

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

ЗАДЕРЕЙ НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 576.8:615.28:616.981.25

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

03.00.07 – мікробіологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

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

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Власенко Ірина Георгіївна**, Вінницький торговельно-економічний інститут Київського національного торговельно-економічного університету МОН України, завідувач кафедри товарознавства, експертизи та торговельного підприємництва;
- кандидат медичних наук, доцент **Бобир Віталій Васильович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Захист дисертації відбудеться « 31 » травня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, Україна, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

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

Автореферат розісланий «____» квітня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О. А. Назарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема боротьби з інфекційними гнійно-запальними захворюваннями стафілококової етіології залишається невирішеною. Досягненням науки вважають використання антибіотиків, антисептичних препаратів в боротьбі з хворобами стафілококової етіології. Проте, застосування антимікробних лікарських засобів для лікування, профілактики інфекційних хвороб супроводжується поширенням стійких варіантів збудників, кількість яких збільшується щорічно (В. П. Широбоков, 2015; Г. К. Палій, 1997; О. А. Назарчук та ін., 2014; Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. С. Фоміна, 2014 та ін.).

Багатьма дослідженнями доведено, що стійкі до лікарських препаратів мікроорганізми мають високу вірулентність. Захворювання, викликані цими штамми, характеризуються важким перебігом. Застосування протимікробних ліків не завжди в цих випадках забезпечувало бажаний клінічний ефект (М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва, 2017). В такій складній ситуації важливе значення набувають антимікробні препарати, які ефективно діють на стійкі варіанти стафілококів (Ю. Л. Волянський та ін., 2010; Є. А. Штанюк та ін., 2015; G. K. Paliy, Y. V. Kordon, 2009 та ін.).

Досвід використання антибіотиків протягом десятиліть показує, що в найближчі роки хіміотерапевтичні засоби та антисептики залишаться провідними препаратами профілактики, лікування захворювань стафілококової етіології. На фоні застосування антибіотиків все частіше використовують антисептичні препарати для профілактики, лікування, тому існує необхідність в продовженні досліджень з вивчення чутливості музейних та клінічних штамів стафілококів, їх механізмів дії, фармакокінетики, системного аналізу стійкості мікроорганізмів до лікарських препаратів (W. Weuffen et al., 1987; С. В. Присяжна, 2010; О. А. Назарчук та ін., 2012; В. Г. Палій та ін., 2012; О. В. Римша, 2012; Ю. В. Кордон, І. Г. Палій, 2014).

Фахівці систематично використовують антисептичні лікарські засоби, проти збудників гнійно-септичних процесів. Актуальними залишаються дослідження антисептичних препаратів, які ефективно діють на умовно-патогенні стафілококи (В. П. Ковальчук та ін., 2010; І. М. Вовк та ін., 2010; В. П. Малий та ін., 2010; Г. К. Палій та ін., 2014; О. А. Назарчук, 2014).

Застосування антисептиків базується на розумінні важливої ролі антимікробних препаратів в процесах, що забезпечують лікувальну, профілактичну дію вітчизняних антимікробних препаратів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®]. Перспективним напрямом мікробіології залишається обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями стафілококової етіології. На підставі викладеного вище доцільно провести всебічне порівняльне дослідження антистафілококової активності антисептичних препаратів ДКМ[®], декасану[®], горостену[®].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень комплексних науково-дослідних програм кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету МОЗ України «Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності властивостей антимікробних засобів з використанням їх спрямованого транспортування» (№ державної реєстрації

0110U006916), «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] та його лікарських форм» (№ державної реєстрації 0115U006000). Тема і план дисертації затверджено вченою радою Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова (протокол № 4 від 13.06.2013 р.).

Мета – розробити мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином[®] для лікування, профілактики гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології.

Завдання дослідження:

1. Провести мікробіологічне дослідження лікарських препаратів декаметоксину[®], декасану[®], асперсепту плюс, горостену[®], декаміну, хлоргексидину.
2. Визначити чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, антимікробних засобів ДКМ[®], горостену[®], декасану[®], мірамістину, декаміну, хлоргексидину.
3. Вивчити вплив несприятливих факторів на протимікробну активність декаметоксину[®], декасану[®], нітазолу, хлоргексидину.
4. Дослідити формування резистентності у мікроорганізмів до декасану[®], декаметоксину[®], горостену[®].
5. Вивчити вплив на адгезивну здатність бактерій антисептичних препаратів ДКМ[®], декасану[®], горостену[®], декаметоксину в поєднанні з гентаміцином.

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

Предмет дослідження: протимікробна антистафілококова активність антисептиків ДКМ[®], декасану[®], горостену[®], асперсепт плюс, декаміну, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Визначено чутливість до антибіотиків, антисептичних препаратів стафілококів, які виділені від пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями. Виявлено значне поширення резистентних до антибіотиків штамів *S.aureus*, виділених в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

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

Виконано мікробіологічне обґрунтування доцільності та перспективності використання лікарських препаратів ДКМ[®], ДС[®], ГС[®] для профілактики та лікування стафілококових гнійно-запальних захворювань. Препарат асперсепт плюс має захист

патентом України на корисну модель (патент № 92800; опубл. 2014. Бюл. № 17); розроблено нововведення. Досліджено дію антисептичних засобів ДКМ[®], декасану[®], горостену[®], гентаміцину на адгезивні властивості стафілококів, формування резистентних варіантів стафілококів.

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

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

Лікарський антисептичний засіб декасан[®] перереєстровано в Україні **безстроково**, внесено до Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України (реєстраційне посвідчення UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р. Термін дії посвідчення на території України **необмежений** відповідно до наказу МОЗ № 1391.

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

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

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

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

Автор самостійно вивчила антимікробну протистафілококову активність лікарських антисептичних препаратів ДКМ[®], ГС[®], ДС[®], МР, ХГБ; визначила швидкість формування резистентності у бактерій до антимікробних препаратів, встановила вплив несприятливих умов на антимікробну активність антисептиків.

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

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

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 34 наукові роботи, з них – 12 статей у наукових фахових виданнях визначених ДАК України, в тому числі журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus (2), Index Copernicus (1), РІНЦ (1), 17 у збірниках з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, один патент України на корисну модель, чотири галузевих нововведення.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 172 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 29 таблицями, 21 рисунком, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який нараховує 251 джерело на 29 сторінках (194 кирилицею та 57 латиною).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, сформовані мета та завдання дослідження, визначено зв'язок роботи з державними науковими програмами, розкрито наукову та практичну цінність одержаних результатів, наведено дані щодо апробації дослідження, вказано обсяг і структуру дисертації.

