

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

ЯЦУЛА ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

УДК: 579.582.282.23

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

03.00.07 – мікробіологія

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

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

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

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

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Виноград Наталія Олексіївна**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри епідеміології;
- доктор медичних наук, професор **Климнюк Сергій Іванович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Захист дисертації відбудеться « ____ » _____ 2018 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

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

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

**В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент**

Л. К. Сорокоумова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Застосування антибіотиків призвело до успіхів в медицині, особливо підвищенні ефективності лікування важких бактеріальних інфекцій. Завдяки успіхам в цій галузі науки значно зросли масштаби використання антибіотиків у медицині, ветеринарії. Проте, зміни умов і способу життя людей, прискорили еволюцію мікроорганізмів, поширення поліантибіотикорезистентних збудників нозокоміальних і опортуністичних інфекцій. Поширенню метицилінрезистентних і коагулазонегативних стафілококів (CNS) сприяло неконтрольоване використання антибіотиків, інвазивних методів діагностики та лікування (ендоскопія, катетеризація судин, інкубація трахеї, гемодіаліз та ін.); ріст кількості пацієнтів з набутими імунодефіцитними станами; недотримання правил протимікробного режиму в лікарнях (Лозицький В.П. та ін., 2014; Широбоков В.П., 2014; Палій Г.К., 2014, 2016; Kramer A., Krasilnikov, 1987).

Дослідження властивостей лікарських препаратів відкриває сприятливу перспективу для розвитку фармацевтичного ринку протимікробних засобів і задоволення потреб населення. Інтенсивні дослідження виконують з використанням мікробіології, біоінформатики, біохімії, медичної біотехнології, логістики. Важливу роль відводять точковій своєчасній доставці ліків до патологічного вогнища. Біологічну дію лікарських засобів обумовлюють їх хімічна будова, фізико-хімічні властивості (Ковальчук В.П., 2014; Назарчук О.А., 2014).

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

5. Виконати мікробіологічне електронномікроскопічне визначення впливу ДС[®], ГС[®] на стафілококи та сальмонели.

Об'єкт дослідження - лікарські препарати декаметоксин[®], горостен[®], декасан[®], септефрил, ніфуроксазид, ципрофлоксацин.

Предмет дослідження - протимікробна активність лікарських препаратів, формування, прогнозування резистентності у мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків, вплив АМП на адгезію бактерій, електронномікроскопічну ультраструктуру сальмонел, стафілококів.

Методи дослідження: мікробіологічні (визначення властивостей, адгезії бактерій; формування, прогнозування стійкості; електронна мікроскопія; культивування, ідентифікація, визначення чутливості до антимікробних препаратів; фізико-хімічні, математико-статистичні.

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

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати мікробіологічного, медичного дослідження декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] є науковим обґрунтуванням використання антисептиків в медицині.

В промисловому виробництві на фармацевтичних підприємствах України використовують наступну аналітичну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин (№ UA/12180/01/01). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 р., № 341 згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)». Лікарський засіб декаметоксин (порошок, субстанція) перереєстрований в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**. Реєстраційне посвідчення оформлено 31.03.2017 р.

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

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб горостен (№ UA/2048/01/01). Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджено наказом МОЗ України від 19.05.2014 р. № 340 згідно зі ст. 9 Закону

України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)». Лікарський засіб **горостен** (розчин для зовнішнього застосування, 0,25 мг/мл) перереєстровано в Україні терміном на **5 років**. Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 19.05.2019 р. Реєстраційне посвідчення оформлено 20.05.2014 р.

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

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Дисертантом особисто визначено тему, мету та завдання роботи, зроблено пошук та аналіз даних літератури, статистично оброблено результати дослідження, оформлено дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорено з науковим керівником і сформульовано автором самостійно. Всі результати отримано автором особисто або за безпосередньої участі. Автором самостійно проведено мікробіологічні дослідження на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології в бактеріологічній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 056/15 від 22 жовтня 2015 р., яке чинне до 21.10.2020 р.). Дисертантом самостійно розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи, сформульовано висновки, практичні рекомендації. Персональний внесок автора у всіх опублікованих з співавторами працях наводиться за текстом дисертації, в авторефераті в списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи були представлені на: міжнародній науковій конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення» (Вінниця, 2016); XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених (Вінниця, 2016); IV науково-практичній конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти» (Вінниця, 2015); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика,

біологічна безпека» (К., 2016); Міжнародній науковій конференції молекулярна мікробіологія і біотехнологія (Одеса, 2016); Другій міжнародній науковій конференції по мікробіології та імунології (К., 2016); XIV міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» (Вінниця, 2017); 40-й ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика (К., 2017); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я (Тернопіль, 2016, 2017); Першій міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 2017); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності (Чернівці, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт. Серед них 10 статей у визначених ДАК України фахових виданнях, 16 робіт у збірниках з'їздів, конференцій, одне нововведення.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 181 сторінці (основна текстова частина – 130 сторінок) і включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів досліджень; 4 розділи власних досліджень; аналіз та узагальнення результатів; висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, що включає 287 найменувань (211 кирилицею, 76 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 18 рисунками і 19 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

Огляд літератури містить узагальнення наявної інформації щодо медичних, фізико-хімічних, мікробіологічних, профілактичних властивостей антимікробних лікарських препаратів, викладено стан вивчення проблеми і задачі, що потребують вирішення.

