

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

 **К**ЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ

CLINICAL
PHARMACY

Том 12, №4. — 2008

Редакційна колегія:

К.М.Амосова, О.Г.Башура, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*), В.В.Болотов, В.С.Бондар, Л.М.Вороніна, М.Я.Головенко, І.С.Грищенко, В.І.Грищенко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзюк, І.Л.Дикий, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовский (Россия), І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, О.М.Корж, О.М.Котенко (*директор видавництва*), В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, В.А.Насонова (Россия), І.М.Перцев, С.Б.Попов, І.М.Риженко, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко, О.В.Стефанов, О.П.Тимошенко, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (*заступник головного редактора*)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, Н.Бакрачева (Болгарія), О.М.Біловол, О.П.Вікторов, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Z.Vincze (Hungary), Н.О.Горчакова, О.І.Гризодуб, Л.О.Громов, Н.В.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), А.Kiev (USA), Т.Г.Калинюк, А.П.Картиш, В.С.Комар, О.О.Корж, В.І.Мальцев, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінціцький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблчанський, О.О.Яковлева

Черговий випуск журналу присвячений науково-практичній конференції “Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми”. У статтях представлені результати досліджень з вивчення ролі умовно патогенних мікроорганізмів у формуванні нозокоміальних інфекцій, надані матеріали щодо вивчення хіміотерапевтичної ефективності антисептичних препаратів, механізмів формування антибіотикорезистентності та визначені аспекти і засоби епідеміологічного контролю за госпітальними інфекціями. Наведені матеріали з доклінічних досліджень нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин за антимікробним призначенням.

Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №4 від 27.11.2008 р.)

Журнал “Клінічна фармація” включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних, медичних та біологічних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

Клінічна фармакологія та фармакотерапія

РЕЦЕНЗЕНТИ РУБРИКИ:

ВІКТОРОВ О.П.

д. м. н., професор

ВОЙТЕНКО Г.М.

д. м. н., професор

ЗУПАНЕЦЬ І.А.

д. м. н., професор

КОВАЛЕНКО В.М.

*д. м. н., професор,
член-кореспондент
АМН України*

ПОПОВ С.Б.

д. м. н., професор

СВІНЦІЦЬКИЙ А.С.

д. м. н., професор

ФЕЩЕНКО Ю.І.

*д. м. н., професор,
академік АМН України*

ЯКОВЛЄВА О.О.

д. м. н., професор



ІСТОРИЧНІ І СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

О.Г.Гейдеріх, І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нозокоміальні інфекції; етіологія; епідеміологія нозокоміальних інфекцій

Огляд літератури присвячений одній із найактуальніших проблем сучасної медицини — нозокоміальним інфекціям. Наведено визначення поняття “нозокоміальні інфекції”. Розглянуто критерії нозокоміальних інфекцій, питання епідеміології, походження. Відображено соціально-економічну проблему нозокоміальних інфекцій. Приділено увагу економічним втратам у зарубіжних країнах від розвитку нозокоміальних інфекцій на основі даних досліджень вартості лікування пацієнтів з нозокоміальними інфекціями. Наведено дані про структуру нозокоміальних інфекцій, їхні особливості у багатопрофільних стаціонарах і в особливих категорій пацієнтів. Вказані фактори, що спричиняють виникнення і поширення нозокоміальних інфекцій. Показано еволюцію основних збудників нозокоміальних інфекцій.

Поняття нозокоміальні інфекції вперше розроблено Європейським регіональним бюро ВООЗ у 1979 р. (від лат. “nosocomium” — лікарня і грецьк. “nosokomeo” — доглядати за хворим). Це поняття збірне, воно включає різні нозологічні форми. Існує кілька визначень нозокоміальних (синоніми: внутрішньолікарняних, госпітальних) інфекцій. Найбільш повне визначення дає Комітет експертів ВООЗ: “Внутрішньолікарняною інфекцією є будь-яке клінічно розпізнаване інфекційне захворювання, що вражає хворого в результаті його надходження в лікарню або звернення до неї за лікарською допомогою або інфекційне захворювання співробітника лікарні внаслідок його роботи в даній установі поза залежністю від появи симптомів захворювання під час перебування в лікарні або після неї” [6, 12].

До нозокоміальних відносять інфекції, які не перебували в інкубаційному періоді і не проявлялися клінічно в момент надходження пацієнта в лікарню і роз-

вилися не раніше, ніж через 48 годин після госпіталізації, а також інфекції, що виникли внаслідок попередньої госпіталізації [2, 6].

Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних авторів нозокоміальними інфекціями у світі занежують від 5 до 15% пацієнтів, госпіталізованих у стаціонари. У Європейському регіоні частота розвитку таких ускладнень становить близько 7%, у США — близько 5%. У 25-33% пацієнтів, що перебувають на підключенні до систем життєзабезпечення, нозокоміальні інфекції можуть бути причиною ускладнень. Нозокоміальні інфекції є четвертою за частотою причиною летальності в США після хвороб серцево-судинної системи, злоякісних пухлин та інсультів [5, 6, 7, 8].

За даними статистики, в Україні реєструється 0,5% (2,5-3,0 тис. випадків на рік) нозокоміальних інфекцій. Ця цифра значно нижче, ніж у таких країнах, як США, Франція, Німеччина тощо, але, на жаль, вона не відповідає дійсності, що показують перевірки, при проведенні яких по записях

в історії хвороби виявляється 6-7% хворих, що перенесли нозокоміальну інфекцію. І цей показник є дуже високим. Причиною таких розбіжностей є старі стереотипи, острах показати погані результати. Для порівняння: у Росії щорічно виявляється 50-60 тисяч випадків. При цьому виявляється, що найбільша кількість нозокоміальних інфекцій виникає не там, де є для цього необхідні передумови, а в регіонах з налагодженою системою реєстрації. У Дніпропетровській області на госпітальному рівні щорічно реєструється 125-140 випадків. У деяких областях реєструються лише одиничні випадки захворювання на нозокоміальні інфекції, а у Севастополі, судячи зі звітності, таких взагалі не встановлено. Це дає привід засумніватися в існуючій системі обліку і реєстрації нозокоміальних інфекцій у нашій країні. А наявні статистичні дані — це верхівка айсберга [6, 8, 9].

Середня частота розвитку нозокоміальних інфекцій становить в економічно розвинених країнах приблизно 5-6 на 100 госпіталізацій. Вона найбільш висока у великих міських лікарнях, особливо у відділеннях інтенсивної терапії. Однак необхідно відзна-

чити, що частота розвитку інфекцій залежить від типу відділення інтенсивної терапії (терапевтичне, хірургічне, серцево-судинне), виду досліджуваного стаціонару, а також особливостей пацієнтів (вік та ін.) [2, 6, 21, 22, 25].

В усьому світі сьогодні спостерігається підвищена увага до нозокоміальних інфекцій. Тому що це не тільки серйозна медична, але й економічна проблема. По підрахунках закордонних експертів економічні збитки від нозокоміальних інфекцій обчислюються сотнями тисяч і мільйонами доларів. Лікування одного пацієнта з нозокоміальною інфекцією в США становить майже 30 тис. дол., а матеріальні збитки від нозокоміальної інфекції складають 5-10 млрд дол. на рік [6, 29, 31, 36]. Які втрати внаслідок нозокоміальних інфекцій несе наша країна, можна тільки припускати.

Нозокоміальні інфекції як глобальна медична і соціально-економічна проблема сформувалася в 50-60-і роки ХХ сторіччя. На початку 70-х рр. минулого століття, за даними дослідження SENIC (Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control), перше місце серед нозокоміальних інфекцій займали інфекції сечовивідних шляхів (42%) і хірургічна ранова інфекція (24%). Інфекції дихальних шляхів становили приблизно 11%. На початку 90-х рр. частота нозокоміальної пневмонії збільшилася до 15-17%, в 1995 р. перевищила 30%, а в останніх європейських дослідженнях були отримані ще більш високі цифри — 46,9%. Таким чином, нозокоміальна пневмонія вийшла в Європі на перше по частоті місце серед усіх нозокоміальних інфекцій. Частота інфекцій сечовивідних шляхів знизилася в 90-х рр., однак дотепер інфекції сечовивідних шляхів займають поряд із пневмоніями провідне місце серед нозокоміальних інфекцій і є джерелом важкої вторинної бактеріємії. Наприклад, у США вони становлять близько 40% всіх нозокоміальних інфекцій і щорічно приводять до 7500 летальних випадків. За останні 40 років відзначений ріст

частоти летальних випадків внаслідок бактеріємії, а також ріст частоти ангіогенних інфекцій. Виникнення вторинної бактеріємії пов'язують із широким застосуванням інвазивних процедур, протипухлинної хіміотерапії та імунотерапії, що спричиняють розвиток сепсису і септичний шок. Частота первинної бактеріємії залишається відносно стабільною і перебуває на рівні 15% [2, 10, 13, 35].

До числа розповсюджених нозокоміальних інфекцій відноситься також ранова інфекція. За даними досліджень частота нозокоміальної ранової інфекції, інфекції шкіри і м'яких тканин становить у відділеннях хірургічного профілю та опікових центрах у середньому 8-15% [2, 33]. До значно рідших інфекцій відносять вторинний нозокоміальний менінгіт і гастроентерит. В останні роки в Північній Америці і Європі спостерігається ріст частоти нозокоміального туберкульозу [2].

Нозокоміальні інфекції розвиваються в результаті взаємодії між мікро- і макроорганізмом у специфічному навколишньому середовищі — стаціонарі. Існує група факторів, здатна впливати на результат подібної взаємодії. Ендогенні (тобто пов'язані з пацієнтом) і екзогенні (тобто пов'язані зі стаціонаром) фактори можуть потенціювати вірулентність збудника або порушувати захисні механізми макроорганізму. Більше 80% нозокоміальних інфекцій мають ендогенне походження, тобто викликаються мікроорганізмами, які колонізували пацієнта до його надходження в клініку. Після госпіталізації мікрофлора клініки швидко (через декілька годин) колонізує шкіру і слизові оболонки відкритих порожнин тіла пацієнтів і становиться частиною його аутомікрофлори. Передача екзогенної інфекції відбувається вже в стаціонарі при безпосередньому контакті з пацієнтом або через контаміновані діагностичні і терапевтичні обладнання та матеріали [2, 6, 30, 37, 38, 42].