Огляд літератури містить аналіз наукових джерел літератури та висвітлено проблему розробки нових антисептичних органічних сполук, описано лікарські засоби для профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, в тому числі стафілококами. Висвітлено мікробіологічні, профілактичні, лікувальні властивості антисептичних лікарських

засобів, проблему резистентності стафілококів до антибіотиків, антисептиків.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено антимікробні, фізико-хімічні властивості декаметоксину[®] (рис. 1), декасану[®], горостену[®], декаміну, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину на 459 музейних та клінічних штаммах грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, в тому числі 140 клінічних штаммах стафілококів, виділених у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями у мікробіологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

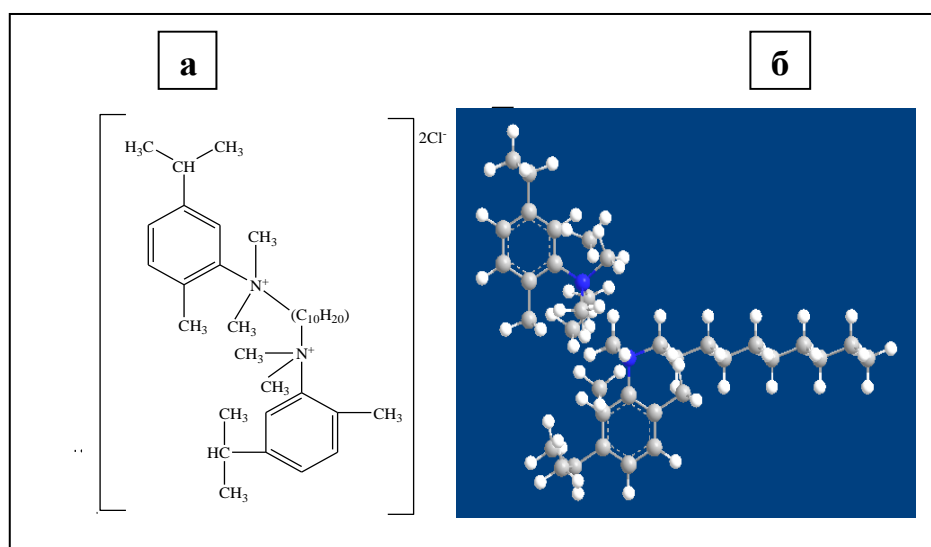


Рис. 1. Декаметоксин[®] (Decamethoxinum): а – структурна хімічна формула; б – просторова будова ДКМ[®] у форматі 3D.

Клінічні штами стафілококів ідентифікували з застосуванням ідентифікаційної (табл. 1) системи СТАФtest 16 (PLIVA – Lachema a. s. Brno, Czech Republic). Чутливість клінічних штамів стафілококів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона, методами серійних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) та м'ясо-пептонному агарі (МПА) відповідно до рекомендацій Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США, 2013) згідно з вимогами наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.

Наукову роботу виконували з дотриманням заходів безпеки відповідно з морально етичними нормами та принципами Гельсінської декларації ухваленої Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації; Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину; законів України, наказів Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 3 засідання комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова від 28.02.2019 р.).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою універсальних статистичних програм в пакеті «Microsoft Excel» в стандартному пакеті для медико-біологічних досліджень «Statistica 6,0» (ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний NAXXR910A374605FA). Визначали середнє арифметичне значення, стандартні помилки; критерій достовірності відмінностей (р). Результати вважали статистично значущими, якщо значення $p < 0,05$; при

значеннях $p < 0,01$ – високодостовірними.

Таблиця 1

Характеристика властивостей клінічних штамів *S. aureus*

Тест	Результат ознаки
Уреаза	±
Аргінін	+
Орнітин	-
Бета-галактозίδαза	-
Бета-глюкоронідаза	-
Ескулін	-
Нітрати	+
Фосфатаза	+
Галактоза	+
Сахароза	+
Трегалоза	+
Манітол	+
Ксилоза	-
Мальтоза	+
Манноза	+
Лактоза	+
VP-тест	+
Гемоліз	+

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

Результати досліджень та їх обговорення

Антистафілококові властивості ДКМ[®], препаратів № 1; № 2 ілюструє табл. 2. Доведено, що ДКМ[®] володіє МБсК (2,19±0,23 мкг/мл), МБцК (3,21±0,39 мкг/мл), що статистично вірогідно вище ніж у препаратів № 1; № 2; декаміну (28,4±4,4 мкг/мл), нітазолу (11,2±6,5 мкг/мл). Висока антистафілококова бактерицидна активність ДКМ[®] служить обґрунтуванням для всебічного дослідження протистафілококових властивостей антисептичного лікарського препарату.

Таблиця 2

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

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

Примітка. *- мінімальна бактериостатична концентрація; **- мінімальна бактерицидна.

Одночасно вивчили чутливість 130 штамів *S. aureus* до антибіотиків. В клініці

провідні позиції належать синтетичним пеніциліном, захищеним клавулановою кислотою, сульбактамом, тазобактамом. Так, встановлено високу чутливість стафілококів до пеніциліну захищеного клавуланатом натрію (90,7 %), тазобактамом (76,2 %), сульбактамом (36,2 %). Доведено високу антистафілококову дію фторхінолонів (рис. 2).