Матеріали та методи дослідження. Визначено протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антимікробних препаратів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] на 474 музейних та клінічних штамах бактерій.

Всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей антисептичного лікарського засобу «Декаметоксину[®]» проводили з використанням обов'язкових методів контролю препарату відповідно до вимог Державної фармакопеї України (рис. 1).

В роботі вивчали формування, прогнозування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків; досліджували дію АМП на адгезію мікроорганізмів; провели електронномікроскопічне дослідження впливу декасану[®], горостену[®] на ультраструктуру стафілококів, сальмонел.

Властивості мікроорганізмів та їх видову ідентифікацію (табл. 1) проводили з використанням тест-систем СТАФІтест-16, Enterotest 1, Enterotest 2 (PLIVA –

Lachema a. s., Чехія; НИЦФ).

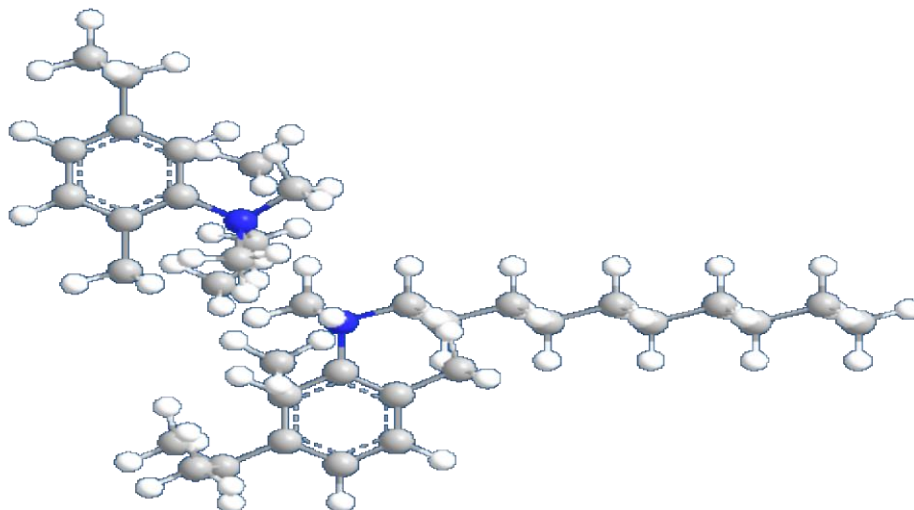


Рисунок 1 - Декаметоксин[®] (Decamethoxinum). Просторова будова ДКМ[®] у форматі 3D.

Таблиця 1 - Характеристика ідентифікаційних ознак клінічних штамів золотистого стафілококу (n 98)

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

З наведених у табл. 1 даних видно, що 58,16 % штамів золотистого стафілококу продукували ДНК-азу; 53,06 % штамів - лецитовітелазу; 51,02 % штамів – плазмокоагулазу; 48,97 % штамів – фосфатазу. Утворення гемолізину стафілококом спостерігали у 39,79 % штамів.

Чутливість виділених культур мікроорганізмів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом (рис. 2).

Дослідження виконували з дотриманням заходів безпеки, морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прийнятої Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації; Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів, наказів Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 14 засідання комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова від 26.12.2015 р.).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували згідно з загальноприйнятими методами. В пакеті «Microsoft Excel» створювали базу даних; в стандартному пакеті прикладних програм для методико-біологічних досліджень «STATISTICA 6,0» провели статистичну обробку числових результатів. Застосовували метод варіаційного аналізу з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності

відмінностей (p). Результати вважали достовірними, якщо значення $p < 0,05$; при значеннях $p < 0,01$ – високодостовірними.

