д. В., & Кулик, А. В. (2019). Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(1 (148)).

250. Павлюк С. В., Палій Д. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2019). *Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів*, Матеріали науково-практичної конференції “Довкілля і здоров'я”, Тернопіль, ТДМУ, (132 – 133). “Укрмедкнига”.

251. Козарийчук, Н. Я. (2016). Современные данные о механизмах иммунной дисфункции при повреждении переднего отдела гласного яблока (обзор литературы). *Клінічна та експериментальна патологія*, 15 (2 (1)), 210-214.

252. Чернакова, Г. М., Клещева, Е. А., Шаповал, И. М., Мезенцева, М. В., & Кочергин, С. А. (2012). Иммунитет глазного яблока и конъюнктивальная микрофлора. *Инфекция и иммунитет*, 2(3).

253. Меджидова, С. Р., Намазова, И. К., Шамилова, Ф. Г., Заргарли, И. А., & Сеидова, С. Н (2011) Современная теория иммунопатогенеза симпатической офтальмии, роль иммунологических методов диагностики (обзор литературы). 3(7), 90 – 97

254. Созуракова, Е. А., Громакина, Е. В., Шабалдин, А. В., Шабалдина Е. В., & Шахматов К. С. (2018). Особенности локальной и системной иммунной регуляции при катаракте. *Медицина в Кузбассе*, 3, 8-13.

255. Соломатина, М. В., Лихванцева, В. Г., & Колесников, Д. В. (2017). Иммунологические аспекты глаукомы. *Практическая медицина*, 3 (104), 16-21.

256. Иошин, И. Э., Толчинская, А. И., & Оздербаева, А. А. (2016). Интравитреальные инъекции: антибиотики или антисептики? *Российский офтальмологический журнал*, 9(4), 11-15.

257. Gili, N. J., Noren, T., Törnquist, E., Crafoord, S., & Bäckman, A. (2018). Preoperative preparation of eye with chlorhexidine solution significantly reduces bacterial load prior to 23-gauge vitrectomy in Swedish health care. *BMC ophthalmology*, 18(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0844-9>

258. Wass, S., Albrektsen, G., Ødegård, M. T., Sand, M., & Austeng, D. (2018). Antiseptic effect of low-concentration povidone-iodine applied with a depot device in the conjunctiva before cataract surgery. *Eye (London, England)*, 32(12), 1900–1907. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0198-9>

259. Nazarchuk, O. A., Pavliuk, S. V., Nazarchuk, H. H., Mruh, V. M., Dudar, A. O., & Sorokoumova, L. K. (2020). Investigation of the combined use effect of the antiseptic decamethoxin and fluoroquinolones on clinical strains *S. aureus*. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24(1), 80-83.

260. Запорожченко, И. В., Тончева, Е. Д., Король, Д. М., Коробейников, Л. С., Рамусь, М. А., Оджубейская, О. Д., & Козак, Р. В. (2015). Кристаллография биологических жидкостей. *Dental science and practice*, 5, 45-53.

261. Безкоровайна, І. М., Наконечний, Д. О., Безкоровайная, И. Н., & Наконечный, Д. А. (2015). Інформативність методу нативної кристаллографії слюзи у діагностиці цукрового діабету при супутньому синдромі «сухого ока» в практиці сімейного лікаря. <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/397>

262. Zavgorodnyaya, N. G., & Brizhan, A. A. (2014). Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов. *Запорожский медицинский журнал*, 3 (84), 52 – 58.

263. Томпсон, АМ (2007). Глазная токсичность фторхинолонов. *Клиническая и экспериментальная офтальмология*, 35 (6), 566-577.

264. Tsai, TH, Chen, WL & Hu, FR (2010). Сравнение фторхинолонов: цитотоксичность для эпителиальных клеток роговицы человека. *Глаз*, 24 (5), 909.

265. Завгородняя, Н. Г., Криворучко, А. А., & Мартовицкая, Ю. В. (2012). Рациональная антибактериальная терапия в офтальмологии. *Сучасні медичні технології*, 2, 78-81.

266. Завгородняя, Н. Г., Криворучко, А. А., & Мартовицкая, Ю. В. (2011). Особенности применения современных топических фторхинолонов в офтальмохирургии у пациентов с синдромом сухого глаза. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*, 3, 285-289.

267. Stanevičiūtė, E., Builytė, I. U., Ridziauskas, M., Besusparis, J., Kirkliauskienė, A., Zabulis, V., ... & Sirvydis, V. (2019). Efficacy of Antiseptic Solutions in Treatment of Staphylococcus Aureus Infected Surgical Wounds with Patches of Vascular Graft: An Experimental Study in Rats. *Medicina*, 55(4), 106. doi: 10.3390/medicina55040106 PMID: PMC6524009

268. Milder, E., Vander, J., Shah, C., & Garg, S. (2012). Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology*, 119(7), 1420-1424.