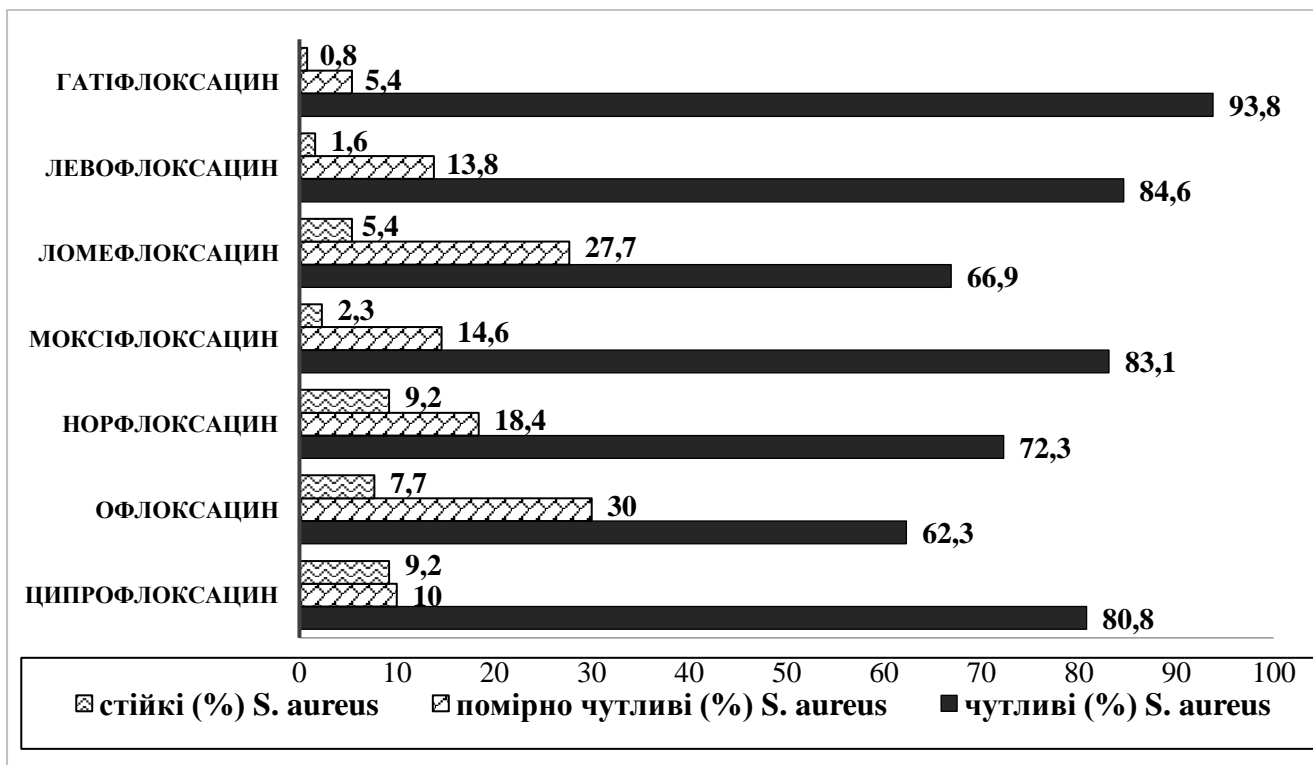


Рис. 2. Чутливість штамів *S. aureus* до препаратів фторхінолонового ряду (% від числа виділених ізолятів).

Зростання кількості резистентних до антибіотиків штамів стафілококу потребує вивчення антибактеріальної дії антисептиків, резистентність до яких у стафілококів формується повільно (табл. 3).

Таблиця 3

Антистафілококова активність декасану[®], мірамістину, хлорексидину

Антисептичні лікарські препарати	<i>S. aureus</i> (n 130) МБцК, мкг/мл (M±m)	p
Декасан [®]	1,45±0,1	-
Мірамістин	8,01±0,56	< 0,001
Хлоргексидин	12,47±1,39	< 0,001

Примітка. p – в порівнянні з декасаном[®].

Як видно з табл. 3, рис. 3 серед досліджених антисептичних лікарських препаратів найкращі бактерицидні властивості було виявлено в декасану[®] по відношенню до 130 клінічних штамів *S. aureus* (1,45±0,7 мкг/мл). Важливо відзначити, що штами *S. aureus* були чутливими до мірамістину (8,01±0,5 мкг/мл). Показано, що клінічні штами стафілококів були чутливі до МБцК хлоргексидину

(12,47±1,39 мкг/мл), що у десять разів більша доза ніж в декасану® в аналогічних умовах дослідів. Отже, поширення резистентних до антибіотиків, клінічних штамів стафілококів служать обґрунтуванням необхідності систематизованого визначення чутливості до антисептиків збудників для ефективного місцевого лікування гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології.

На протимікробні властивості антисептичних засобів впливають несприятливі умови оточуючого середовища, а саме: кількість стафілококів, концентрація іонів водню, білків крові в поживному середовищі та інші. Встановлено, що збільшення посівної дози стафілококів призводило до зростання діючих МБцК ДКМ® (рис. 3).

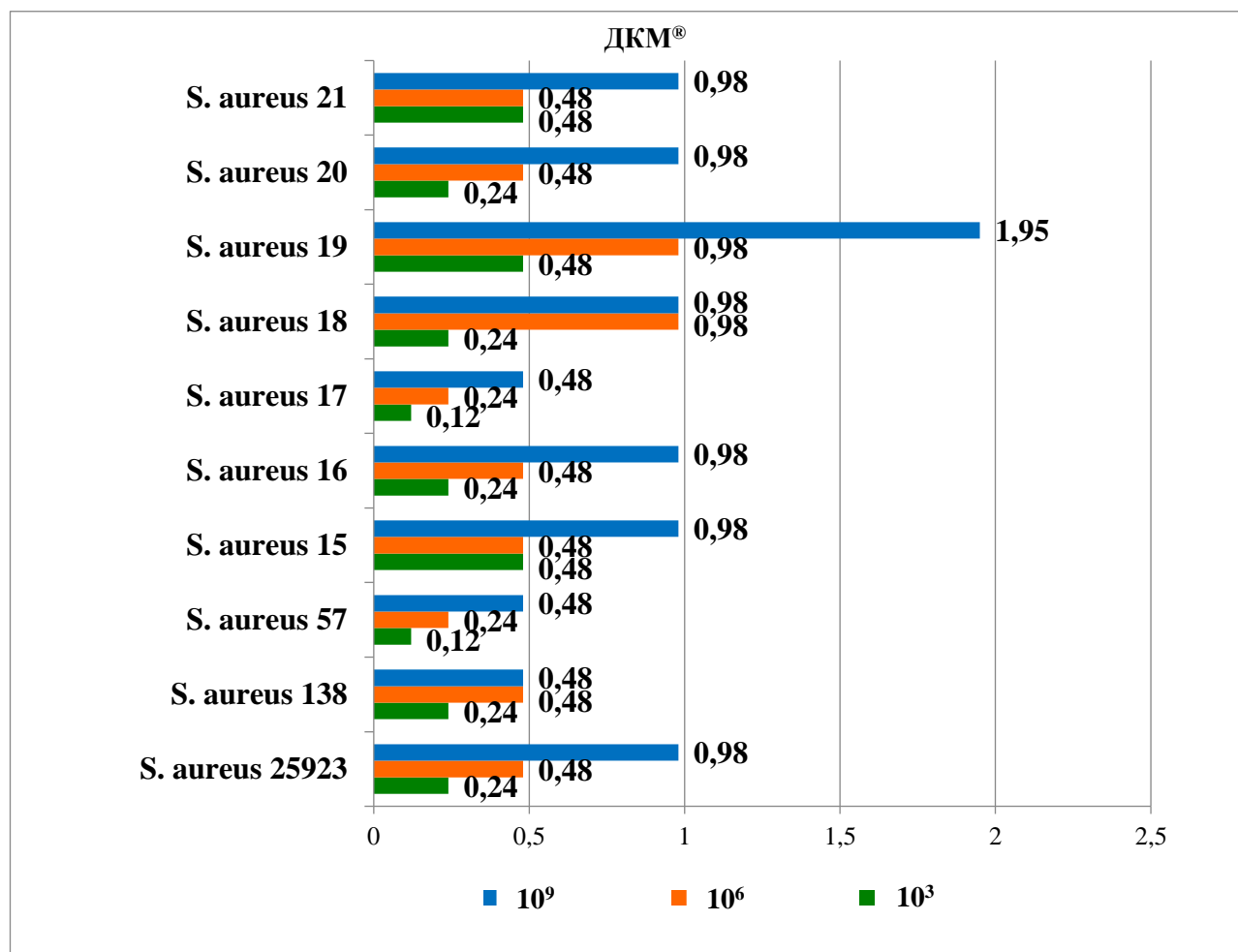


Рис. 3. Характеристика МБцК ДКМ® для штамів *S. aureus* при різному мікробному навантаженні

Встановлено, що ДКМ®, нітазол, ДС®, ХГБ проявляли різну бактерицидну дію в поживних середовищах з рН 6,0; рН 7,2; рН 8,0 (рис. 4).