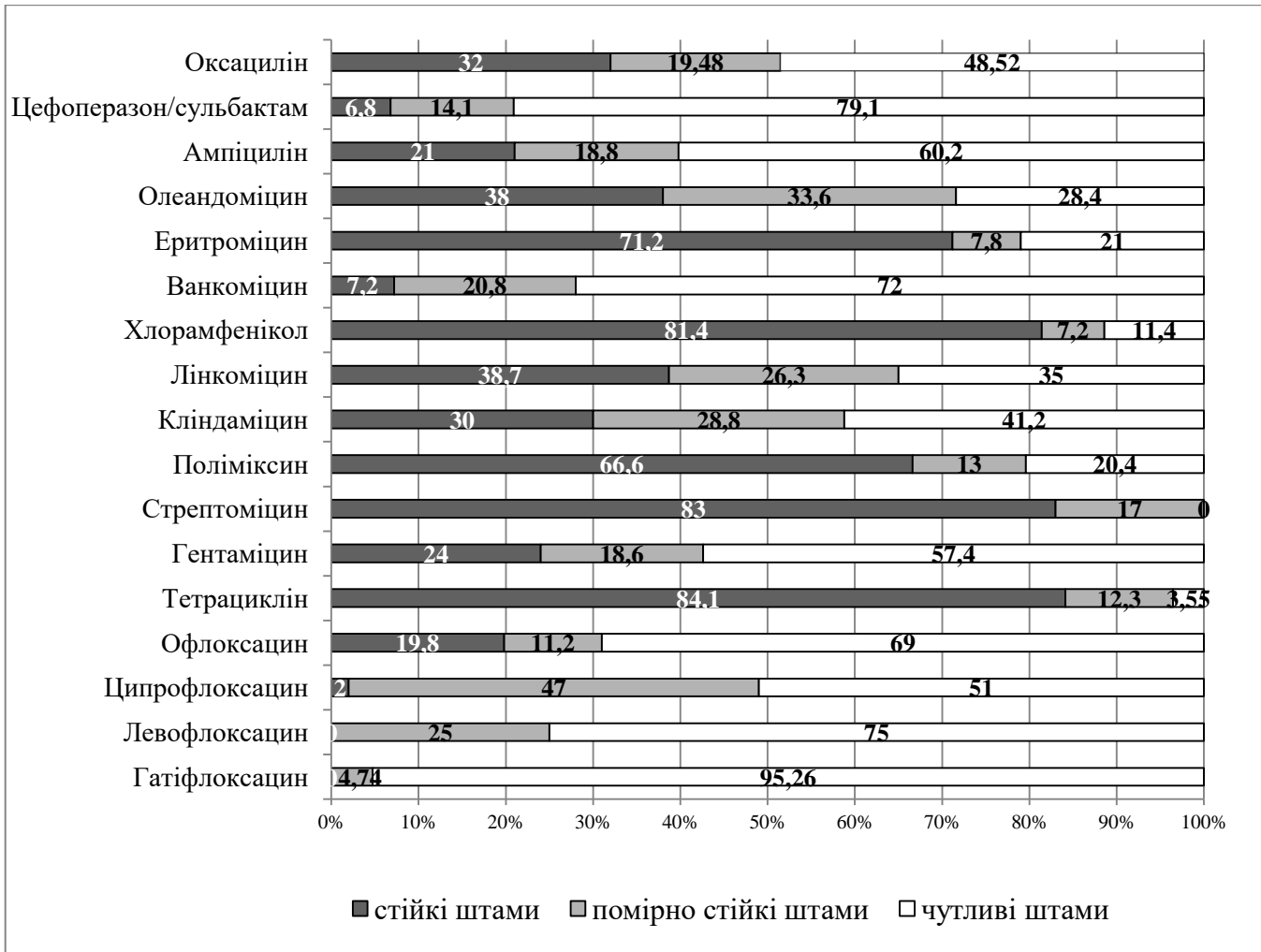


Рисунок 2 - Характеристика чутливості до антибіотиків клінічних штамів золотистого стафілококу (n 98).

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

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

інфрачервоний спектр поглинання досліджуваної субстанції препарату ДКМ[®], попередньо висушеної до постійної маси, отриманий в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду), перебував у межах 400-4000 см⁻¹. Одержані дані свідчили про повний збіг смуг поглинання досліджуваних зразків зі смугами поглинання спектру (рис. 3).

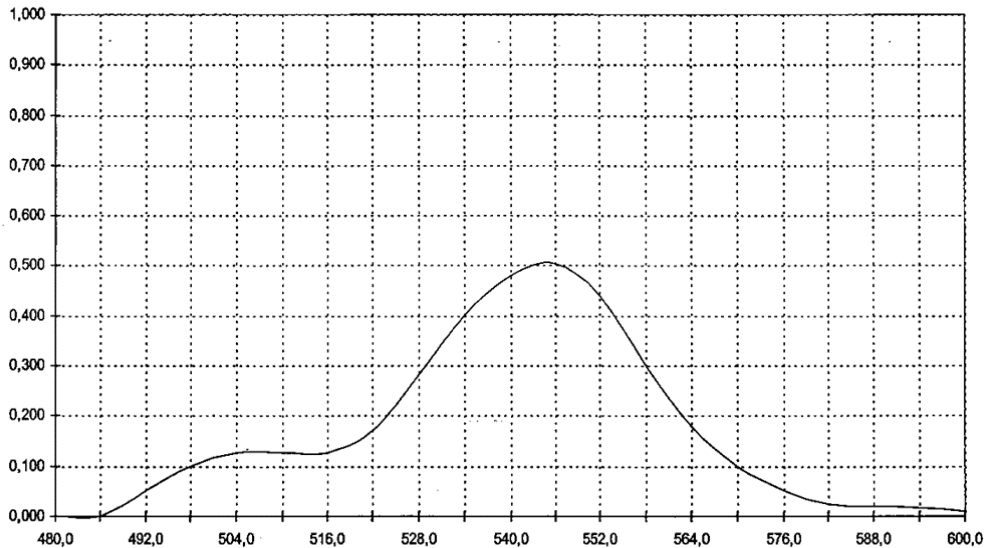


Рисунок 3 - Характеристика спектру поглинання комплексу ДКМ з еозином з водного розчину.