Основними факторами, що сприяють виникненню і поширенню нозокоміальних інфекцій, є необ-

грунтовано широке і нерациональне використання антибактеріальних засобів у лікувальних установах, недотримання правил гігієни медичним персоналом, зокрема, миття рук між оглядами пацієнтів і зниження імункомпетентності хворих у зв'язку із загальним старінням населення, збільшенням числа супутніх захворювань і порушень фізіологічних функцій органів. До інших факторів, що сприяють розвитку нозокоміальних інфекцій, відносяться застосування внутрішньосудинних пристроїв, уретральних катетерів, ендотрахеальних трубок і апаратів штучного дихання, імуносупресивна і променева терапія, гемотрансфузії і хірургічні втручання. Окремо варто виділити пересадку органів, що поєднує в собі декілька факторів ризику: хірургічне втручання, імуносупресію та інфікування трансплантату. Крім того, ризик виникнення грибкових інфекцій виникає внаслідок вивільнення спор і пилу в процесі капітального ремонту лікувальних установ. Аналогічний ризик існує і для деяких інших патогенів, наприклад, легіонел [2, 10, 14, 16, 17, 20].

Майже 90% усіх нозокоміальних інфекцій мають бактеріальне походження, а вірусні, грибкові збудники і найпростіші зустрічаються значно рідше [2, 6, 15, 24].

З початку ери антибіотиків можна простежити еволюцію основних збудників нозокоміальних інфекцій. У перші роки антибіотикотерапії внутрішньолікарняні інфекції були обумовлені переважно стафілококами і добре піддавалися лікуванню пеніцилінами. Потім з'явилися стафілококи, які продукують беталактамазу, для боротьби з якими стали застосовувати беталактамазостійкі антибіотики [2, 6]. На наступному етапі основними збудниками нозокоміальних інфекцій стали метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* і грамнегативні бацили [1, 3, 11, 23]. У 60-80-х рр. значно зросла кількість інфекцій, викликаних грамнегативними збудниками. На частку грамнегативних аеробних бактерій приходилось біля 60% усіх нозокоміальних ін-

фекцій, 30% — на частку грам-позитивних збудників, 3% — на анаероби, 7% мали грибову або вірусну етіологію; у 1975-1980 рр. з'явилися мультирезистентні грам-негативні бактерії — *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* spp. [2, 6, 15, 34].

Незважаючи на більш низьку вірулентність так званих опортуністичних мікроорганізмів (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp.) в порівнянні з класичними збудниками нозокоміальних інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії (*S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella* spp.), відмічається ріст етіологічної ролі перших [3, 4].

У більшості останніх досліджень також показане зростання етіо-

логічної ролі грам-позитивних коків, включаючи коагулазопозитивні і коагулазонегативні стафілококи, стрептококи та ентерококи. Значно підвищилася частота виділення мультирезистентного *Staphylococcus aureus*. У той же час частота інфекцій, викликаних *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*, знизилася відповідно з 23% до 16% і з 7% до 5%. У США в 1990-96 рр. три найпоширеніших грам-позитивних збудників (*S. aureus*, коагулазонегативні стафілококи та ентерококи) були етіологічними факторами 34% усіх нозокоміальних інфекцій, а чотири грам-негативних збудники (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*) — 32% [18, 26, 27].

Грам-негативні мікроорганізми переважають серед збудників опікової ранової інфекції, у той час як грам-позитивні мікроорганізми є провідною причиною бактеріємії [32, 40]. У хворих з нозокоміальною пневмонією найпоширенішими патогенами є *P. aeruginosa* і *S. aureus*, які виділяються приблизно з однаковою частотою [19, 28]. На теперішній час близько 50% усіх нозокоміальних інфекцій викликаються резистентними до антимікробних препаратів мікроорганізмами [39, 41].

Актуальність цієї проблеми у всіх країнах світу вказує на необхідність звернути особливу увагу на реєстрацію, лікування та профілактику нозокоміальних інфекцій в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Кузнецова С.Т., Вострикова Т.Ю. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2003. — Т. 48, №8. — С. 11-16.
2. Белоусов Ю.Б., Ушкалова Е.А. // *Фарматека*. — 2008. — №12 (53). — С. 25-27.
3. Габриэлян Н.И., Шумаков Д.В., Толпекин В.Е. и др. // *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*. — 1998. — №5 (11). — С. 89-93.
4. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. и др. // *Тез. докл. VIII Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство"*. — М., 2001. — С. 162-163.
5. Гуманенко Е.К., Лебедев В.Ф., Суборова Т.Н. и др. // *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*. — 2003. — Т. 5. — С. 17.
6. Козлов Р.С. // *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, №1. — С. 16-30.
7. Лупальцов В.И. // *Укр. журн. хірургії*. — 2008. — №1. — С. 26-28.
8. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И., Пономаренко А.Н. // *Annals of Mechnikov Institute*. — 2006. — №4. — С. 34-37.
9. Семин Н.А., Ковалева Е.Н. // *Матер. Междунар. конф. "Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии"*. — М., 1998. *Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информ. письмо, 1997.* — 8 с.
10. *Справочник Харрисона по внутренним болезням / Под ред. К.Иссельбахера, Е. Браунвальда, Дж. Вилсон и др.* — С.Пб.: Питер Пресс, 1999. — 976 с.
11. Строганов В.П. // *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*. — 1998. — № 5 (11). — С. 102-108.
12. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В. *Эпидемиология: Учеб. пособие*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
13. Alberte C., Soufir L., Lepage E., LeGall J. // *Program and abstracts from the 39th ICAAC*. — September 26-29. — 1999.
14. Benlolo S., Mateo J., Raskine L. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 125, №3. — P. 611-617.
15. Bergogne-Berezin E. // *Drugs*. — 1999. — Vol. 58. — P. 51-67.
16. Bouza E., Perez A., Munoz P. et al. // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, №7. — P. 1964-1970.
17. Canturk Z., Canturk N.Z., Cetinarlan B. et al. // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11, №6. — P.769-775.

18. Carrier M., Marchand R., Auger P. et al. //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 123, №1. — P. 40-44.
19. Chastre J., Wolff M., Fagon J. et al. //JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2588-2598.
20. Coello R., Charlett A., Ward V. et al. //J. Hosp. Infect. — 2003. — Vol. 53, №1. — P. 46-57.
21. Creamer E., Cunney R.J., Humpheys H., Smyth E.G. //Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2002. — Vol. 23, №1. — P. 36-40.
22. Febre N., de Medeiros E.S., Wey S.B. et al. //Rev. Med. Chil. — 2001. — Vol. 129, №12. — P. 1379-1386.
23. Finkelstein R., Rabino G., Mashiah T. et al. //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 123, №2. — P. 326-332.
24. Fowler V.G., Kaye K.S., Simel D.L. et al. //Circulation. — 2003. — Vol. 108, №1. — P. 73-78.
25. Gordon S.M., Schmitt S.K., Jacobs M. et al. //Ann. Thorac. Surg. — 2001. — Vol. 72, №3. — P. 725-730.
26. Guvener M., Pasaoglu I., Demircin M. //Endocr. J. — 2002. — Vol. 49, №5. — P. 531-537.
27. Hernandez J.R., Pascual A., Canton R. et al. //Enferm. Infecc. Microbio. Clin. — 2003. — Vol. 21, №2. — P. 77-82.
28. Herwaldt L.A. //Surgery. — 2003. — Vol. 134. — 5 Suppl. — P. 2-9.
29. Hughes M.G., Evans H.L., Chong T.W. et al. //Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32, №1. — P. 53-60.
30. Kamp-Hopmans T.E., Blok H.E., Troelstra A. et al. //Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2003. — Vol. 24, №8. — P. 584-590.
31. Larson E.A. //Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1988. — Vol. 9. — P. 28-36.
32. Leal-Noval S.R., Marquez-Vacaro J.A., Garcia-Curi M.R. et al. //Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28, №4. — P. 935-940.
33. Lin C.H., Hsu R.B., Chang S.C. et al. //Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37, №5. — P. 679-684.
34. MacDonald A., Dinah F., MacKenzie D., Wilson A. //J. Hosp. Infect. — 2004. — Vol. 56, №1. — P. 56-63.
35. Malani P.N., McNeil S.A., Bradley S.F., Kauffman C.A. //Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35, №11. — P. 1316-1320.
36. Marroni M., Fiorio M., Cao P. et al. //Recenti Prog. Med. — 2003. — Vol. 94, №10. — P. 430-433.
37. Maugat S., Carbonne A., Astagneau P. //Pathol. Biol. (Paris). — 2003. — Vol. 51, №8-9. — P. 483-489.
38. Olsen M.A., Lock-Buckley P., Hopkins D. et al. //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 124, №1. — P. 136-145.
39. Price M.F., Carlini M., Houston S., Gentry L.O. //Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2000. — Vol. 21, №9. — P. 603-605.
40. Samra Z., Gadba R., Ofir O. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 425-427.
41. Scriven J.M., Silva P., Swann R.A. et al. //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2003. — Vol. 25, №2. — P. 147-151.
42. Sharma A.D., Slaughter T.F., Clemets F.M. et al. //Surg. Infect. Larchmt. — 2002. — Vol. 3, №2. — P. 127-133.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ СТАФІЛОКОКІВ ДО ФТОРХІНОЛОНІВ: МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ, ВИДІЛЕНИХ НА ПРИКАРПАТТІ У 1990-2006 рр.