Аналізуючи результати дослідів по вивченню бактерицидної активності ДКМ® в поживному середовищі з різним рН (6,0; 8,0) до контролю (7,2) доведено, що в контрольних дослідах МБцК ДКМ® для штамів стафілококу складала 3,47 мкг/мл; в дослідах з рН 6,0 – 5,38 мкг/мл; відповідно з рН 8,0 – 8,19 мкг/мл ДКМ®. Встановлено, що бактерицидна активність по відношенню до штамів стафілокока була найвищою в контрольних дослідах з рН 7,2 поживного середовища.

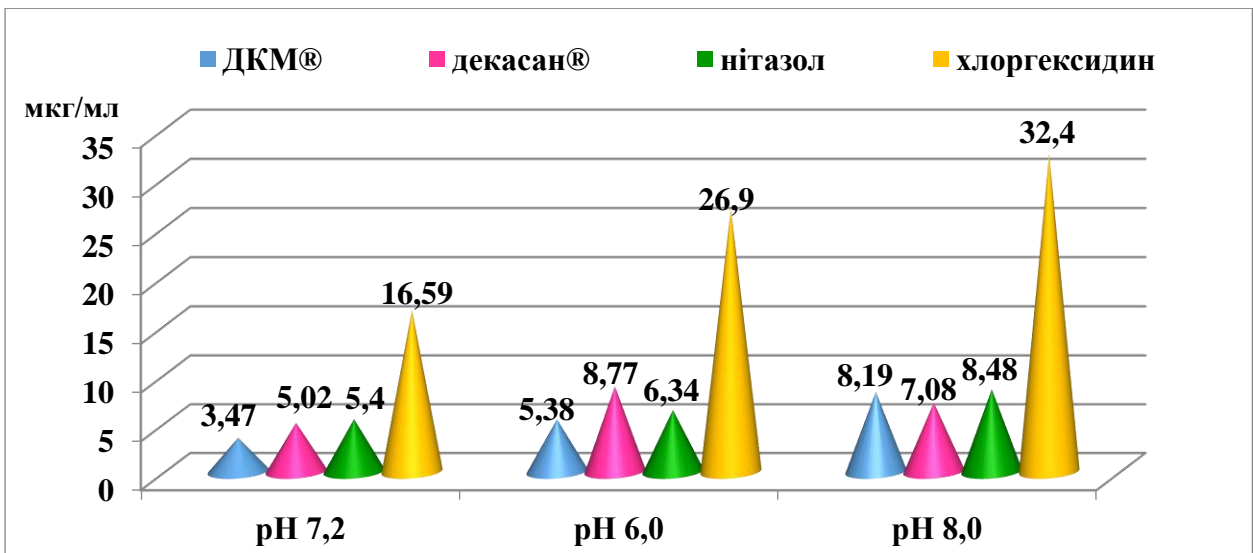


Рис. 4. Характеристика бактерицидної антистафілококової активності антисептичних засобів (мкг/мл).

В процесі зв'язування антисептичних лікарських засобів, антибіотиків білками зменшується їх протимікробна активність, ефективність, дифузійна здатність та інші властивості. Результати дослідження протимікробних властивостей ДКМ®, нітазолу, ДС®, ХГБ на клінічних штаммах стафілококів в присутності 5 %, 10 % сироватки крові в поживному середовищі ілюструє рис. 5.

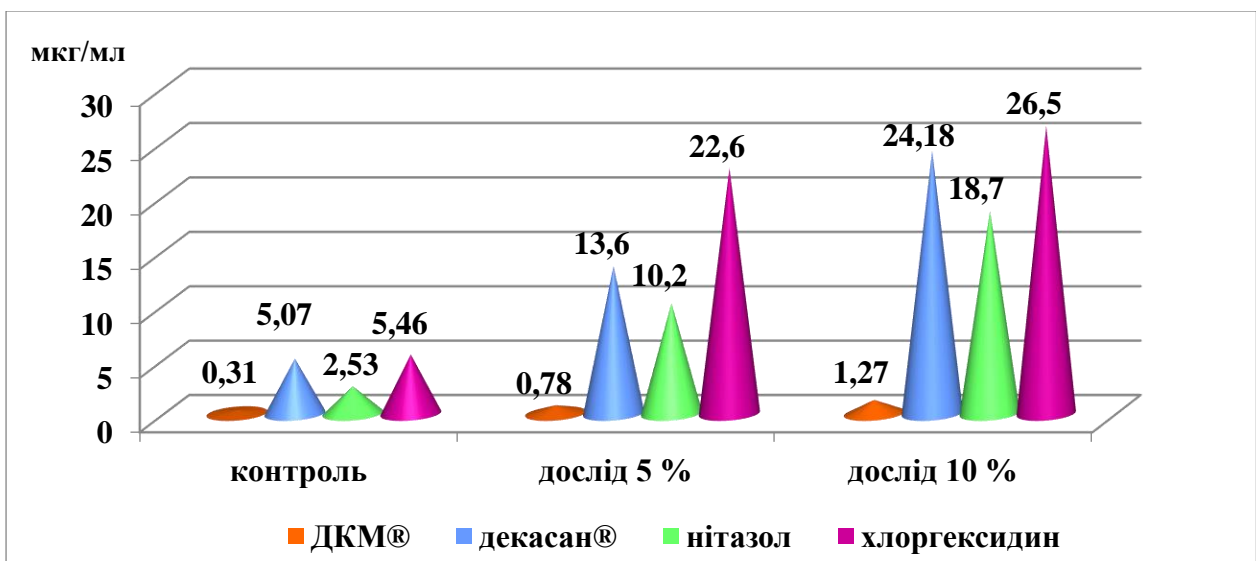


Рис. 5. Характеристика антистафілококової активності антисептичних засобів в присутності 5 %, 10 % сироватки крові (мкг/мл).

Адгезія бактерій на клітинах бактерій макроорганізму реалізується з участю адгезинів, які характеризуються чутливістю до антимікробних засобів. Знання патогенезу гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології потребує подальшого дослідження взаємодії стафілококів з клітинами організму хворого, що важливо врахувати в процесі вивчення нових антисептичних лікарських засобів. Результатом вивчення дії ДКМ®, ДС®, ГС®, гентаміцину на адгезію *S. aureus* ATCC 25923 ілюструє рис. 6.