Встановлено, що препарат ДКМ[®] мав пролонговану елюцію з текстильного носія. Триразове повторення кожної експериментальної точки для підтвердження достовірності експериментальних результатів дало можливість встановити, що вивільнення ДКМ[®] з медичної бязі відбувалось протягом 15 діб. Про статистичну достовірність свідчила похибка, яка не перевищувала 5 %. Кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище з полімерної композиції була складною та відбувалась повільно за дифузійно-кінетичним механізмом. Вивільнення ДКМ[®] описувало диференційне рівняння, яке дозволяло розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії препарату. Поступове наростання концентрації ДКМ[®] у розчині спостерігали через вказані проміжки часу. Спектрофотометричне дослідження оптичної густини розчину, в якому відбувалось накопичення ДКМ[®], дозволило визначити зміну його концентрації.

Встановлено, що ДКМ[®] ДВ ІОХ НАНУ проявляє високі протимікробні властивості щодо клінічних штамів мікроорганізмів, які достовірно не відрізнялись від активності патентованого ДКМ[®] (табл. 2).

Мікробіцидно ДКМ[®] діє на штами *S. aureus* ((1,22 ± 0,63) мкг/мл), *S. epidermidis* ((1,21 ± 0,67) мкг/мл); *E. coli* ((16,72 ± 10,2) мкг/мл); *P. aeruginosa* ((35,48 ± 15,4) мкг/мл). *C. albicans* ((14,45 ± 8,4) мкг/мл).

В сучасних умовах актуальним є дослідження формування резистентних варіантів мікроорганізмів до лікарських препаратів, в тому числі, до декаметоксину[®]. Встановлено, що штами стафілококів повільно формували стійкість до ДКМ[®]. Після п'яти пасажів резистентність двох штамів стафілококу збільшилась у два рази, після 10 пасажів – у чотири рази, після 15 пасажів – у 8

разів, після 20 пасажів – у 8-16 разів, після 25 пасажів – у 32 рази. Тридцятикратне пасажування показало, що резистентність до ДКМ[®] у *S. aureus* ATCC 25923 зросла в 64 рази, в *S. aureus* 27 – у 32 рази. Резистентність штамів стафілококу до ДКМ[®] формувалась повільно в результаті багатоступеневих мутацій. Встановлено, що чутливість штамів стафілококу до ДКМ[®] в присутності мінімальних бактерицидних концентрацій знаходилась в межах 3,9-7,8 мкг/мл.

Таблиця 2 - Мікробоцидна активність ДКМ[®] щодо клінічних штамів мікроорганізмів (мкг/мл)

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

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

Результати дослідження формування стійкості до лікарських препаратів показало, що *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 формували резистентність до горостену[®], яка зросла в 4-8 разів (1,95 мкг/мл) після 10 пасажів культивування. Так, після 20 пасажів стійкість стафілококів до ГС[®] збільшилась у 16 разів (МБсК – 3,90 мкг/мл); після 30 пасажів зросла в 64 рази відповідно. МБсК ГС[®] при цьому не перевищувала – 15,60 мкг/мл. До декасану[®] *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 після 5 пасажу збільшили резистентність в 2 і 4 рази (МБсК – 0,48 мкг/мл). Після 10 і 15 пасажів стійкість до ДС[®] зросла в 4 рази 8 і 16 (1,95 мкг/мл); після 30 пасажів – в 64 рази. Резистентні варіанти стафілококів були чутливі до 7,80 мкг/мл декасану[®]. Резистентність до септефрилу стафілококи формували повільно. Так, після 10-ти кратного пасажування стійкість *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 зросла в 4 рази. Діючі концентрації препарату септефрилу для *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 27 МБсК не перевищували 1,95 мкг/мл. В наступних дослідженнях формування резистентності штамів *C. albicans* 14, *C. albicans* 51 до ГС[®] доведено, що їх стійкість збільшилась після 10 пасажу лише в 2 рази. Після 30 пасажу у тест-штамів *C. albicans* стійкість зросла у 16-32 рази в порівнянні з вихідним рівнем. МФсК ГС[®] щодо досліджуваних штамів грибів становила 31,25-62,50 мкг/мл.

Результати дослідження чутливості 127 клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків аналізували за допомогою математико-статистичних методів, які показали цілком закономірний зв'язок між числовими значеннями ознак, які змінювались та ймовірністю реалізації цих значень у масі проведених спостережень. Математично-аналітичне прогнозування передбачало визначення реальної чутливості *P. aeruginosa* та перенесення результатів на досліджувану систему шляхом побудови серії гіпотетичних нормативних математичних моделей прогнозованої чутливості синьогнійної палички до беталактамних антибіотиків

методами нормативного аналізу з конкретизацією значень абсолютного та відносного оптимуму. Таке прогностичне моделювання реальної чутливості *P. aeruginosa* до антибіотиків являло сукупність математичних формул, що визначали властивості у збудників інфекційних ускладнень залежно від їх значень зовнішніх та початкових умов і часу. Оцінку достовірності кожної розробленої математичної моделі, обґрунтування прогнозу чутливості до протимікробних засобів оцінювали за коефіцієнтом детермінації (r^2). Обробку одержаних даних проводили з використанням ліцензійних пакетів оригінальних комп'ютерних програм «STATISTICA 7»; «Matlab 7.11». Прогностична характеристика чутливості *P. aeruginosa* до ампіциліну/сульбактаму, амоксициліну/клавуланату, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефтазидиму, цефепіму, іміпенему, меропенему показала низьку чутливість псевдомонад та її прогнозне зниження до беталактамів, що свідчать про загрозу ефективного емпіричного призначення антибіотиків без мікробіологічного визначення чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa*.