Р.В.Куцик, Л.М.Куровець

Івано-Франківський державний медичний університет

Ключові слова: стафілококи; антибіотикорезистентність; фторхінолони; ефлюксна помпа NorA

*Представлені результати аналізу поширення фторхінолонрезистентних стафілококів на Прикарпатті за 16-річний період (1990-2006 рр.). Рівень резистентності метицилінчутливих клінічних ізолятів *S. aureus* і CNS до нефлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину та ломефлоксацину не перевищує 8,0-14%, до ципрофлоксацину становить відповідно 31,1% і 22,8%, до норфлоксацину — 10,3% і 21,5%. У метицилінрезистентних стафілококів рівень резистентності до фторхінолонів достовірно вищий і сягає 57,1-75,0%. Резистентність до офлоксацину проявляють 51,8% штамів MRSA і 42,9% штамів MR-CNS. Впродовж періоду моніторингу відзначається стабільна тенденція до збільшення частоти асоційованої резистентності до фторхінолонів серед метицилінрезистентних штамів стафілококів. У досліджених ізолятах стафілококів ідентифіковано ефлюксний механізм резистентності до фторхінолонів на основі 4-64-кратного підвищення їх чутливості до ципрофлоксацину в присутності специфічних інгібіторів помпи NorA — резерпіну (20 мкг/мл) і верапамілу (25 мкМ).*

Фторхінолони належать до синтетичних хіміотерапевтичних засобів, які були впроваджені у практичну медицину порівняно недавно — в нашій країні у першій половині 90-х років ХХ століття. Вони стрімко завоювали ринок антимікробних препаратів, істотно потіснивши антибіотики, і знайшли широке застосування при лікуванні різноманітних бактеріальних інфекцій [17]. В умовах наростаючої резистентності стафілококів до антибіотиків різних груп фторхінолони набули статусу препаратів резерву для лікування стафілококових інфекцій. Однак закономірні еволюційні процеси в мікробних популяціях зумовили формування та поширення фторхінолонрезистентних штамів бактерій, в тому числі й стафілококів [1, 3, 8, 13]. Для міжнародних епідемічних штамів метицилінрезистентних стафілококів звичайно властива асоційована хінолонрезистентність [2, 4, 13]. У зв'язку з цим виникає

необхідність переоцінки терапевтичного потенціалу фторхінолонів при стафілококових інфекціях у сучасних умовах. До кінця нез'ясованим залишається питання про поширення резистентних до фторхінолонів штамів стафілококів у лікувальних закладах нашої країни.

Метою виконаного дослідження є аналіз поширення фторхінолонрезистентних стафілококів у Прикарпатському регіоні за 16-річний період (1990-2006 рр.). У процесі роботи поставлено також завдання вивчити частоту поєднання детермінант метицилінрезистентності та резистентності до фторхінолонів у клінічних штамів стафілококів. У зв'язку з тим, що охоплений моніторингом період збігається із впровадженням фторхінолонів у вітчизняну клінічну практику, виникла ідеальна можливість простежити закономірності формування у стафілококів резистентності до цих препаратів і здійснити спробу про-

гнозування подібних тенденцій у найближчому майбутньому.

Матеріали та методи

Із 1990 р. нами виконується постійний моніторинг за характером мікрофлори, яка виділяється від пацієнтів у лікувальних закладах різного профілю м. Івано-Франківська і області. На основі комп'ютерної програми WHONET 5.1 (<http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>) створена постійно поповнювана база даних, яка містить результати мікробіологічного дослідження різних видів клінічного матеріалу (включаючи антибіотикограми збудників) з докладною інформацією про відповідних пацієнтів. Проаналізовано антибіотикограми 9980 ізолятів стафілококів (4271 штамів *S. aureus* і 5709 штамів коагулазонегативних стафілококів, CNS).

Для поглибленого мікробіологічного дослідження з визначенням профілів та детермінант антибіотикорезистентності відібрано 530 штамів стафілококів клінічного походження (в тому числі 204 штами *S. aureus* і 326 штамів

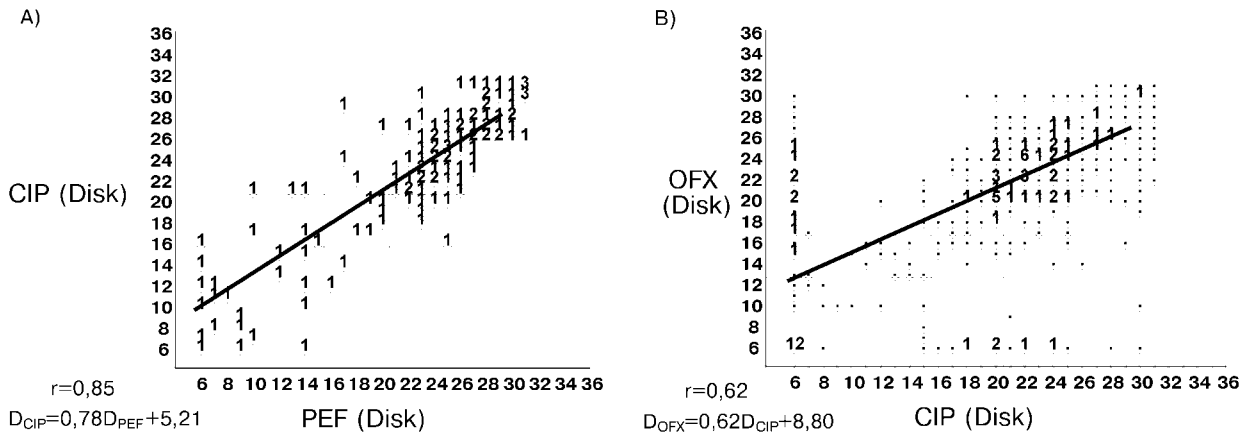


Рис. 1. Перехресна резистентність клінічних штамів стафілококів до фторхінолонів: пefлоксацину (PEF), ципрофлоксацину (CIP) і офлоксацину (OFX)

CNS), які ідентифікували відповідно до рекомендацій 12-го видання “Визначника бактерій Берджі” за комплексом культуральних і біохімічних властивостей (“STAPHYtest 16”, Lachema, Чехія).

Ідентифікацію метицилінрезистентних штамів стафілококів здійснювали на основі визначення чутливості до оксациліну методом двократних серійних розведень у сольовому агарі Мюллера-Хінтона та виявлення пеніцилінзв’язуючого білка PBP2’ (продукту гена *mecA*) методом латекс-аглютинації (Slidex[®] MRSA Detection, bioMérieux, Франція). Штами з пограничною метицилінрезистентністю диференціювали за фенотипом OxH^+Czo^S . Ідентифікацію ефлюксного механізму резистентності до фторхінолонів здійснювали на основі зміни чутливості ізолятів до ципрофлоксацину в присутності специфічних інгібіторів помпи *NorA* — 20 мкг/мл резерпіну [6] і 25 мкМ верапамілу [7]. Антимікробні концентрації ципрофлоксацину та його комбінацій з інгібіторами ефлюксу визначали мікрометодом серійних розведень у бульйоні [14].

Для статистичної обробки результатів були використані спеціалізовані комп’ютерні програми WHONET 5.1, Surfer 7.0, STATISTICA for Windows 5.0.

Результати та їх обговорення

Результати виконаних спостережень підтверджують значну чут-

ливість сучасних клінічних штамів стафілококів у цілому до даного класу хіміотерапевтичних препаратів. До більшості фторхінолонів резистентність проявляють лише 11,3-24,0% штамів *S. aureus* та 0-20,6% ізолятів CNS. І лише відносно норфлоксацину частота виявлення резистентних штамів є дещо вищою — 29,0% і 32,5% відповідно.

Разом з тим аналіз розподілу штамів за зафіксованими величинами діаметрів зон пригнічення росту свідчить про виразну тенденцію до поступового зниження сучасними клінічними штамми чутливості до фторхінолонів. Дуже виразно вказана закономірність простежується для ципрофлоксацину (CIP) і ломефлоксацину (LOM) відносно усіх стафілококів. Крім того, клінічні штами *S. aureus* поступово зменшують свою чутливість до пefлоксацину (PEF) і норфлоксацину (NOR).

Цікаві закономірності дозволяють виявити діаграми розподілу штамів, побудовані з одночасним врахуванням до двох різних препаратів даної групи. На основі регресійного аналізу встановлено існування достовірного прямого кореляційного зв’язку ($r \geq 0,70$) між чутливістю клінічних штамів стафілококів до PEF/CIP ($r=0,85$), PEF/NOR ($r=0,82$), PEF/OFX ($r=0,73$), PEF/LOM ($r=0,88$), CIP/LOM ($r=0,87$), OFX/LOM ($r=0,90$) і NOR/LOM ($r=0,89$). Закономірності розташування кластерів штамів на відповідних діа-

грамах розподілу (рис. 1А) вказують на можливість формування перехресної резистентності до даних препаратів у зв’язку зі схожістю субстратної специфічності відповідних механізмів.

Зовсім іншим характером розподілу штамів характеризуються графіки розсіювання, на яких співставлено чутливість стафілококів до CIP/OFX, CIP/NOR, OFX/NOR (див. рис. 1В). На них чітко виділяються кластери штамів, резистентних лише до одного із кожних двох аналізованих препаратів. Це свідчить про розвиток альтернативного механізму або механізмів резистентності стафілококів до фторхінолонів, які відрізняються високою індивідуальною субстратною специфічністю.

На особливу увагу заслуговує вивчення питання про поширення резистентності до фторхінолонів регіональних штамів стафілококів з різним рівнем метицилінрезистентності. Метицилінчутливі штами *S. aureus* і CNS характеризуються достовірно нижчим рівнем резистентності до усіх тестованих фторхінолонів, за винятком левофлоксацину (що, очевидно, пояснюється недостатньою кількістю спостережень) (табл.). Стосовно метицилінрезистентних стафілококів фторхінолонів, на перший погляд, дійсно мають перевагу порівняно з антибіотиками більшості груп (аміноглікозидами, цефалоспоринами, макролідами, лінкозамидами та ін.), оскільки чутливість до них проявляють

Поширення резистентності до фторхінолонів у штамів стафілококів з різним рівнем метицилінрезистентності, виділених на Прикарпатті в 1990-2006 рр.