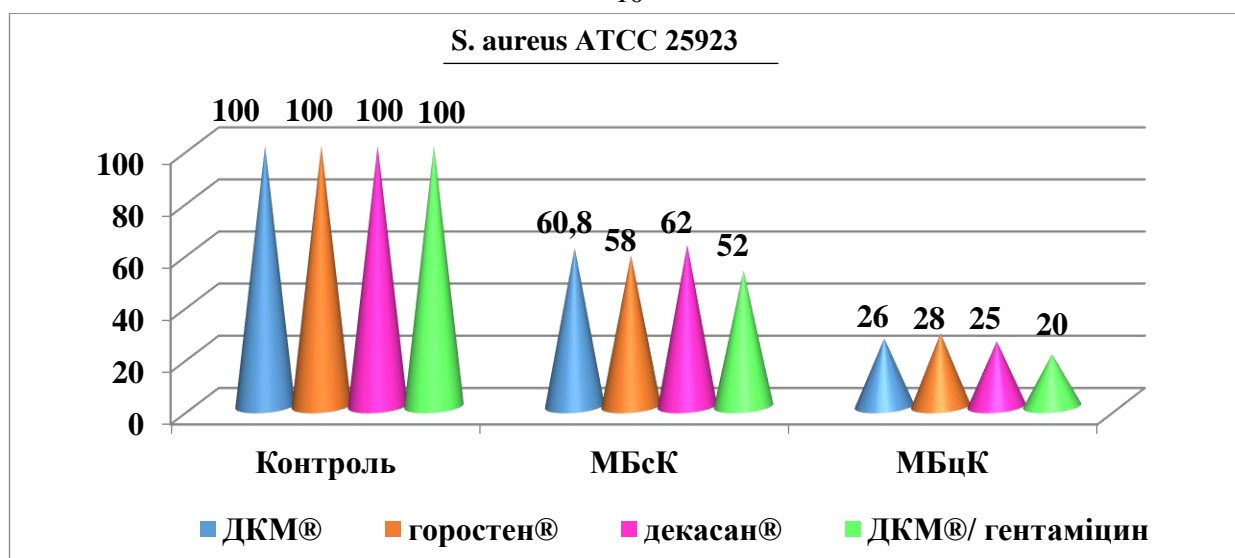


Рис. 6. Характеристика дії лікарських антисептичних засобів на адгезію *S.aureus ATCC 25923* (%).

В контролі адгезія дорівнювала 100 %. Доведено, що в присутності 2 мкг/мл ДКМ® з гентаміцином адгезія знизилась до 52 %.

Резистентність до антисептичних лікарських засобів формується в процесі взаємодії мікробних клітин з цими препаратами (рис. 7).

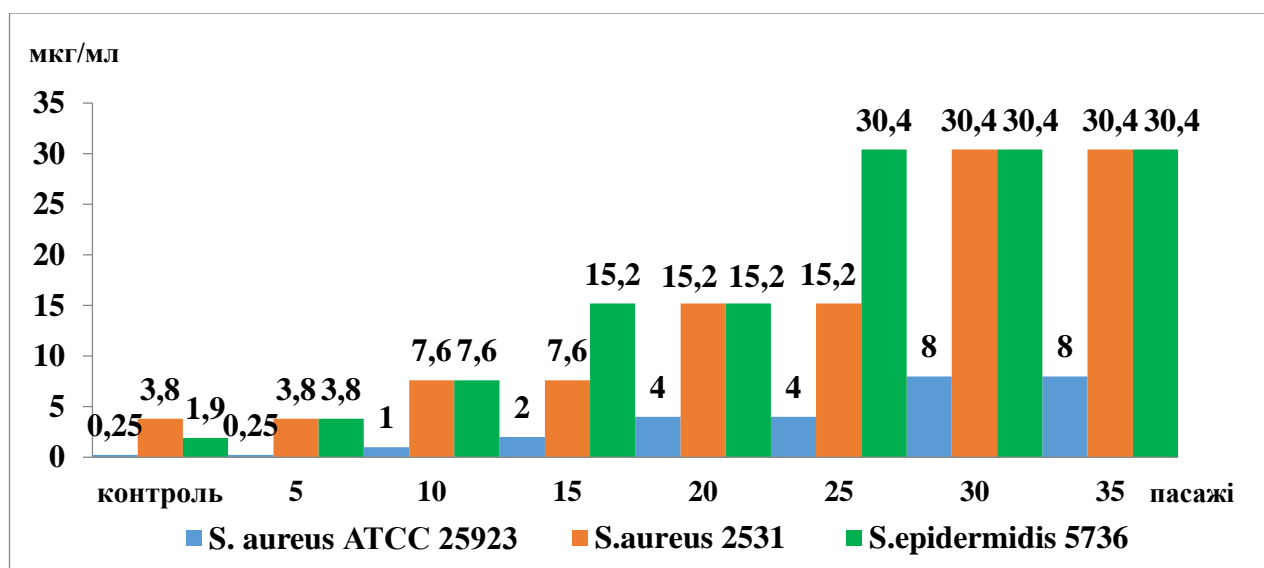


Рис. 7. Динаміка формування резистентності штамів стафілококу до ДКМ®.

Селективна дія антисептиків приводить до елімінації чутливих клітин мікробної популяції, виживання та поширення резистентних до препаратів бактерій. Результати формування резистентності до ДКМ® у *S. aureus ATCC 25923*, *S. aureus 2531*, *S. epidermidis 5736* ілюструє рис. 7.

Встановлено, що резистентність в трьох штамів стафілококу характеризувалась наступними показниками. На протязі 35 пасажів резистентність досягла в *S. aureus ATCC 25923* 8 мкг/мл (зросла у 32 рази); *S. aureus 2531* – 30,40 мкг/мл (зросла у 8 разів); *S. epidermidis 5736* (зросла у 16 разів). В процесі формування стійкості до антисептиків спостерігали зміни морфології,

культуральних, біохімічних ознак.

Отже, мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином у пацієнтів з захворюваннями стафілококової етіології дозволяє розширити масштаби їх використання для профілактики, лікування даної патології.

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Антисептичні лікарські засоби в несприятливих умовах проявляють протимікробні властивості. Антимікробна активність ДКМ[®] в присутності 10³, 10⁶, 10⁹ КУО/мл знаходиться в діапазоні від 0,12 мкг/мл до 1,95 мкг/мл; декасану[®] - від 1,95 до 125 мкг/мл; хлоргексидину – від 1,95 мкг/мл до 31,20 мкг/мл; нітазолу – від 1,95 мкг/мл до 62,50 мкг/мл. Доведено, що збільшення посівної дози стафілококів супроводжується зростанням діючих доз ДКМ[®], ДС[®], нітазолу, хлоргексидину.