В контрольних дослідах клітини стафілокока, ешерихій, сальмонел в 100% адгезувались на формалінізованих еритроцитах людини. В присутності МБсК антисептиків відсоток адгезованих бактеріальних клітин стафілококів зменшився в присутності ДКМ[®] (0,48-0,96 мкг/мл) на 57,64-63,07 % відповідно; в присутності горостену[®] (0,96 мкг/мл) на 53,87-57,48 % відповідно; в присутності декасану[®] (1,9 мкг/мл) 58,46-59,60 % відповідно; в присутності ніфуроксазиду (50 мкг/мл) 54,70-57,35 % відповідно; в присутності ципрофлоксацину (0,25 мкг/мл) 58,40-60,60 % відповідно. Пригнічення адгезії спостерігали у сальмонел від 59,80 % до 63,0 %. Встановлено, що в присутності мінімальних бактеріостатичних концентрацій лікарських препаратів відсоток бактеріальних клітин ешерихій, стафілококів суттєво зменшився у присутності ДКМ[®] (3,8 мкг/мл) на 57,64-68,40 % відповідно; горостену[®] (3,8 мкг/мл) на 42,52-46,38 % відповідно; декасану[®] (3,8 мкг/мл) на 53,62-57,48 % відповідно.

Доведено, що МБцК лікарських антибактеріальних препаратів інтенсивніше пригнічувала адгезивний процес ешерихій, в присутності ДКМ[®] (7,6-15,2 мкг/мл) на 22,05-24,42 %); горостену[®] (15,2 мкг/мл) на 31,85-33,6 %; декасану[®] (15,2 мкг/мл) на 26,48-26,51 % відповідно. Антисептичні препарати ДКМ[®], ГС[®], ДС[®] ефективно діяли на адгезини стафілококів, ешерихій, сальмонел. Доведено, що ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], ніфуроксазид, ципрофлоксацин в досліджуваних МБсК (0,48-3,8 мкг/мл), МБцК (7,6-15,2 мкг/мл) забезпечували ефективну дію на адгезини бактерій.

Електронномікроскопічне дослідження впливу антисептичних лікарських засобів на клітину розкриває деякі механізми антимікробної дії на бактерії, їх морфологію. З цих позицій цікаво дослідити за допомогою мікроскопії ультраструктурні зміни у *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, які виникали під впливом ДС[®], ГС[®] (рис. 4, 5).

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

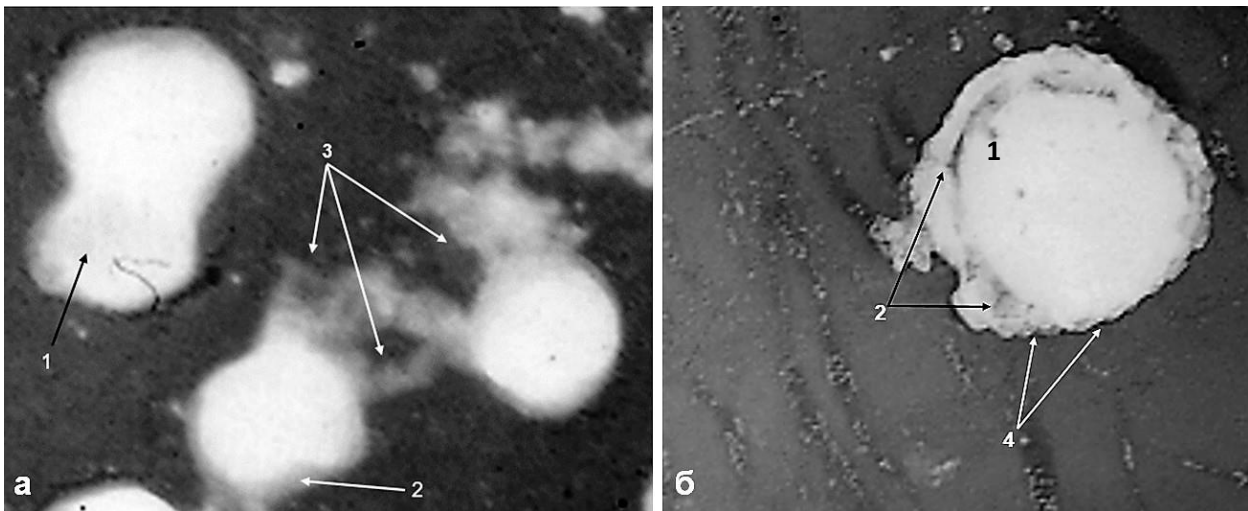


Рисунок 4 - Електронна мікроскопія. *S. aureus* ATCC 25923 після дії МБСК горостену[®] протягом 2 год (а, б). Збільшення 6200: 1 - ущільнення нуклеоїду; 2 – відходження цитоплазми від клітинної стінки; 3 – вивільнення інтрацелюлярного вмісту клітини; 4 – порушення гладкої поверхні бактеріальної клітини.

Встановлено, що внаслідок дії МБСК ГС[®] виявлено так зване «зморщення» бактеріальної клітини. Свідченням цього була поява дрібних ендцитолітичних везикул, які вказували на виражені порушення периплазматичного простору.