Фторхінолони	Порогові значення чутливості	% (R+I) штамів					
		S. aureus			Коагулазо-негативні стафілококи		
		MRSA n=169	BSSA n=129	MSSA n=283	MR-CNS n=173	BS-CNS n=186	MS-CNS n=377
Пефлоксацин	16-20	60,0*/**	25,0	12,9	57,1*	36,3*	14,0
Ципрофлоксацин	16-20	67,1*/**	39,2	31,1	70,1*/**	45,3*	22,8
Офлоксацин	13-16	51,8*/**	24,3*	8,2	42,9*	29,1*	8,0
Норфлоксацин	13-16	68,9*	50,0*	10,3	75,0*/**	32,3	21,5
Левовфлоксацин	14-16	0**	50,0	0	0**	50,0*	0
Ломефлоксацин	19-21	75,0*	50,0	12,4	66,6*	50,0	10,7

Примітки:

- 1) MRSA, MR-CNS — метицилінрезистентні штами *S. aureus* і коагулазо-негативних стафілококів; BSSA, BS-CNS — штами з пограничною метицилінрезистентністю; MSSA, MS-CNS — метицилінчутливі штами;
- 2) % (R+I) — сумарний відсоток резистентних ізолятів і штамів з пограничною резистентністю;
- 3) * — $p < 0,05$ при порівнянні з MS-штамами; ** — $p < 0,05$ при порівнянні MR- і BS-штамів.

25,0-48,2% штамів MRSA, 25,0-57,1% MR-CNS, 50,0-75,2% BSSA і 50-70,9% BS-CNS. Серед протестованих нами препаратів за активністю відносно стафілококів з класичним механізмом метицилінрезистентності виділяється офлоксацин, до якого чутливі 48,2% ізолятів MRSA і 57,1% MR-CNS. Метицилінрезистентні штами CNS в 42,9% випадків чутливі також до пефлоксацину. Значно менш активними у цьому відношенні є ципрофлоксацин, норфлоксацин і ломефлоксацин. До офлоксацину і пефлоксацину чутливі 3/4 штамів BSSA і 2/3 ізолятів BS-CNS. Інші перевірені фторхінолони проявляли активність при-

близько лише до половини клінічних штамів стафілококів з пограничною метицилінрезистентністю.

Отже, отримані нами результати свідчать про істотне поширення резистентності до фторхінолонів серед клінічних ізолятів стафілококів, виділених у Прикарпатському регіоні. У зв'язку з тим, що охоплений моніторингом період збігається із впровадженням фторхінолонів у регіоні, виникла ідеальна можливість простежити закономірності формування у стафілококів резистентності до цих препаратів і здійснити спробу прогнозування подібних тенденцій у найближчому майбутньому. За допомогою регре-

сійного аналізу визначено математичні лінійні функції, які описують темпи набуття регіональними ізолятами метицилінрезистентних стафілококів стійкості до офлоксацину (рис. 2). У 1998-2004 рр. спостерігалася стабільна швидкість втрати чутливості до офлоксацину в межах 2,83% штамів на рік ($y = -2,8289x + 5725,9$; $R^2 = 0,991$). За останні 2 роки ця швидкість дещо сповільнилася до 1,83% штамів на рік. Проте при умові збереження існуючих закономірностей у найближчому майбутньому в регіоні можна прогнозувати щорічну втрату чутливості штамів MRS до офлоксацину в межах 2-3%.

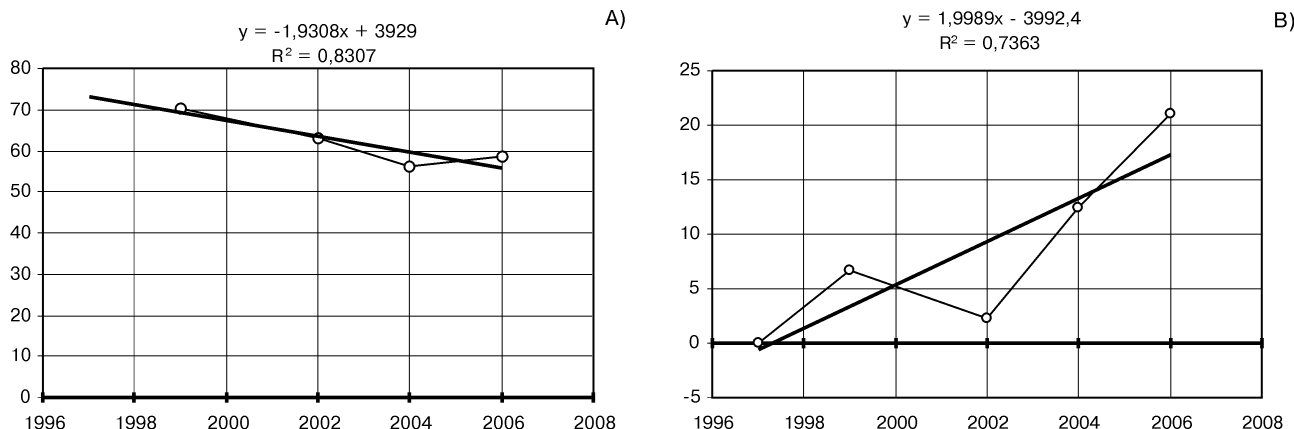


Рис. 2. Регресійний аналіз темпів втрати чутливості до офлоксацину (А) і наростання числа ізолятів з проміжною чутливістю до офлоксацину (В) серед метицилінрезистентних стафілококів (MR- і BS-штамів), виділених на Івано-Франківщині в 1997-2006 рр.

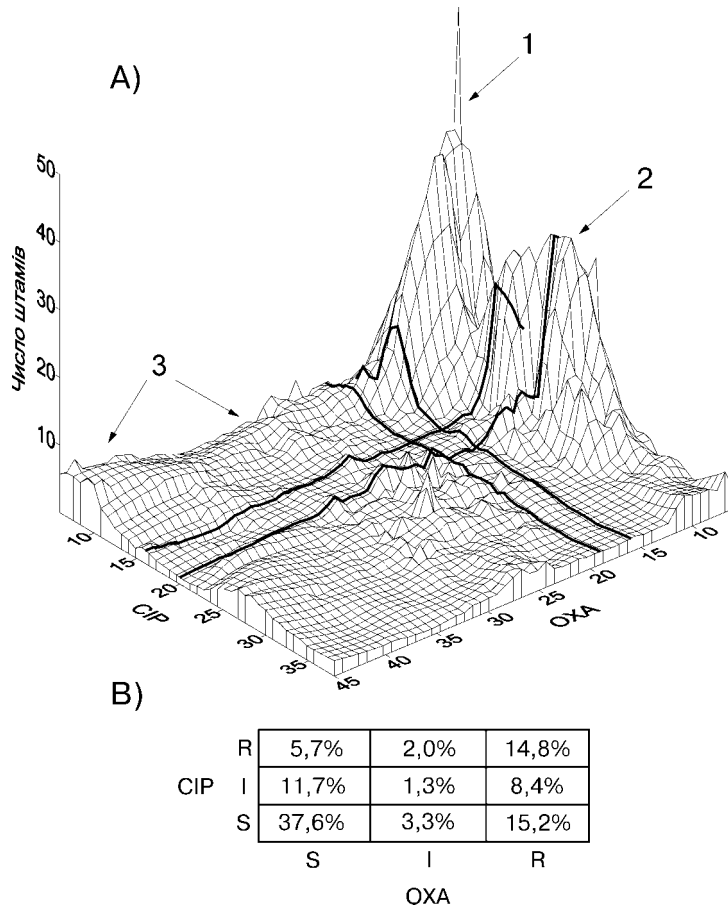


Рис. 3. Об'ємна діаграма розсіювання клінічних штамів стафілококів ($n=1233$) за рівнем їх чутливості до оксациліну і ципрофлоксацину (А) та її інтерпретація (В): S — чутливі, R — резистентні, I — помірно резистентні штами

Наведені матеріали свідчать про те, що, незважаючи на поки що достатньо високу чутливість клінічних штамів стафілококів до фторхінолонів, у мікробних популяціях (особливо екологічно пов'язаних із лікувальними закладами) значними темпами відбувається формування резистентності. Тому цілком реальною є загроза глобального поширення штамів стафілококів, резистентних до фторхінолонів. Це вимагає більш диференційованого підходу до використання фторхінолонів у медичній практиці і обмеження їх широкого неконтрольованого застосування.

Поєднання у стафілококів резистентності до захищених β -лактамів та фторхінолонів різко знижує можливості вибору препаратів для терапії, а тому є надзвичайно актуальною практичною проблемою, яка потребує вирішення. На рис. 3 зображено розподіл клініч-

них штамів стафілококів за їх чутливістю одночасно до двох препаратів: оксациліну і одного з найбільш застосовуваних сьогодні у клінічній практиці фторхінолону — ципрофлоксацину. На діаграмі виразно диференціюється 2 кластери штамів. Перший (пік 1) — резистентні одночасно до обох препаратів (14,8%), другий (пік 2) — оксацилінорезистентні ізоляти із зниженою або пороговою чутливістю до ципрофлоксацину (23,6%). Ці кластери складаються із значної кількості штамів з однотипними характеристиками. Крім того, на діаграмі диференціюються ще 2 більш розсіяні кластери ізолятів. Серед них на особливу увагу заслуговує група штамів (3) з високою резистентністю до ципрофлоксацину, які тим не менше істотно відрізняються між собою за рівнем чутливості до оксациліну. Характер розподілу штамів на гістограмі перш за все

підтверджує відсутність прямого зв'язку між рівнем чутливості стафілококів до обох препаратів, а також свідчить про різну генетичну природу їх резистентності до ципрофлоксацину.