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

5. Збільшення антистафілококової діючої концентрації антисептичних лікарських засобів ДКМ[®], ДС[®], нітазолу, хлоргексидину спостерігають в

присутності 5 %, 10 % білків сироватки крові в межах від 0,78 мкг/мл до 31,20 мкг/мл (контроль 0,12-7,8 мкг/мл).

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві антисептичних лікарських засобів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] на фармацевтичних підприємствах України використовують наступну нормативну документацію. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин[®] № UA/12180/01/01 затверджено 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 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 на лікарський засіб горостен[®] № UA/2048/01/01 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.

Інструкції по медичному застосуванню вітчизняних антисептичних лікарських засобів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®] затверджено Фармакологічним комітетом МОЗ України. Лікарські засоби ДКМ[®], ДС[®], ГС[®] рекомендовано для

лікування, профілактики вірусних, бактеріальних, грибкових, гнійно-запальних захворювань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кордон Ю. В., **Задерей Н. В.**, Стукан О. К., Сорокоумова Л. К. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2012. №18. С. 44-47. (*Особистий внесок - дослідила формування резистентності до декаметоксину[®]*).
2. Палій Г. К., Назарчук А. А., **Задерей Н. В.**, Палій Д. В., Назарчук Г. Г., Гончар О. О., Сухляк В. В., Трофименко Ю. Ю., Стукан О. К. Антимікробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия // *Антибиотики и химиотерапия*. 2013. Т. 58, № 3-4. С. 14-18. (*Особистий внесок - дослідила протимікробні властивості декаметоксину[®] на музейних мікроорганізмах*).
3. Назарчук О. А., Вернигородський С. В., **Задерей Н. В.**, Палій В. Г., Назарчук Г. Г., Палій Д. В., Гончар О. О. Місцевий вплив антисептичного медичного текстилю на тканини організму // *Клінічна хірургія*. 2013. №7 (846). С. 61-64. (*Особистий внесок – математико-статистична обробка даних, підготовка роботи до друку*).
4. Палій Г. К., Назарчук О. А., Гончар О. О., Назарчук Г. Г., Олійник Д. П., Береза Б. М., **Задерей Н. В.** Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів // *Вісник морфології*. 2013. №2 (Т.19). С. 286-289. (*Особистий внесок - визначила стійкість двох штамів стафілокока до декаметоксину[®]*).
5. Палій Г. К., Назарчук А. А., **Задерей Н. В.**, Палій Д. В., Назарчук С. А., Гончар О. О., Береза Б. Н., Кордон Ю. В., Трохименко Ю. Ю. Анализ чувствительности клинических штамов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам // *Педиатр*. 2013. №4 (Т.4). С. 23-26. (*Особистий внесок - дослідила чутливість чотирьох штамів ешерихій до двох антисептиків, трьох антибіотиків*).
6. Палій Г. К., Назарчук О. А., Назарчук Г. Г., **Задерей Н. В.**, Палій Д. В., Кордон Ю. В., Гончар О. О., Береза Б. М., Олійник Д. П. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2014. №1. С. 52-57. (*Особистий внесок - дослідила чутливість десяти штамів бактерій до чотирьох антибіотиків*).
7. Назарчук Г. Г., Салдан Й. Р., Назарчук О. А., Палій В. Г., **Задерей Н. В.**, Салдан Ю. Й. Вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів для офтальмохірургії // *Вісник морфології*. 2014. Т. 20, № 1. С. 205-209. (*Особистий внесок - узагальнила результати вивчення антимікробних властивостей шовних матеріалів*).
8. Сорокоумова Л. К., **Задерей Н. В.**, Шевчук Н. М. Вплив антисептичного лікарського препарату офтальмодек на тканини організму // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014. № 22. С. 40-43. (*Особистий внесок - вивчила антисептичні властивості препарату офтальмодек у десяти пацієнтів, підготувала роботу до друку*).
9. Палій В. Г., **Задерей Н. В.**, Сухляк В. В., Палій Д. В., Гончар О. О.,

Крижановська А. В., Береза Б. М., Буркот В. М., Кравчук П. О. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014. № 22. С. 44-47. (*Особистий внесок - вивчила чутливість десяти штамів збудників до декаметоксину[®], хлоргексидину, декасану[®]*).

10. Палій В. Г., **Задерей Н. В.**, Сухляк В. В., Кордон Ю. В., Гончар О. О., Крижановська А. В., Береза Б. М., Буркот В. М., Олійник Д. П. Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014. № 22. С. 57-60. (*Особистий внесок - визначила протимікробні властивості антисептиків з різним рН поживного середовища, підготувала роботу до друку*).

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

12. Назарчук О. А., Палій В. Г., **Задерей Н. В.**, Береза Б. М., Яцула О. В., Гончар О. О., Сорокоумов В. П., Фаустова М. О. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізд хворих гінгівітом // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016. Т. 20, № 2. С. 370-375. (*Особистий внесок - вивчила чутливість мікрофлори до 10 антибіотиків і фторхінолонів*).

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

14. Палій В. Г., **Задерей Н. В.**, Желіба М. Д. Обґрунтування застосування в хірургії фіксованих лікарських антисептичних засобів на основі декаметоксину // *Актуальні питання хірургії : мат. наук.-практ. конф. Чернівці, 2013*. С. 89-91. (*Особистий внесок - сформулювала висновки, підготувала матеріали до друку*).

15. Стукан О. К., Жорняк О. І., **Задерей Н. В.** Дослідження антистафілокової активності антисептичних препаратів в неблагоприємних умовах оточуючого середовища // *Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : мат. 10-ої наук.-практ. конф. Львів, 2013*. С. 65-67. (*Особистий внесок - вивчила активність двох антисептиків в присутності білків сироватки крові*).

16. Назарчук О. А., Палій Д. В., **Задерей Н. В.**, Назарчук Г. Г., Гончар О. О., Стукан О. К. Формування резистентності *S. aureus* до декаметоксину, дезмістину, декасану, хлоргексидину // *Мат. 4-ої міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. Вінниця, 2013*. С. 75. (*Особистий внесок - вивчила формування стійкості у стафілококів до декаметоксину[®], декасану[®]*).

17. Палій Д. В., **Задерей Н. В.**, Стукан О. К., Гончар О. О. Дослідження мікробіологічної еквівалентності декаметоксину та його фіксованих лікарських форм // *Мат. 4-ої міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. Вінниця, 2013*. С. 82-83. (*Особистий внесок - вивчила антимікробну активність декаметоксину[®], підготувала матеріали до друку*).

18. Фоміна Н. С., **Задерей Н. В.** Чутливість до антибіотиків та антисептиків мікрофлори ротової порожнини хворих на лімфобластний лейкоз // Мат. 4-ої міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. Вінниця, 2013. С. 115. (*Особистий внесок - визначила чутливість мікрофлори ротової порожнини до трьох фторхінолонів*).