269. Cagini, C., Piccinelli, F., Lupidi, M., Messina, M., Cerquaglia, A., Manes, S., Fiore, T., & Pellegrino, R. M. (2013). Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. *Clinical & experimental ophthalmology*, 41(7), 644–647. <https://doi.org/10.1111/ceo.12087>

270. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Нагайчук, В. І., Осадчук, Н. І., Палій, Д. В., & Коваленко, І. В. (2015). Аналітичне прогнозування чутливості стафілококу до фторхінолонів. *Світ медицини та біології*, 3, 103-106.

271. Nazarchuk, O. A., Chereszniuk, I. L., & Nazarchuk, H. H. (2019). The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 72(3), 374-380.

272. Салдан, Й. Р., Назарчук, Г. Г., Назарчук, А. А., & Гормаш, П. П. (2015). Изучение свойств антимикробных шовных материалов для офтальмохирургии. *Офтальмология. Восточная Европа*, 1, 76-93.

273. Назарчук, А. А., Вернигородский, С. В., Палій, В. Г., & Назарчук, Г. Г. (2018). Экспериментальное Исследование эффективности антимикробных хирургических материалов, содержащих декаметоксин. *Новости хирургии*, 26(1), 16-23.

274. Назарчук, О. А., Вернигородський, С. В., Палій, В. Г., Назарчук, Г. Г., Палій, Д. В., Гончар, О. О., & Задерей, Н. В. (2013). Місцевий вплив антисептичного медичного текстилю на тканини організму. *Клінічна хірургія*, 7, 61-64.

275. Кордон, Ю. В. (2013). Вплив антисептичного препарату Горостену® на морфологічну структуру шкіри та внутрішніх паренхіматозних органів тварин. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 17 (1), 19-23.

276. Жорняк, О. І., Сухляк, В. В., & Палій, І. Г. (2011). Патологоморфологічне дослідження внутрішніх органів лабораторних тварин після введення антисептичного препарату септефрил. *Аннали Мечниковського інституту*, 1, 48-53.

ДОДАТКИ

Додаток А

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Павлюк С. В. Наш досвід застосування мікрошунта Ex-Press при хірургічному лікуванні глаукоми / С. В. Павлюк, І. В. Будзінська, Г. Г. Назарчук // Міжнародний науково-практичний журнал «Офтальмологія». – 2016. – № 3 (05). – С. 95-100.
2. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, А. В. Кулик, С. В. Павлюк, Д. В. Палій // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
3. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 417-421.
4. Павлюк С. В. Випадок успішного застосування антимікробного лікування важкого каналікуліту / С. В. Павлюк // Офтальмологіческий журнал. Научно-практический журнал для офтальмологов. – 2018. – № 5 (484). – С. 75-76.
5. Обґрунтування застосування антисептичних препаратів в системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури) / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, К. В. Агафонов, А. О. Дудар // Буковинський медичний вісник. Український науково-практичний журнал. – 2018. – Т. 22, № 4 (88). – С. 138-146.
6. Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник проблем біології та медицини. Український науково-практичний журнал. – 2019. – Вип. 1, Т. 1 (148). – С. 282-286.

7. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten / H. K. Palii, A. O. Dudar, S. V. Pavliuk, O. A. Nazarchuk, D. V. Palii, A. V. Kulyk // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 94-102.

8. Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S. Aureus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, Г. Г. Назарчук, В. М. Мруг, А. О. Дудар, Л. К. Сорокоумова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 80-83.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

9. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / В. Г. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : наук.-практ. конф., присвячена щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», 12-13 жовт. 2016 р. : матеріали конф. – Київ, 2016. – С. 89-90.

10. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – С. 200-201.

11. 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 : І Міжнар. наук.-

практ. конф., 30-31 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Харків : НФУ, 2017. – С. 106-107.

12. Архипюк Ю. О. Вивчення біологічних властивостей та розповсюдження *Helicobacter pylori* / Ю. О. Архипюк, С. В. Павлюк // Перший крок в науку – 2017 : XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 26-28 квіт. 2017 р. : матеріали конф. – Вінниця : ФОП Корзун Д. Ю., 2017. – С. 9-10.

13. Pavlyuk S. Experience of Ex-Press filter implantation in surgical glaucoma treatment / S. Pavlyuk, I. Budzinska, G. Nazarchuk // Abstract E-book : Congress of European society of Ophthalmology (SOE), 10-13 June, 2017 : materials of the congress. – Barcelona, Spain, 2017. – P. 95-96.

14. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, А. В. Кулик // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного Університету, 16-17 листоп. 2017р. : тези доп. – Суми : СДУ, 2017. – С. 14.

15. Павлюк С. В. Вивчення властивостей сучасних антисептиків та антибіотиків / С. В. Павлюк // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 52-53.

16. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 130-132.

17. Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик //

European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE : наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Щупика МОЗ України), 19-21 квітня 2018 р. : матеріали конф. – Київ, 2018. – С. 86-88.

18. Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2018 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. – С. 130-131.

19. Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. О. Дудар, А. В. Кулик // I Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р. : матеріали конф. – Харків, 2019 // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – Додаток № 1 – С. 87-88.

20. Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів / С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. : матеріали конф. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. – С. 131-132.

21. Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином / Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології : всеукр. наук.-практ. конф., присвячена 90-річчю акад. А. Я. Циганенко, 24-26 черв. 2019 р. : матеріали конф. – Харків : ХНМУ, 2019. – С. 77-79.

22. Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та фторхінолонів на мікроорганізми роду *Staphylococcus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Г. Д. Сукманська, А. В. Кулик // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського : наук.-практ. конф., 12 лют., 2020 р. : матеріали конф. – Харків : ФОП Бровін О. В., 2020. – С. 65-66.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародна науково-практична конференція “Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів присвяченої 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного” (Вінниця, 15-16 вересня 2016 р.) – усна доповідь, публікація статті.

2. Науково-практична конференція “Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист”, присвяченої щорічним “Читанням” пам’яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб Л.В, Громашевського НАМН України” (Київ, 12-13 жовтня 2016 р.) – усна доповідь, публікація тез.

3. XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова “Перший крок в науку – 2017” (Вінниця, 26-28 квітня 2017 р.) – усна доповідь , публікація тез.

4. Науково-практична конференція “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 27-28 квітня 2017 р.) – публікація тез.

5. Congress of European society of Ophthalmology (Barcelona, 10-13 June, 2017). – публікація тез.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», присвяченої 50-річчю професійної діяльності професора І. Й. Сидорчука (Чернівці, 29 січня 2018 р.) – усна доповідь, публікація тез.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю “European biomedical young scientists conference NMAPE” (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України)” (Київ, 19-21 квітня 2018 р.) – публікація тез.

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів” (Харків, 16-17 травня 2019 р.) – усна доповідь, публікація тез.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології”, присвяченої 90-річчю акад. А.Я. Циганенка (Харків, 24-26 червня 2019 р.) – публікація тез.

10. Науково-практична конференція “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 27 – 28 квітня 2018 р.). – публікація тез.

**Рангова кореляція показників кристалографії та мікробної колонізації периокулярної ділянки у хворих з
хірургічною патологією очей**

Кореляційна матриця	Розподіл на центр та периферію	В центрі кристали солей	По периферії фігури папороті	Вилучення бруду, слизу	Кількість мікроорганізмів до лікування, КУО/мл	Кількість мікроорганізмів після лікування, КУО/мл
Розподіл на центр та периферію	1,000	0,638	0,099	-0,219	0,040	-0,046
В центрі кристали солей	0,638	1,000	-0,118	-0,300	0,103	-0,086
По периферії фігури папороті	0,099	-0,118	1,000	-0,124	0,079	0,003
Вилучення бруду, слизу	-0,219	-0,300	-0,124	1,000	-0,032	0,053
Кількість мікроорганізмів до лікування, КУО/мл	0,040	0,103	0,079	-0,032	1,000	0,411
Кількість мікроорганізмів після лікування, КУО/мл	-0,046	-0,086	0,003	0,053	0,411	1,000

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень


1. Назва пропозицій: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Павлюк Світлана Валеріївна
4. Джерело інформації:
 1. Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів. // ВДМУ, Biomedical and biosocial anthropology, 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.
 2. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
 3. Paliy H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Paliy D. V., Kulyk A. V. Thereseearchofantibacterialpropertiesofdecamethoxin, decasan, horosten. // JournalofEducation, HealthandSport. - 2019.. - Vol. 9, № 10. – P. 94-102.
 4. Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мруг В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л. К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами S.aureus. // Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2020, Т. 24, №1, с.80 – 83.
5. Де впроваджено. Впроваджено в хірургічну роботу КНП Вінницький обласний госпіталь ветеранів війни ВОР.
6. Ефективність впровадження: у відповідності до запропонованої стратегії комбінованого використання антисептичних засобів вітчизняного виробництва і фторхінолонів покращено якість профілактики ускладнень мікробної етіології серед пацієнтів з офтальмохірургічною патологією.