Механізми резистентності стафілококів, зокрема *S. aureus*, до фторхінолонів останнім часом є предметом інтенсивного вивчення. Описано щонайменше три їх різновиди. Мутації гена *griA* призводять до зміни структури топоізомерази IV, яка є первинною мішенню для фторхінолонів. Другим механізмом резистентності є мутації гена *gugA*, що лежать в основі змін структури субодиниць А і В ДНК-гірази. Комбінація цих двох механізмів зумовлює високий рівень резистентності стафілококів до фторхінолонів [3, 5, 13], що має місце у штамів, згрупованих у кластери 1 і 3 на рис. 3. Третій механізм резистентності пов'язаний з функціонуванням мембранної протонної ефлюксної помпи *NorA*, що є продуктом гена *norA* [10, 11, 12] і належить до суперродини головних полегшуючих транспортерів (MFS — Major Facilitator Superfamily). Вона присутня у диких штамів *S. aureus* і забезпечує властивий їм низький базальний рівень резистентності до фторхінолонів і ряду структурно не схожих з ними катіонних сполук — берберину, левоміцетину, етидію броміду, бензалконіуму хлориду, родаміну та ін. [10, 11]. Такий різновид ефлюксних pomp називають помпами MDR-типу (multidrug resistance pumps). Ряд резистентних до фторхінолонів штамів *S. aureus* характеризується гіперпродукцією білка *NorA*, що, очевидно, є результатом посиленої транскрипції гена *norA* або підвищеної стабільності відповідної мРНК [9]. Посилена експресія гена *norA* може бути наслідком мутації в його промоторній області або в інших регуляторних локусах [8]. Нещодавно у *S. aureus* описані й інші ефлюксні помпи, які забезпечують резистентність до фторхінолонів — *NorB* [15], *NorC* [16]. У штамів, які утворюють кластер 2 на рис.3, знижена чутливість до

ципрофлоксацину зумовлюється, очевидно, саме функціонуванням механізмів активного ефлюксу препарату з клітини.

Для ідентифікації штамів стафілококів з ефлюксним механізмом резистентності до фторхінолонів *NogA* нами застосовано найбільш доступний функціональний підхід — фармакологічну блокаду ефлюксної помпи *NogA* в присутності 20 мкг/мл резерпіну [6] і 25 мкМ верапамілу [7]. Результати тестування вибірки клінічних ізолятів стафілококів дозволяють впевнено поділити штами *S. aureus* на 2 групи. До першої входять переважно *MecA*⁺ клінічні ізоляти з помірною або високою резистентністю до цiproфлоксацину, яка виразно в 4-64 рази знижується під впливом резерпіну (середні геометричні значення кратності зниження МБСК — 5,94, МБЦК — 8,00). Блокатор кальцієвих каналів верапаміл володіє стосовно цих штамів слабшою цiproфлоксацинопотенціюючою активністю (середні геомет-

ричні значення кратності зниження МБСК — 2,00, МБЦК — 2,69). Другу групу склали чутливі до цiproфлоксацину *MecA*⁻ і *MecA*⁺ клінічні ізоляти *S. aureus*, у яких в присутності інгібіторів ефлюксної помпи *NogA* спостерігалось незначне (не більш як у 4 рази) зниження антимікробних концентрацій цiproфлоксацину. Можна припустити, що ці штами характеризуються базально низьким рівнем продукції білка *NogA*. Схожим чином виразно диференціюються й клінічні ізоляти CNS (ефлюксну помпу *NogA* ідентифіковано у *S. haemolyticus*, *S. auricularis* і *S. epidermidis*).

Окремі виділені нами штами стафілококів з ідентифікованими детермінантами резистентності *MecA* і *NogA* депоновані в колекціях філії музею мікроорганізмів ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України” (м. Харків) та в музеї патогенних для людини мікроорганізмів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Гро-

машевського АМН України (м. Київ). Їх використання іншими колективами дослідників дозволить підвищити і підняти на якісно новий рівень інформативність розробок в області створення нових вітчизняних антимікробних засобів.

ВИСНОВКИ

1. Переважна більшість клінічних штамів метицилінчутливих стафілококів зберігає високий рівень чутливості до фторхінолонів. Метицилінрезистентні стафілококи володіють достовірно вищим рівнем резистентності до фторхінолонів, який сягає 57,1-75,0%.

2. Впродовж 16-річного періоду моніторингу (1990-2006 рр.) на Прикарпатті спостерігається стабільна тенденція до набування метицилінрезистентними штамми стафілококів асоційованої резистентності до фторхінолонів.

3. У вітчизняних лікувальних закладах циркулюють штами стафілококів, резистентність яких до фторхінолонів забезпечується функціонуванням механізмів активного ефлюксу препаратів з клітини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Acar J.F., Goldstein F.W. // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. S67-S73.
2. Aucken H.M., Ganner M., Murchan S. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Vol. 50, №2. — P. 171-175.
3. Cambau E., Gutman L. // *Drugs.* — 1993. — Vol. 45, Suppl. 3. — P. 15-23.
4. Coombs G.W., Nimmo G.R., Bell J.M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42, №10. — P. 4735-4743.
5. Ferrero L., Cameron B., Crouzet J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39, №7. — P. 1554-1558.
6. Gibbons S., Oluwatuji M., Kaatz G.W. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51, №1. — P. 13-17.
7. Ince D., Hooper D.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, №10. — P. 2755-2764.
8. Kaatz G.W., Seo S.M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, №12. — P. 2733-2737.
9. Kaatz G.W., Seo S.M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39, №12. — P. 2650-2655.
10. Kaatz G.W., Seo S.M., Ruble C.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, №5. — P. 1086-1094.
11. Neyfakh A.A., Borsch C.M., Kaatz G.W. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, №1. — P. 128-129.
12. Ng E.Y., Trucksis M., Hooper D.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38, №6. — P. 1343-1355.
13. Tanaka M., Zhang Y.X., Ishida H. et al. // *J. Med. Microbiol.* — 1995. — Vol. 42, №3. — P. 214-219.
14. Thornsberrry C., McDougal L.K. // *J. Clin. Microbiol.* — 1983. — Vol. 18, №5. — P. 1084-1091.
15. Truong-Bolduc Q.C., Dunman P.M., Strahilevitz J. et al. // *J. Bacteriol.* — 2005. — Vol. 187, №7. — P. 2395-2405.
16. Truong-Bolduc Q.C., Strahilevitz J., Hooper D.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, №3. — P. 1104-1107.
17. Wolfson J.S., Hooper D.C. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1989. — Vol. 2, №4. — P. 378-424.

Адреса для листування: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (03422) 4-71-56.
Івано-Франківський державний медичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ЕНТЕРОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

А.Я.Циганенко, М.М.Мішина, Ю.А.Мозгова, О.С.Дубовик, О.А.Броше

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: ентерококи; ендокардит; генералізована інфекція; антибактеріальні та імунорегуючі препарати

Патоморфологічно досліджено вплив моно- та комбінованої терапії при експериментальній генералізованій ентерококової інфекції. Встановлено, що при використанні тільки антимікробної терапії запалення в органах лабораторних тварин триває. Доведено, що застосування комбінації антибактеріальних та імунорегуючих препаратів (амоксиклаву + цефепіму + поліоксидонію та амоксиклаву + цефепіму + тималіну) ліквідує прояви септичного процесу і попереджає розвиток його ускладнень, причому морфологічна картина в паренхіматозних органах характеризувалася значним зниженням ступеня виразності запальних і відсутністю проліферативних і деструктивно-некротичних процесів у стромі, судинах і паренхіматозних структурах серця, печінки та нирок, зменшенням виразності дистрофічних і дисциркуляторних порушень. Експериментально обґрунтовано необхідність використання наведених схем лікування для підвищення ефективності терапії генералізованої ентерококової інфекції.

Ентерококи є складовою частиною нормальної мікрофлори людини, для яких природним біотопом є кишківник, але за певних умов ентерококи, як і інші умовно патогенні бактерії, можуть стати збудниками інфекцій сечовивідних шляхів, інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій малого тазу, ранових інфекцій [1, 11]. В останні два десятиліття ентерококи посідають третє місце серед найпоширеніших збудників внутрішньолікарняних інфекцій після *S. aureus* та коагулазонегативних стафілококів. Ентерококи входять до п'ятірки основних груп збудників гнійно-септичних захворювань немовлят [1].

Найнебезпечнішими захворюваннями в людей, які можуть бути спричинені ентерококами, є бактеріємія та ендокардит [7, 13, 14]. Ентерококи посідають третє місце після стрептококів і стафілококів серед найбільш частих

збудників бактеріального ендокардиту [2, 3, 9, 10].

Вибір стартової емпіричної терапії ендокардиту становить серйозну проблему, тому що особливістю ентерококів є їх чутливість до обмеженого спектра антибактеріальних препаратів, при цьому жоден з доступних у клініці антибіотиків не діє на них бактерицидно [8]. Терапію необхідно здійснювати з урахуванням патогенності і вірулентності збудника, а також важливо враховувати імунний статус пацієнта, тому що ентерококові інфекції у хворих завжди мають перебіг з порушеннями з боку імунної системи.

Тому важливим питанням є розробка науково обґрунтованого підходу до вибору методів комплексного лікування генералізованої ентерококової інфекції, що включають призначення імунорегуючих препаратів.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети були використані такі методи: біологічний — експериментальна частина досліджень була проведена на мишах лінії C57Bl/6JSto — самках масою 18-20 г, моделювання ентерококового сепсису проведено шляхом внутрішньоочеревинного введення 18-годинної культури штамів *E. faecalis* (стандартного і клінічного) у дозі 2×10^9 мікробних клітин у 0,5 мл фізіологічного розчину. Протягом експериментів використано 500 мишей, які знаходилися в умовах стандартного лабораторного утримання та раціону харчування. Робота з тваринами проводилася відповідно до Європейської конвенції по захисту хребтових тварин при їх використанні в експериментальних та інших наукових цілях [12].