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

20. Палій Г. К., Палій Д. В., **Задерей Н. В.**, Гончар О. О. Вивчення властивостей, еквівалентності антимікробного препарату декаметоксину // Мат. 13-ого з'їзду товариства мікробіологів України. Ялта, 2013. С. 310. (*Особистий внесок - вивчила протимікробну активність двох взірців декаметоксину[®]*).

21. Назарчук О. А., **Задерей Н. В.**, Палій Д. В., Береза Б. М., Назарчук Г. Г., Гончар О. О. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині // Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в ХХІ столітті: імунологія та алергологія: наука і практика : мат. міжнарод. наук. конф., 10-11 квітня 2014 р. Київ, 2014. С.73. (*Особистий внесок - узагальнила результати визначення антимікробної активності антисептиків, підготувала роботу до друку*).

22. Гончар О. О., **Задерей Н. В.**, Береза Б. М., Кравчук П. О. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : мат. 11-ої наук.-практ. конф. Львів, 2014. С.81-83. (*Особистий внесок - узагальнила результати формування стійкості бактерій до горостену[®]*).

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

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

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

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

27. Дудар А. О., **Задерей Н. В.**, Яцула О. В., Павлюк С. В. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у

пацієнтів з гнійно-запальними процесами // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : мат. I Міжнар. наук.-практ. конф., 30-32.03.2017. Харків, 2017. С. 106-107. *(Особистий внесок - розробила методiku використання антисептиків, фторхінолонів у пацієнтів з гнійно-запальними процесами).*

28. Палій Г. К., **Задерей Н. В.**, Дудар А. О., Яцула О. В., Павлюк С. В. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей // Довкілля і здоров'я : мат. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2017. С. 10-11. *(Особистий внесок – визначила чутливість 10 штамів стафілокока, ешерихій до антисептиків).*

29. Дудар А. О., Палій Д. В., **Задерей Н. В.**, Павлюк С. В., Яцула О. В., Кулик А. В. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : мат. Всеукраїнської наук.-метод. конф., присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету, 16-17 листопада 2017 р. Суми, 2017. С. 14. *(Особистий внесок - обґрунтувала методiku застосування антибіотиків в поєднанні з антисептиками у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями).*

30. Назарчук О. А., Палій Г. К., **Задерей Н. В.**, Павлюк С. В., Яцула О. 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. з міжнар. участю, 29 січня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 130-131. *(Особистий внесок - провела аналіз чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків; обґрунтувала використання лікарських засобів для попередження формування стійкості у мікроорганізмів).*

31. Назарчук О. А., **Задерей Н. В.**, Палій В. Г., Кулаков О. І., Палій Д. В., Назарчук Г. Г., Кордон Ю. В., Поліщук Н. С., Трофіменко Ю. Ю., Гончар О. О. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією // Реєстр галузевих нововведень. 2013. Ч. I, Вип. 38-39. Реєстр №23/38/13. С. 21-22. *(Особистий внесок - вивчила фізико-хімічні, антимікробні властивості двох взірців текстильного матеріалу).*

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

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

34. Палій Г. К., **Задерей Н. В.**, Назарчук О. А., Салдан Ю. Й., Палій Д. В., Яцула О. В. Спосіб профілактики, лікування інфекційних ускладнень мікрохірургічних втручань та проникаючих поранень органа зору // Реєстр галузевих

нововведень. 2016. Вип. 2, Т. 1. Реєстр. № 221/2/15. С. 183-184. (*Особистий внесок - сформулювала показання для профілактики інфекційних ускладнень з використанням антимікробних препаратів*).

АНОТАЦІЯ

Задерей Н. В. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином[®] при гнійно-запальних захворюваннях стафілокової етіології. – На правах рукопису.

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

Дисертація присвячена обґрунтуванню застосування нових антисептичних лікарських засобів з декаметоксином при гнійно-запальних захворюваннях стафілокової етіології. В ході дослідження встановлено чутливість музейних клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], декаміну, мірамістину, нітазолу, хлоргексидину. Виявлено поширення резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів. Вивчено протимікробну дію декаметоксину[®] на штамів стафілококів; встановлено, що декаметоксин[®] характеризує висока МБЦК (3,21±0,39 мкг/мл). Ефективність фторхінолонів доведена у клінічних штамів *S. aureus* (62,3-93,8%). Гатіфлоксацин проявляв високу протимікробну дію на *S. aureus* (93,8 %). Встановлено низьку ефективність доксицикліну до *S. aureus*. У 57,14% стафілококів існує чутливість до доксицикліну.

Серед антисептичних лікарських засобів найкращі протимікробні властивості проявляє декасан[®] по відношенню штамів *S. aureus* (1,45±0,1 мкг/мл). Переважна більшість штамів зберігає чутливість до мірамістину (8,01±0,56 мкг/мл). Хлоргексидин діє бактерицидно на *S. aureus* (12,47 ±1,39 мкг/мл). Доведено, що МБЦК хлоргексидину була більшою в порівнянні з декасаном[®] для стафілококів (в 9 раз).

Дослідження активності ДКМ[®], нітазолу, декасану[®], хлоргексидину в умовах дослідів з різним мікробним навантаженням стафілокока (10³, 10⁶, 10⁹ КУО/мл) засвідчило, що МБЦК лікарських засобів була в межах від 0,12 мкг/мл до 125 мкг/мл. ДКМ[®] володіє високою антистафілоковою активністю і має гарну перспективу для застосування в медичній практиці. Визначено, що ДКМ[®] зберігає стабільно бактерицидну антистафілокову активність в середовищі з рН 7,2; не суттєво препарат змінює протимікробну дію в слабоекислому та слаболужному середовищах. Протистафілокова активність ДКМ[®] зменшується в присутності 5 %, 10 % сироватки крові в поживному середовищі аналогічно декасану[®], нітазолу, хлоргексидину.

Доведено, що ДКМ[®] в поєднанні з гентаміцином знижує адгезію у стафілококів. Показано, що резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків забезпечує життєдіяльність збудників захворювань в несприятливих умовах. Резистентність мікроорганізмів до лікарських антисептичних засобів негативно впливає на результати лікування хворих. Селективна дія лікарських антисептичних засобів приводить до елімінації чутливих клітин мікробної популяції,

поширення резистентних до антисептиків штамів стафілококів. Встановлено, що повільне формування резистентності в стафілокока до лікарських антисептичних засобів (ДКМ[®], ДС[®], ГС[®]) супроводжується змінами морфології, культуральних, біологічних властивостей бактерій.

Ключові слова: адгезія, антибіотики, антисептики, декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], декамін, нітазол, мірамістин, хлоргексидин, резистентність, стафілококи.