В результаті дії препаратів ДС[®], ГС[®] порушувалась цілісність бактеріальної клітини. Антисептики спричиняли зміни оболонки стафілокока, викликали дестабілізацію мембрани, підвищували її проникність для рідин. В результаті чого відбувалась пасивна втрата клітиною життєво важливих внутрішньоклітинних компонентів.

У сальмонел під дією ДС[®] спостерігали часті зміни в оболонці у вигляді випинів, з підвищеною електронною щільністю внутрішнього шару (рис. 5).

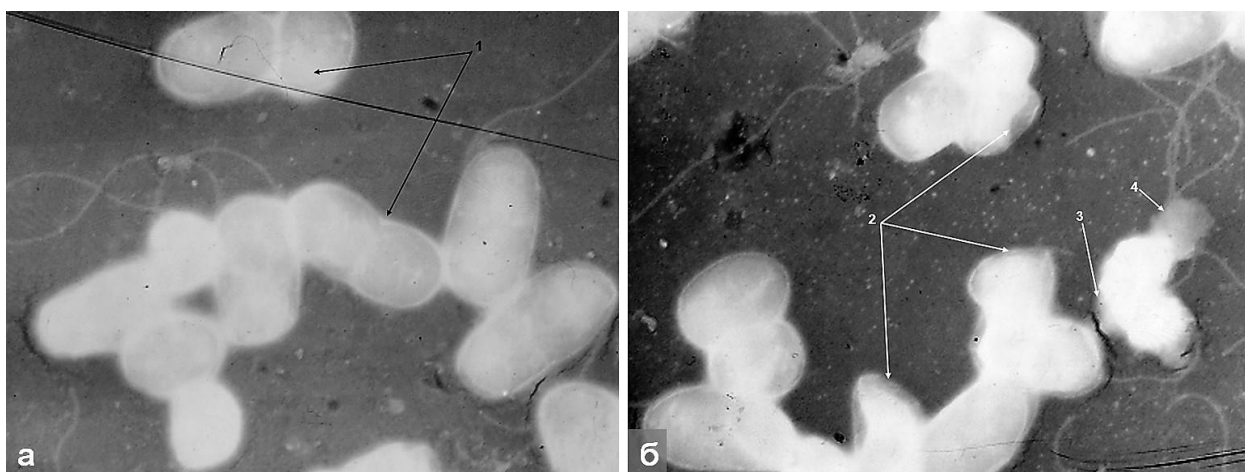


Рисунок 5 - Електронна мікроскопія. Вплив декасану[®] на ультраструктуру *S. typhimurium* 03270. Збільшення 3800: а) контрольна культура; б) після дії МБСК декасану[®] протягом 2 год : 1 – активний поділ клітин; 2 – зміна форми клітини, зміни оболонки з відшаруванням від цитоплазми; 3 – нечіткість країв бактерій; 4 – екстрацелюлярний вихід цитоплазми.

В присутності 31,25 мкг/мл ГС[®] реєстрували чіткі зміни ультраструктури бактерій. Встановлено поліморфізм бактерій, зустрічали овоїдні, подовжені паличкоподібні форми. В останніх можна було розрізнити початкові ознаки формування перетинок, але типового бінарного поділу не відмічали, що вказувало на різке гальмування процесу розмноження сальмонел. Декасан[®], горостен[®] в бактеріостатичній концентрації виникали глибокі зміни ультраструктури бактеріальних клітин стафілококів, сальмонел.

ВИСНОВКИ

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

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

2. Кінетика вивільнення декаметоксину[®] у водне середовище є складною, відбувається повільно за дифузійнокінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ[®] описує диференційне рівняння, що дозволяє розрахувати коефіцієнт дифузії препарату. Доведено, що у стафілококів, *S. albicans* повільно формується стійкість *in vitro* до декаметоксину[®], горостену[®], декасану[®], септефрилу, яка після 30 пасажів збільшується у 16-64 рази. В процесі формування резистентності у мікроорганізмів змінюються морфологія, культуральні, біохімічні властивості.

3. Прогностичні аналітичні вирази динаміки стійкості клінічних штамів *P. aeruginosa* характеризують низьку чутливість до ампіциліну/сульбактаму, цефтазидиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму з тенденцією до подальшого її зниження в майбутньому. Чутливість *P. aeruginosa* експоненційно знижується до імipенему та лінійно зменшується до меропенему.

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

5. Антисептичні засоби декасан[®], горостен[®] проявляють протимікробні властивості щодо штамів *S. aureus*, *S. typhimurium*. Декасан[®], горостен[®] в

бактеріостатичній концентрації викликають зміни в ультраструктурі стафілококів, сальмонел. Зміни ультраструктури *S. aureus* та *S. typhimurium*, характеризуються поліморфізмом клітин, пошкодженням клітинної оболонки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві лікарських засобів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] на фармацевтичних підприємствах України дозволено застосовувати наступну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин[®] № UA/12180/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 29.03.2017 р. № 341. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» лікарський засіб **декаметоксин** (порошок, субстанція) перереєстровано в Україні **безстроково**. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України **необмежений**.

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Назарчук О. А., Палій Д. В., Яцула О. В. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів// Вісник проблем біології і медицини 2015. В. 4. Т. 2 (125). С. 282-286. (Особистий внесок – визначення формування резистентності до ДКМ[®] у двох штамів стафілокока).