Розподіл лабораторних тварин (по 20 мишей у кожній групі) був проведений таким чином: 1 група — інтактні миші; 2 група — інфіковані; 3 група — інфіковані миші, які отримували терапію амоксикла-

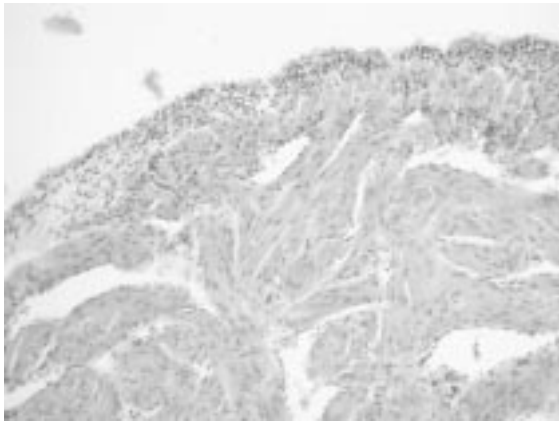


Рис. 1. набряк та дифузна запальна інфільтрація епікарда. Дрібноосередковий некробіоз та некроз міокардіоцитів субепікардіальної зони. Група 3 (Ам). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200

вом (Ам); 4 група — інфіковані миші, що отримували амоксицилін і цефепім (Ам+Цф); 5 група — інфіковані миші, які отримували терапію амоксициліном, цефепімом і поліоксидонієм (Ам+Цф+По); 6 група — інфіковані миші, що отримували амоксицилін, цефепім і тималін (Ам+Цф+Т); 7 група — інфіковані миші, які отримували терапію фромілідом (Ф); 8 група — інфіковані миші, які отримували терапію фромілідом і амоксициліном (Ф+Ам); 9 група — інфіковані миші, що отримували фромілід і цефепім (Ф+Цф); 10 група — інфіковані миші, які отримували терапію амоксициліном, ципрофлоксацином і поліоксидонієм (Ам+Цп+По); 11 група — інфіковані миші, що отримували амоксицилін, ципрофлоксацин і тималін (Ам+Цп+Т); 12 група — інфіковані миші, які отримували терапію цефепімом, ципрофлоксацином і поліоксидонієм (Цф+Цп+По); 13 група — інфіковані миші, що отримували цефепім, ципрофлоксацин і тималін (Цф+Цп+Т). Матеріалом для морфологічного дослідження були серце, печінка, нирки, селезінка та лімфатичні вузли мишей усіх груп. Матеріал фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні, після чого двома поздовжніми розрізами через весь орган висікали пластину товщиною приблизно 0,004 м. Матеріал піддавали спиртовій підводці та парафіновій заливці, готували зрізи товщиною 5-6 мкм. Оглядом препаратів, що були забар-

влені гематоксиліном та еозином, використовували для загальної оцінки стану тканин. Забарвлення препаратів фукселіном на еластичні волокна за Вейгертом з дофарбуванням пікрофуксином за методом Ван Гізона використовували для виявлення та диференціювання сполучнотканинних структур. Для оцінки функціональної активності тканин використовували комплекс гістохімічних методик. За допомогою ШІК-реакції за Мак Манусом Хочкісом (контроль з амілазою) визначали нейтральні глікозаміноглікани (ГАГ), а у Хейл-реакції з толуїдиновим синім — кислі ГАГ (контроль за В.В.Виноградовим і Б.Б.Фіксом). Гістологічні та гістохімічні методи проводили згідно з прописами, викладеними в керівництві з гістологічної техніки та гістохімії [6]. Для статистичної обробки результатів використовували програму Excel для персонального комп'ютера (розрахунок середньої арифметичної, стандартної похибки), для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [4, 5].

Результати та їх обговорення

Патоморфологічне дослідження свідчить про недостатність використання тільки антимікробної терапії. Так, при лікуванні амоксициліном або амоксициліном +

цефепімом при мікроскопічному вивченні серця мишей відзначається обмеження проміжного запалення міокарда до осередкових периваскулярних лімфоїдногістіоцитарних інфільтратів, відсутність деструктивно-проліферативних процесів у судинах зі збереженням дисциркуляторних порушень у вигляді повнокрів'я судин з осередковими екстравазатами. При гістохімічному дослідженні міокарда відзначається підвищення функціональної активності його структурних елементів, спостерігається зменшення виразності паренхіматозної дистрофії, у той час як некробіоз і некроз кардіоміоцитів зустрічається рідко і має дрібноосередковий характер. В епікарді відсутні фібринозні накладення, але зберігається дифузна лімфолейкоцитарна, з незначним вмістом макрофагів інфільтрація набряклої тканини (рис. 1). В ендокарді відсутні фібринозні зміни, однак зустрічаються дрібноосередкові лімфогістіоцитарно-макрофагальні інфільтрати, у цитоплазмі макрофагів виявляються колонії загиблих бактерій.

При використанні фроміліду окремо чи в комбінаціях у кардіоміоцитах зберігаються явища паренхіматозної білкової і вуглеводної дистрофії, а у вигляді еозинофільних включень і відсутності глікогену при ШІК-реакції. Строма міокарду набрякла, слабо фуксинофільна з осередковою периваскулярною лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Судини повнокровні з осередковими периваскулярними крововиливами. У стінках судин спостерігається проліферація ендотелію. Базальна мембрана його слабо ШІК-позитивна, місцями не визначається. Клапанний і пристінковий ендокард зі слабо фуксинофільною набряклою розволокнутою стромою з осередковими фібриноїдними змінами та запально-клітинними інфільтратами. Епікард набряклий з еозинофільними фібринозними накладеннями з осередковою інфільтрацією сегментоядерними лейкоцитами з незначною кількістю лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів.

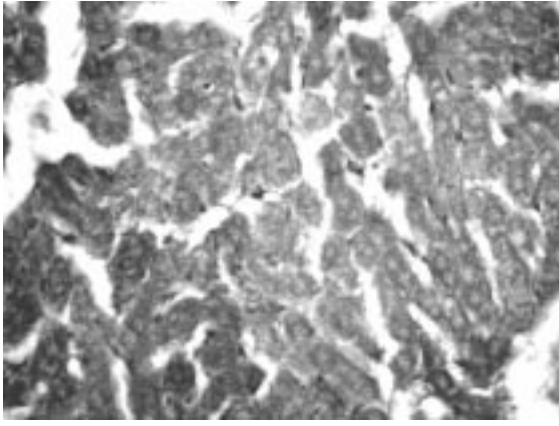


Рис. 2. Збіднення глікогеном цитоплазми гепатоцитів периферії часточок. Група 7 (Ф). ШІК-реакція. x 400

У печінці мишей при лікуванні амоксиклавом або амоксиклавом + цефепімом спостерігається осередкова інфільтрація набряклої строми порталних трактів лімфоцитами, гістіоцитами, а також нечисленними макрофагами та поодинокими нейтрофілами; як і у групі без лікування має місце повнокрів'я центральних вен часточок і прилеглих міжбалкових капілярів і осередкові периваскулярні крововиливи. У судинах відсутні проліферативно-некротичні процеси. У гепатоцитах зберігаються дистрофічні зміни, однак деструкція останніх зустрічається досить рідко. Результати гістохімічного дослідження свідчать про підвищення функціональної активності у всіх компонентах печінки в порівнянні з групою без лікування. Зберігається проліферація зірчастих ретикулоендотеліоцитів,

однак вона носить менш виражений характер порівняно з інфікованою групою.

При лікуванні фромлідом або його комбінаціями в печінці спостерігається виражене повнокрів'я центральних вен часточок і прилеглих міжбалкових капілярів. Перисинусоїдальні простори розширені. У стінках синусоїдів відзначається проліферація купферовських клітин. Строма порталних трактів помірно фуксифільна, місцями інфільтрована лімфоцитами, гістіоцитами, а також нечисленними макрофагами та одичними нейтрофілами. Відзначається проліферація набряклого ендотелію, базальна мембрана якого слабо ШІК-позитивна. У гепатоцитах виявляється еозинфільна зернистість цитоплазми зі зникненням глікогену (ШІК-реакція) (рис. 2). Зустрічаються дрібні осе-

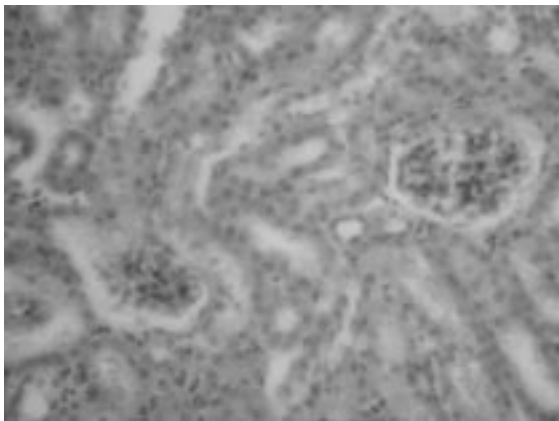


Рис. 3. Гострий гломерулонефрит: збільшення клубочків через набряк судинних петель, нерізко виражена проліферація мезангіоцитів і ендотеліоцитів, інфільтрація мезангію поодинокими нейтрофілами, просвіти капсул заповнені серозним ексудатом. Група 8 (Ф+Ам). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 400

редки некробіозу і некрозу гепатоцитів.

У нирках при лікуванні амоксиклавом або амоксиклавом + цефепімом морфологічна картина гострого гломерулонефриту (збільшення клубочків, укрупнення судинних петель через набряк, повнокрів'я капілярів, проліферації ендотелію- і мезангіоцитів) спостерігається лише в половині спостережень і носить осередковий характер (у групі, де миші не отримували лікування, вона спостерігається у всіх тварин і має дифузійний характер). Набрякла строма місцями, переважно периваскулярно інфільтрована лімфоїдними і гістіоїдними клітинами. Судини нирок, головним чином екстрамедулярної зони, повнокровні з осередковими периваскулярними крововиливами. У судинах відсутні проліферативно-деструктивні зміни. В епітелії проксимальних канальців зберігаються дистрофічні і відсутні некротичні зміни. Ядра нефротеліоцитів помірно фарбуються основними барвниками.