АННОТАЦИЯ

Задерей Н. В. Микробиологическое обоснование применения антисептических лекарственных средств с декаметоксином[®] при гнойно-воспалительных заболеваниях стафилококковой этиологии. - 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 2019.

Диссертация посвящена обоснованию применения новых антисептических лекарственных средств с декаметоксином при гнойно-воспалительных заболеваниях стафилококковой этиологии.

Изучено чувствительность музейных, клинических штаммов стафилококков, других условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], декамину, мирамистину, нитазолу, хлоргексидину. Выявлено распространение резистентных к антибиотикам клинических штаммов стафилококков.

Изучено противомикробное действие декаметоксина[®] на штаммах стафилококков. Установлено, что декаметоксин[®] обладает высокой МБЦК (3,21±0,39 мкг/мл). Эффективность фторхинолонов доказана у клинических штаммов *S. aureus* (62,3-93,8%). Гатифлоксацин проявлял высокую противомикробное действие на *S. aureus* (93,8%). Доказано низкую эффективность доксициклина в *S. aureus*. В 57,14% случаев у стафилококков доказано чувствительность к доксициклину.

Антисептическое средство декасан[®] проявляет противомикробное действие в отношении штаммов *S. aureus* (1,45±0,1 мкг/мл). Подавляющее большинство штаммов сохраняет чувствительность к мирамистину (8,01±0,56 мкг/мл). Хлоргексидин действует бактерицидно на *S. aureus* (12,47±1,39 мкг/мл).

Исследование активности ДКМ[®], нитазола, декасана[®], хлоргексидина в условиях опытов с различной микробной нагрузкой стафилококка (10³, 10⁶, 10⁹ КОЕ/мл) показало, что МБЦК лекарственных средств была в пределах от 0,12 мкг/мл до 125 мкг/мл. ДКМ[®] обладает высокой антистафилококковой активностью. Доказано, что ДКМ[®] сохраняет стабильно бактерицидную антистафилококковую активность в среде с рН 7,2; не существенно препарат изменяет противомикробное действие в слабокислой и слабощелочной средах. Противостафилококковая активность ДКМ[®] снижается в присутствии 5%, 10% сыворотки крови в питательной среде аналогично декасану[®], нитазолу, хлоргексидину.

Адгезию в присутствии антимикробных препаратов детерминируют адгезины бактерий. Доказано, что ДКМ[®] в сочетании с гентамицином снижает адгезию

стафилококков. Показано, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам обеспечивает жизнедеятельность возбудителей заболеваний в неблагоприятных условиях. Резистентность микроорганизмов к лекарственным антисептическим средствам негативно влияет на результаты лечения больных. Селективное действие лекарственных антисептических средств приводит к элиминации чувствительных клеток микробной популяции, распространению резистентных к антисептикам штаммов стафилококков. Установлено, что медленное формирование резистентности у стафилококков к лекарственным средствам (ДКМ[®], ДС[®], ГС[®]) сопровождается изменениями морфологии, культуральных, биологических свойств.

Ключевые слова: адгезия, антибиотики, антисептики, декаметоксин[®], декасан[®], горостен[®], декамин, нитазол, мирамистин, хлоргексидин, резистентность, стафилококки.

SUMMARY

Zaderei N. V. Microbiological substantiation of the use of antiseptic drugs with decamethoxine[®] at suppurative diseases with staphylococcal etiology – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 03.00.07 «Microbiology» . (22 Healthcare). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

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

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

Antimicrobial activity of decamethoxin[®] was analyzed on strains of *Staphylococci*. There has been found that decamethoxin[®] is characterized by a high minimal bactericidal concentration (MBcC; $3.21 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$). The efficacy of fluoroquinolones has been proven in clinical strains of *S. aureus* (62.3-93.08%). Gatifloxacin showed a high antimicrobial effect on *S. aureus* (93.08%). The low effectiveness of doxycycline to *S. aureus* has been established. In particular, 57.14% of *Staphylococci* were susceptible to doxycycline.

Among the antiseptic drugs, the best antimicrobial properties were found in Decasan[®] against strains of *S. aureus* ($1.45 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$) and 120 strains of *E. coli* ($5.99 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$). The vast majority of strains retain sensitivity to decasan[®] ($1.45 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$), miramistin ($8.01 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$). There was found MBcC of miramistin for clinical strains of *E. coli* $15.67 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$. Chlorhexidine was provided bactericidal

action on *S. aureus* in presence of (12.47 ± 1.39 $\mu\text{g/ml}$).

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

Investigation of the activity of decamethoxin (DCM)[®], nitazol, decasan[®], chlorhexidine under conditions of experiments with different microbial loading (10^3 , 10^6 , 10^9 CFU / ml) showed that MBcC of drugs were high in the range from 0.12 $\mu\text{g/ml}$ to 125 $\mu\text{g/ml}$. DCM[®] has a high anti-staphylococcal activity and has a good prospect for use in medical practice. It has been determined that DCM[®] maintains a stable bactericidal antistaphylococcal activity in a medium with a pH of 7.2; essentially the drug does not alter the antimicrobial activity in weakly acid and light-grained media. The anti-staphylococcal activity of DCM[®] decreases in the presence of 5%, 10% of blood serum in a nutrient medium, similar to decasan[®], nitazol, chlorhexidine.

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

Resistance of microorganisms to antibiotics provides vital activity of pathogens in ill-poor conditions of existence of *Staphylococci*, *Salmonella*, *Escherichia* and other microorganisms. Resistance of microorganisms to antiseptic agents negatively affects the results of treatment of patients. The selective action of antiseptic agents leads to the elimination of sensitive cells of the microbial population, the spread of *Staphylococcal* strains resistant to antiseptics. The study of formation of resistance in *Staphylococci* was aimed to find out mechanisms of resistance to medicinal antiseptic drugs. It was established that the formation of resistance of *Staphylococci* to medicines is accompanied by changes in morphology, culture, biological properties, sensitivity to DCM[®], decasan[®], horosten[®].

Key words: adhesion, antibiotics, antiseptics, decametoxin[®], decasan[®], horosten[®], miramistin, dekamin, nitazol, chlorhexidine, resistance, *Staphylococcus*.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБЗ	- антибактеріальний засіб
АСЗ	- антисептичний засіб
АТСС	- American taxonomic culture collection, 12301, Parklawn Drive Rockville, MD 20852, USA
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ГС[®]	- горостен [®]
ДКМ[®]	- декаметоксин [®]
ДН	- декамін
ДС[®]	- декасан [®]
КУО	- колонієутворююча одиниця
ССМ	- Чешська колекція мікроорганізмів
М	- середня арифметична
М	- середня похибка середнього арифметичного
МБсК	- мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК	- мінімальна бактерицидна концентрація
МР	- мірамістин
Р	- критерій достовірності відмінностей
ХГБ	- хлоргексидину біглюконат

Підписано до друку 24.04.2019 р. Замовл. № 141.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

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