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

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

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

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

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

7. Римша О. В., Гончар О. О., Яцула О. В. Ефективність декасану у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного циститу// *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016, № 26. С. 140-143. (Особистий внесок – визначення чутливості стафілококів, ешерихій до 10 антибактеріальних препаратів; підготовка списку цитованої літератури).

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

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

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

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

12. Палій Г. К., Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Яцула О. В. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору. Перелік науково-технічної продукції,

призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Київ, 2016. Реєстр. № 221/2/15. С. 183-184. (Особистий внесок – розробка технології використання антимікробного шовного хірургічного матеріалу для профілактики ускладнень під час планових мікрохірургічних операцій).

13. Палій В. Г., Коваленко І. В., Яцула О. В. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків. Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти : мат. IV наук.-практ. конф., 4 грудня 2015. Вінниця, 2015. С. 48-49. (Особистий внесок – дослідження дії ДКМ[®], ДС[®], ГС[®] на клінічні штами стафілокока).

14. Береза Б. М., Коваленко І. В., Яцула О. В. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань. Мат. міжнарод. наук. конф. студентів та молодих вчених, 7-8 квітня 2016. Вінниця, 2016. С. 4-5. (Особистий внесок – визначення чутливості ешерихій до ГС[®], ДС[®]).

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

16. Палій Г. К., Яцула О. В. Мікробіологічне обґрунтування ефективності антисептиків в боротьбі з госпітальною інфекцією. Довкілля і здоров'я : мат. наук.-практ. конф., 22–23 квітня 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 145-147. (Особистий внесок – розробка технологій виготовлення препаратів; визначення чутливості стафілокока, ешерихій до ДКМ[®]).

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

18. Палій В. Г., Дудар А. О., Павлюк С. В., Яцула О. В. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : тези наук.-практ. конф., 12-13 жовтня 2016 р. Київ, 2016. С. 89-90. (Особистий внесок – узагальнення результатів вивчення ефективності ДКМ[®] у пацієнтів з хірургічною інфекцією; написання висновків).

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

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

21. Дудар А. О., Задерей Н. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів : мат. I міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 березня 2017 р. С. 106-107. (Особистий внесок – обґрунтування

застосування ДС[®], офтадеку, фторхінолонів для профілактики гнійно-запальних захворювань).

22. Яцула О. В. Мікробіологічне дослідження знезаражуючих властивостей лікарських антисептичних препаратів. Перший крок в науку – 2017: мат. XIV Міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, 26-28 квітня 2017 р. Вінниця, 2017. С. 105. (Особистий внесок – вивчення знезаражуючих властивостей 3 антимікробних препаратів на 20 музейних і клінічних штаммах мікроорганізмів).

23. Палій Г. К., Дудар А. О., Задерей Н. В., Павлюк С. В., Яцула О. В. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей. Довкілля і здоров'я : мат. наук.-практ. конф., 27-28 квітня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 200-201. (Особистий внесок – вивчення чутливості антибіотиків, фторхінолонів, антисептиків щодо збудників гнійно-запальних захворювань переднього відділу органу зору).

24. Палій Д. В., Назарчук О. А., Павлюк С. В., Дудар А. О., Яцула О. В. Дослідження властивостей лікарського антимікробного препарату паммосепту[®]. Інновації в медицині: Досягнення молодих вчених : мат. 40-ї ювілейної наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяченої Дню науки, 18 травня 2017 р. Київ, 2017. С. 64-65. (Особистий внесок – вивчення бактерицидної дії паммосепту[®] на грампозитивні бактерії).

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

26. Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Кулик А. В., Яцула О. В. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів. Перспективи розвитку медичної науки і освіти : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету, 16-17 листопада 2017 р. Суми, 2017. С. 14. (Особистий внесок – визначення комбінованої дії ДС[®], левофлоксацину на бактерії).

27. Палій Г. К., Назарчук О. А., Павлюк О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. Протимікробні фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : мат. наук.-практ. конф., присвяченої 80-річчю від дня народження І. Й. Сидорчука, 29 січня 2018. Чернівці, 2018. С. 130-131. (Особистий внесок – визначення чутливості стафілококів до ДС[®], ГС[®]).

АНОТАЦІЯ

Яцула О. В. Мікробіологічне обґрунтування властивостей та застосування лікарських антимікробних препаратів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Формування стійкості до антибіотиків у мікроорганізмів привело до необхідності пошуків нових антимікробних препаратів, розвитку галузі індустрії по виробництву протимікробних засобів. В роботі наведені результати мікробіологічного, медичного, фізико-хімічного обґрунтування властивостей, застосування лікарських засобів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], септефрилу. Робота містить нові дані про властивості оригінальних лікарських препаратів, які не мають аналогів, містить опис фізико-хімічних властивостей препарату декаметоксину[®]. Препарат ДКМ[®] володіє високими антибактеріальними властивостями щодо музейних і клінічних штамів мікроорганізмів.

Показано, що *P. aeruginosa* характеризується прогнозним зниженням чутливості до беталактамних антибіотиків. Доведено, що декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], ніфуроксазид, ципрофлоксацин пригнічували адгезію у стафілокока, ешерихій, сальмонел. Показано, що декасан[®], горостен[®] спричиняють зміни ультраструктури стафілококів, сальмонел. До препарату декаметоксину[®] і його форм повільно розвивається резистентність у бактерій.