При лікуванні фромлідом і його комбінаціями з амоксиклавом чи цефепімом у нирках визначається осередкова інфільтрація набряклої строми лімфоїдними і гістіоїдними клітинами. Судини екстрамедулярної зони різко повнокровні з осередковими екстравазатами. Відзначається проліферація клітин внутрішньої оболонки судин, базальна мембрана ендотелію слабо ШІК-позитивна, місцями не визначається. У всіх спостереженнях окремі клубочки збільшені, судинні петлі повністю заповнюють порожнину капсули; набряклі, повнокровні, із проліферацією ендотеліальних і мезангіальних клітин. У частині клубочків просвіти капсул розширені через нагромадження еозинфільної речовини (рис. 3). Епітелій проксимальних канальців набряклий з еозинфільними вклученнями, місцями ядра слабо або зовсім не фарбуються основними барвниками. Базальна мембрана нефротелію слабо фуксифільна і ШІК-позитивна, місцями не визначається, просвіти канальців

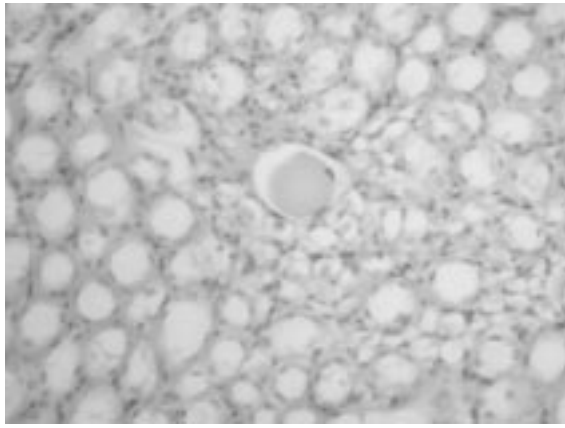


Рис. 4. Мозкова речовина нирок. Просвіти збиральних трубочок розширені, у частині вміщуються гіалінові циліндри. Група 7 (Ф). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 400

нерівномірно виражені, у частині каналців не визначаються. У просвітах деяких каналців і збірних трубочок зустрічаються еозинофільні гіалінові циліндри (рис. 4).

У селезінці при лікуванні амоксициклавом і при використанні комбінації амоксициклав + цефепім, як і в інфікованій групі, зберігаються ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії і плазматизації червоної пульпи та лімфоїдних фолікулів, периферична зона яких повністю складається з плазмобластів і плазмоцитів, виразність гіперпластичних процесів трохи відрізняється від групи порівняння. Поряд із цим у периферичній зоні фолікулів і червоної пульпи відзначається збільшення вмісту лімфоцитів, крайова зона фолікулів чіткіше диференціюється із червоною пульпою.

Зберігається повнокрів'я судин червоної пульпи. Як і в селезінці, у лімфатичних вузлах спостерігаються явища гіперплазії, макрофагально-плазмобластної трансформації фолікулів і мозкової речовини; разом з тим збільшується вміст лімфоцитів у лімфатичних фолікулах, а у синусах відзначається зниження проліферативних і десквамативних процесів. Дисциркуляторні розлади зберігаються.

При лікуванні мишей фромідом та його комбінаціями з амоксициклавом та цефепімом при мікроскопії селезінки переважають фолікули великого і середнього розміру з добре вираженими світлим центрами, а периферична зона складається переважно з плазмобластів і плазмоцитів. У червоній пульпі відзначається гіперплазія, плазматизація та макро-

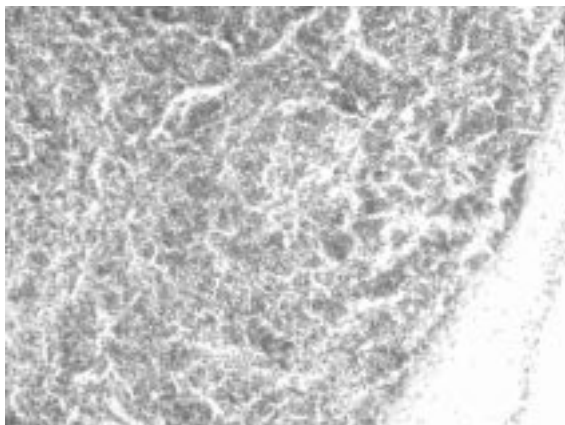


Рис. 5. Гіперплазія лімфатичного фолікула лімфатичного вузла з плазмобластно-макрофагальною трансформацією зародкового центру та мозкової речовини. Повнокрів'я судин. Група 9 (Ф+Цф). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200

фагальна реакція. Центральні артерії фолікулів повнокровні з проліферацією та осередковою десквамацією ендотелію, базальна мембрана якого слабо ШІК-позитивна, стінки судин помірно фуксинофільні, строма слабо фуксинофільна.

Мікроскопічне дослідження лімфатичних вузлів при даному лікуванні виявляє повнокрів'я кровеносних капілярів, набряк слабо фуксинофільної строми. Відзначається лімфоїдна гіперплазія фолікулів, у світлих центрах яких і у мозковому шарі переважають плазмобласти і плазматичні клітини, багатоядерні макрофаги, зустрічаються нечисленні лімфоцити. Відзначається виражена проліферація і десквамація клітин синусів (рис. 5). Таким чином, дослідження тканин мишей з груп, які отримували лікування тільки антимікробними препаратами, виявило, що при такій монотерапії було зниження активності запального процесу, але окремі осередки запалення все ще залишалися.

Таким чином морфологічно зміни у внутрішніх органах при лікуванні тільки антибактеріальними препаратами характеризуються лише відокремленням проміжного запалення в серці, печінці, нирках до осередкового характеру, зниження частоти ускладнення септичного процесу гострим гломерулонефритом у 2 рази в порівнянні з інфікованою групою, відсутністю деструктивно-проліферативних процесів в судинному руслі, зменшення виразності дистрофічних та дегенеративних змін строми і паренхіми. Але в селезінці та лімфатичних вузлах залишалися морфологічні ознаки антигенної стимуляції у вигляді гіперплазії та плазмобластно-макрофагальної трансформації лімфоїдної тканини, що свідчило про продовження запального процесу.

При комбінованому лікуванні тварин антибактеріальними та імуномодельючими препаратами в мікроскопічній картині серця виявляються значні зміни порівняно з групами контролю та групами, що отримували антибактеріальні препарати, за винятком

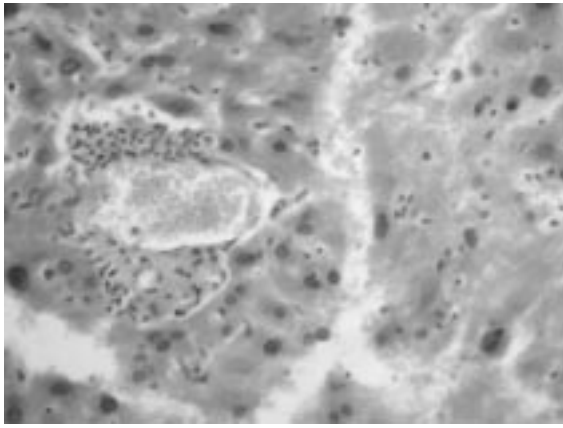


Рис. 6. Паренхіматозна дистрофія гепатоцитів. Повнокрів'я судин. Різде зменшення розповсюдженості та кількості клітинних елементів запального інфільтрату портального тракту. Група 5 (Ам+Цф+По). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 400

комбінацій цефепім + ципрофлоксацин + тималін або поліоксидоній. У міокардіоцитах цитоплазма помірно еозинофільна, ядра добре сприймають основні барвники, відсутні деструктивні зміни, а дистрофічні проявляються втратою глікогену в частині клітин, що визначається при ШК-реакції. Значно зменшується набряк помірно фуксинофільної строми міокарда, запальні зміни або не виявляються, або спостерігаються у вигляді дрібноосередкових периваскулярних лімфоїдноклітинних інфільтратів. Судини помірно повнокровні, осередкові периваскулярні крововиливи зустрічаються рідко. Базальна мембрана судин помірно ШК-позитивна і фуксинофільна. Епікард із трохи набряклою помірно фуксинофільною стромою без запальних змін. Клапанний і

пристінковий ендокард з помірно фуксинофільною дещо набряклою стромою без деструктивних і запальних змін.

У печінці при комбінованій терапії спостерігається помірне повнокрів'я центральних вен часточок без поширення на прилягаючі міжбалкові капіляри. У стінках синусоїдів проліферація купферовських клітин або не відзначається, або носить обмежений характер. Перисинусоїдальні простори трохи розширені. У слабко еозинофільній цитоплазмі гепатоцитів переважно центрів часточок виявляються при ШК-реакції грудки глікогену, на периферії часточок зберігаються ознаки паренхіматозної білкової та вуглеводної дистрофії. Строма портальних трактів трохи набрякла, розволокнена, запальної інфільтрації

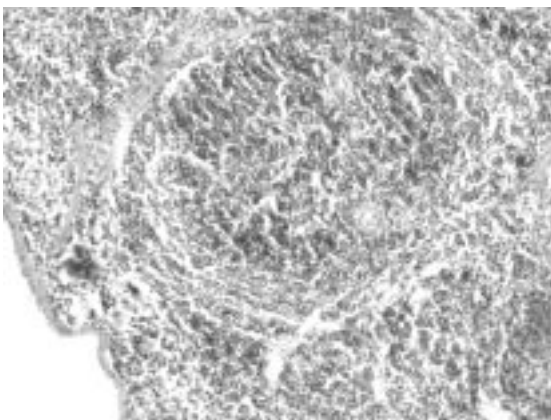


Рис. 7. Зменшення розмірів лімфоїдних фолікулів селезінки з відновленням їхньої структури. Зниження вмісту плазмобластів, плазмоцитів і макрофагів, підвищення кількості лімфоцитів. Група 5. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200

або не виявляється, або вона має дрібноосередковий характер, в інфільтратах переважають лімфоцити, гістіоцити, а також одиничні макрофаги і нейтрофіли (рис. 6). Стінки судин фуксинофільні без деструктивно-проліферативних змін, базальна мембрана ендотелію помірно ШК-позитивна і фуксинофільна.

У нирках, як у серці і печінці, значно зменшується виразність запального інтерстиціального процесу, який або обмежений, або носить дрібноосередковий характер, або відсутній. Судини нирок помірно повнокровні з поодинокими осередковими екстравазатами. Деструкції судинної стінки і проліферації її клітинних елементів не спостерігається. Ниркові клубочки з добре вираженим просвітом капсули без ознак проліферації клітинних елементів, капілярні петлі помірно повнокровні зі слабко ШК-позитивною базальною мембраною. Нефротеліоцити зі слабко еозинофільною і фуксинофільною цитоплазмою, ядра помірно фарбуються основними барвниками, базальна мембрана ШК-позитивна. Епітелій проксимальних каналців трохи набряклий, місцями з еозинофільними включеннями, просвіти каналців виражені нерівномірно.