Відповідальний за впровадження
 Медичний директор
 КНП Вінницького обласного
 госпіталю ветеранів війни ВОР

Н. Д. Щербина

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» д.мед.н., професор


В.В. Мінухін
2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

3. Розробник: Павлюк Світлана Валеріївна.

4. Джерело інформації:

1. Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину[®] та фторхінолонів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.

2. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.

3. Palii H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Palii D. V., Kulyk A. V. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2019. - Vol. 9, № 10. – P. 94-102.

4. Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мруг В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л.К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S.aureus*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2020, Т. 24, №1, с.80 – 83.

5. Де впроваджено. Впроваджено в наукову роботу ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (протокол засідання № __ від __ 2020 р.).

6. Ефективність впровадження: покращено якість знань про спектр та біологічні властивості збудників післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмохірургії, можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів та фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач лабораторії
протимікробних засобів



В.В.Казмірчук



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Павлюк Світлана Валеріївна.
4. Джерело інформації:
 - 1) Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину^{*} та фторхінолонів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.
 - 2) Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
 - 3) Paliї H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Paliї D. V., Kulyk A. V. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2019. - Vol. 9, № 10. – P. 94-102.
 - 4) Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мруг В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л.К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S.aureus*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2020, Т. 24, №1, с.80 – 83.
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб Ужгородського національного університету МОН України (протокол засідання № 8 від 10/06 2020 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань про спектр збудників біологічні властивості збудників післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмохірургії, можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів та фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів.

Відповідальний за впровадження:

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та епідеміології
з курсом інфекційних хвороб
Ужгородського національного
університету МОН України,
д. мед. н., професор

Г.М. Коваль



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

- Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології»
- Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
- Розробник: Павлюк Світлана Валеріївна.
- Джерело інформації:
 - Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.
 - Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
 - Palii H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Palii D. V., Kulyk A. V. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2019. - Vol. 9, № 10. – P. 94-102.
 - Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мруг В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л.К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами S.aureus. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2020, Т. 24, №1, с.80 – 83.
- 5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол засідання № 22 від 23 червня 2020 р.).
- Ефективність впровадження: покращено якість знань про спектр та біологічні властивості збудників післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмохірургії та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження:

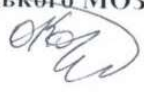
Голова комісії

завідувач кафедри мікробіології,

Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,

д.мед.н., професор


О.П. Корнійчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботиДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»

професор О.О. Гудар'ян

03 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**Результатів наукових досліджень**

- 1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології».
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
- 3. Розробник:** Павлюк Світлана Валеріївна.
- 4. Джерела інформації:**
1. Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.
 2. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
 3. Palii H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Palii D. V., Kulyk A. V. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*. - 2019. - Vol. 9, № 10. – P. 94-102.
 4. Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мруг В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л.К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S. aureus*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2020, Т. 24, №1, с.80 – 83.
- 5. Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол засідання № 11 від 11.03.2020 р.).
- 6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про спектр збудників, біологічні властивості збудників післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмохірургії, можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів та фторхінолонових хіміотерапевтичних засобів.

Зауваження та пропозиції: немає.

Голова комісії:

Члени комісії:

проф. Степанський Д.О.

проф. Кременчуцький Г.М.

доц. Шарун О.В.

протокол № 11 від 11.03 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВИРОБАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.П. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Павлюк Світлана Валеріївна.
4. Джерело інформації:
 1. Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. Антимікробні властивості антибіотиків: декаметоксину[®] та фторхінолонів. // ВДМУ. Biomedical and biosocial anthropology. 2017 р. - №29 – С. - 58 – 62.
 2. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. // Вісник ВНМУ ім. М. П. Пирогова. 2018 - № 3 (Т.22). - С. 417 - 421.
 3. Paliy H. K., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarehuk O. A., Paliy D. V., Kulyk A. V. The research of antibacterial properties of decamethoxim, decasan, borosten. // Journal of Education, Health and Sport. - 2019., - Vol. 9, № 10. - P. 94-102.
 4. Назарчук О. А., Павлюк С.В., Назарчук Г. Г., Мрут В. М., Дудар А. О., Сорокоумова Л. К., Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S.aureus*. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. Т. 24, №1, с.80 – 83.
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Української медичної стоматологічної академії (протокол засідання № 20 від 10.06. 2020 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників мікробних ускладнень в хворих з післяопераційними інфекційними ускладненнями в офтальмології, обґрунтовано нові можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Української медичної стоматологічної академії
д.мед.н., професор


Г.А. Лобань