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

АННОТАЦИЯ

Яцула О. В. Микробиологическое обоснование свойств и применение лекарственных антимикробных препаратов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 – микробиология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2018.

Формирование резистентности к антибиотикам у микроорганизмов привело к необходимости поиска новых антимикробных препаратов, развитию отрасли промышленности по выпуску антимикробных средств.

В работе приведены результаты микробиологического, медицинского, физико-химического обоснования свойств, применения лекарственных средств декаметоксина[®], декасана[®], горостена[®], септефрила. Работа содержит новые данные о свойствах оригинальных лекарственных препаратов, которые не имеют аналогов, содержит описание физико-химических свойств препарата декаметоксина[®]. Препарат ДКМ[®] обладает высокими противомикробными свойствами в отношении музейных и клинических штаммов микроорганизмов.

Показано, что *P. aeruginosa* характеризуется прогнозным снижением чувствительности к беталактамазным антибиотикам. Доказано, что декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], ніфуроксазид, ципрофлоксацин угнетали адгезию у стафилококка, эшерихий, сальмонелл. Показано, что декасан[®], горостен[®] вызывают изменения ультраструктуры стафилококков, сальмонелл. К препарату декаметоксину[®] и его формам медленно развивается резистентность у бактерий.

Ключевые слова: адгезия, антибиотики, антисептики, декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], септефрил, ніфуроксазид, ципрофлоксацин, резистентность, ультраструктура, стафилококк, сальмонелла.

SUMMARY

Yatsula O. V. Microbiological substantiation of the properties and use of medicinal antimicrobials. – Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences, speciality 03.00.07 – microbiology. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

Formation of resistance to antibiotics in microorganisms has led to the need for the search for new antimicrobial drugs, the development of the industry of the production of antimicrobial agents. In this dissertation the actual scientific task of modern microbiology is solved – on the basis of comprehensive research the properties and use of new antimicrobial drugs for treatment, prevention of infectious diseases are grounded.

The aim of the study. Microbiological, medical, physic and chemical substantiation of properties and use of medicinal antiseptic drugs decametoxin[®] (DCM), Decasan[®], Horosten[®], septefril, antibiotics for the treatment and prophylaxis of infectious diseases. The scientific work contains new data on the microbiological, physicochemical properties of the original medicinal preparations that have no analogues.

Results. There was established that DCM[®] (Experimental production of Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences (EP IOC NAS) of Ukraine; «Yuria-Pharm» LLC) is a white, fine crystalline powder with a weak specific odor, readily soluble in water and 96 % alcohol. The pH of the test specimen DCM[®] was determined to be within the range of 5,5 to 7,5. It was established, that the specimen had a specific optical rotation from 48 to 51⁰, which corresponded to the standard of this medicinal product accordingly to the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). Melting point of DCM[®] ranged 163-168⁰C with full decomposition at the above-mentioned temperature range. It was established that the infrared absorption spectrum of the test substance of the DCM[®] preparation, pre-dried to constant mass, obtained in potassium bromide disks (1 mg of substance in 200 mg of potassium bromide), was within the range of 400 - 4000 cm⁻¹.

Decametoxin[®], made on Experimental production of Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences (EP IOC NAS) of Ukraine; «Yuria-Pharm» LLC) meets the standard SPU for medical, antimicrobial, physical, chemical properties. There was established that sensitivity of *Staphylococcus* strains to DCM[®] was within the range of 3,9-7,8 mkg/ml. By the results of the research the strains of *Staphylococcus* were proved to form the resistance to DCM[®] slowly. It is proved that the predictive sensitivity of *P. aeruginosa* to antibiotics, namely: ampicillin / sulbactam, amoxicillin / clavulanate, cefoperazone, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem is low. The predicted decrease in the sensitivity of *Pseudomonas* to beta-lactams indicates a threat to the empirical use of antibiotics without a microbiological determination of their antimicrobial activity, which characterizes the novelty of these microbiological data.

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

Horosten[®], Decasan[®], nifuroxazide, ciprofloxacin in the MBsC (0,48 to 3,8 mkg/ml) provide a powerful effect on the adhesins of bacteria. The novelty of the work is that Decasan[®], Gorestan[®] in bacteriostatic concentrations cause changes in the ultra structure of bacterial cells of *Staphylococci*, *Salmonellas*. Changes in the ultra structure of *Staphylococci*, *Salmonellas*, resulting from the action of Decasan[®], Horosten[®], cause cell polymorphism, damage to their shell, to detachment of the cell wall, inhibition of cell cell division.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМП	– антимікробний препарат
ГС [®]	– горостен [®]
ДКМ [®]	– декаметоксин [®]
ДС [®]	– декасан [®]
ДФУ	– Державна Фармакопея України
НФ	– ніфуроксазид
МБсК (МФсК)	– мінімальна бактеріостатична (фунгінстатична) концентрація
МБцК (МФцК)	– мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація
СФ	– септефрил
ЦФ	– ципрофлоксацин

Підписано до друку 26.02.2018 р. Замовл. № 032.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

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