При мікроскопічному дослідженні селезінки фолікули переважно середнього розміру з диференціюванням періартеріальної зони, світлого центра розмноження, мантийною і крайовою зоною. Біла пульпа чітко відділяється від червоної; в останній відзначається зменшення виразності гіперплазії та плазмобластно-макрофагальної трансформації. У порівнянні з попередніми групами серед клітинних елементів селезінки зменшується вміст плазмобластів, плазмоцитів і макрофагів (рис. 7). Строма органа слабко фуксинофільна, судини селезінки помірно повнокровні, стінка помірно фуксинофільна, ендотеліоцити з ядром витягнутої форми, зі слабко еозинофільною цитоплазмою, базальна мембрана їх помірно ШК-позитивна.

При мікроскопічному дослідженні лімфатичних вузлів фолікули

коркового шару переважно середніх розмірів, у них чітко диференціюються світлі центри, що складаються з лімфоцитів, лімфобластів і макрофагів. У мозковій речовині на відміну від попередніх груп переважають лімфоцити, менше плазматичних клітин і макрофагів, проліферація клітин синусів виражена в меншому ступені. Зберігається повнокрів'я кровоносних капілярів і незначний набряк помірно фуксинофільної строми.

Таким чином, при використанні комбінованої терапії, а саме

комбінацій амоксиклав + цефепім + тималін або амоксиклав + цефепім + поліоксидоній для лікування генералізованої ентерокової інфекції в органах імунної системи спостерігаються ознаки нормалізації морфофункціонального стану.

ВИСНОВКИ

1. Патогенетично обгрунтовано застосування комбінації антибактеріальних і імунокоригуючих препаратів (амоксиклав + цефепім + поліоксидоній та амоксиклав + цефепім + тималін) для терапії генералізованої ентероко-

кової інфекції з метою підвищення ефективності лікування.

2. Комбіноване застосування даних препаратів ліквідує прояви септичного процесу і попереджає розвиток його ускладнень, морфологічна картина в паренхіматозних органах характеризувалася значним зниженням ступеня виразності запальних і деструктивно-некротичних процесів у стромі, судинах і паренхіматозних структурах серця, печінки та нирок, зменшенням виразності дистрофічних і дисциркуляторних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеева Л.В., Поліщук О.І., Макушенко О.С., Каніболоцька М.Б. // *Укр. хіміотер. журн.* — 2001. — №3 (11). — С. 37-40.
2. Белобородов В.Б. // *Сердце.* — 2000. — Т. 2, №5. — С. 242-247.
3. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. *Инфекционный эндокардит.* — М.: СТАР'Ко, 1997. — 93 с.
4. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Высш. шк., 1990. — 154 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
6. Лили Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Пер. с англ.* — М.: Патогистология, 1969. — 348 с.
7. Павел Лиссецки, Ежи Микиуцки, Артур Сулик. // *Лабораторная диагностика.* — 2003. — №3 (33). — С. 23-35.
8. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1998. — №43 (9). — С. 9-18.
9. Седов В.И. *Энтерококки и энтерококковая инфекция.* — Запорожье: РИП "Видавець", 1998. — 334 с.
10. Тюрин В.П. // *Сердце.* — 2000. — Т. 2, №5. — С. 226-230.
11. Edmond M.B. *Multidrug-resistant enterococci and the threat of Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus.* In: Wenzel R.P., editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections.* — 3rd Ed. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. — P. 339-355.
12. *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and opher scientific purposes.* — Strasbourg. *Counsil Treatu Series*, 1987. — №123. — 52 p.
13. Haas W., Gilmore M.S. // *Med. Microbiol. Immunol.* — 1999. — Vol. 187. — P. 183-190.
14. Hricak V.Jr., Kovacic J., Marx P. et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 30. — P. 540-541.

Адреса для листування: 61051, м. Харків,
вул. Клочківська, 337 А. Тел. (057) 337-75-52.
Харківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ “АМОСЕПТ” У ПРОФІЛАКТИЦІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, В.Г.Палій, Н.М.Шевчук, Д.В.Палій

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: госпітальні інфекції; профілактика; антисептики; амосепт

З метою поповнення арсеналу антисептичних засобів для боротьби з госпітальними інфекціями розроблено рецептуру, технологію виготовлення, методи застосування плівкоутворюючого адгезивного препарату “Амосепт” на основі вітчизняного антисептика декаметоксину. Результати експериментальних досліджень показали переваги розробленого препарату “Амосепт” по спектру антимікробної активності та знезаражуючої дії у порівнянні з плівкоутворюючим антисептичним засобом церигелем, що у якості основної діючої речовини містить цетилпіридинію хлорид. На тваринах доведено відсутність у амосепту подразнюючого впливу на шкіру та наявність десенсibiliзуючих властивостей. Широкомасштабними клінічними спостереженнями доведено високу ефективність амосепту у якості засобу профілактики нагноєнь мікротравм. Спостереженнями за перебігом післяопераційного періоду 182 хворих та результатами бактеріологічних обстежень доведено профілактичну ефективність амосепту як антисептичного засобу для знезаражування шкіри рук медичного персоналу в процесі хірургічних втручань.

Актуальність проблеми внутрішньолікарняних інфекцій обумовлена щорічним зростанням захворюваності і важкими соціально-економічними втратами. Як не парадоксально, але прогрес у галузі медицини тільки загострює цю проблему. Розширення обсягу і складності оперативних втручань, використання складної апаратури і сучасних інструментальних методів діагностики, ендопротезування збільшили кількість резервуарів і шляхів розповсюдження нозокоміальних інфекцій.

У стаціонарах різного профілю показник захворюваності на госпітальні інфекції коливається у межах від 5 до 15%, а у відділеннях інтенсивної терапії у пацієнтів, підключених до систем життєзабезпечення, сягає 30% і більше [4]. Вирішення проблеми ускладнене селективним впливом умов лікарняного середовища в напрямку формування полірезистентних

до антимікробних засобів госпітальних популяцій збудників.

Арсенал антисептичних засобів, наявних у розпорядженні лікувальних закладів в умовах, що склались, не відповідає вимогам сьогодення. До “Національного переліку основних життєво необхідних лікарських засобів та виробів медичного призначення” у групу антисептичних засобів внесено препарати йоду та борної кислоти, перекис водню, етанол, діамантовий зелений. Фактично цей перелік перекочував у сьогодення з позаминулого століття.

Міжлікарняні аптеки потреби лікувальних закладів у антисептиках намагаються задовольнити шляхом виготовлення розчину фурациліну. Проте, у природі майже не збереглося чутливих до нього бактерій, а певні їх види навіть використовують фурацилін у якості поживної сировини. Тому розчин цього препарату не-

рідко стає резервуаром збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Багаточисельними повідомленнями про контамінацію грамнегативною флорою скомпрометовано бездоганну до недавнього часу репутацію розчинів біглюконату хлоргексидину [3, 8]. Викладена вище ситуація спонукає до пошуку та створення нових засобів профілактики госпітальних інфекцій на основі високо-ефективних антимікробних сполук.

Нами розроблено рецептуру, технологію виготовлення, методи аналізу якості та способи застосування оригінального плівкоутворюючого антимікробного з комерційною назвою “Амосепт” засобу, основною діючою речовиною якого є вітчизняний антисептик “Декаметоксин” [6]. Декаметоксин відомий широким спектром бактерицидної, фунгіцидної, віруліцидної дії, здатністю підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, наявністю десенсибилізуючих і протизапальних властивостей [1, 5].

Наказом від 12.03.1993 р. №40 МОЗ України амосепт дозволено

застосовувати для знезараження шкіри медичного персоналу, працівників харчової промисловості, побутового обслуговування; для попередження нагноєння мікротравм шкіри різних ділянок, у тому числі після укусів комах. Препарат застосовують для лікування інфекційних уражень шкіри (стафілодермії, стрептодермії, бешхи, грибкових, кандидамікозних уражень шкіри). Амосепт рекомендовано використовувати для знезараження хірургічних матеріалів, обробки флаконів із стерильними розчинами та препаратами.

Метою роботи було всебічне експериментальне дослідження і обґрунтування результатами клінічних спостережень ефективності амосепту у профілактиці госпітальних інфекцій.

Матеріали та методи

Для виготовлення лікарської адгезивної плівкоутворюючої форми декаметоксину під назвою “Амосепт” використовували субстанцію цього антисептика, виготовлену на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії Національної академії наук України згідно з реєстраційним посвідченням №П10.02/05401 МОЗ України від 09.10.2002 р.

В якості плівкоутворюючого полімеру використовували полівінілбутираль марки ПШ — 1 (ДГСТ 9439-85). Полімер являє собою білий порошок, що розчиняється в етиловому спирті, хлороформі, не розчинний у воді. Адгезивну композицію готували, використовуючи в якості розчинника 95% медичний етиловий спирт (ДГСТ 5962-67).

Технологія виготовлення антисептичного препарату “Амосепт” була наступною. У скляну посудину наливали 1000,0 г етанолу. Потім додавали наважку декаметоксину (5,0 г), змішували до видимого розчинення препарату. До розчину декаметоксину (ДКМ) додавали 30,0 г полівінілбутиралу ПШ — 1. При постійному змішуванні посудину укупували притертим корком і для пришвидшеного розчинення полі-

меру ставили на 3-6 год у термостат при температурі 37°C. Виготовлений препарат являє собою гомогенну безбарвну липку рідину. В якості препарату порівняння використовували плівкоутворюючий препарат “Церигель”, який містить полівінілбутираль N-цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) і відповідав МРТУ 42-3986-71.

Ретельно вимите і висушене дзеркально поліроване скло, яке було обмежене по краю дерев'яною рамкою, ставили рівно в термостаті. На поверхню скла виливали наважки амосепту або церигелю. Випаровування розчинника проводили в термостаті з температурою $42 \pm 50^\circ\text{C}$. Висушену плівку знімали зі скла і використовували для досліджень. Антимікробний спектр бактеріцидної і бактеріостатичної дії ДКМ, N-цетилпіридинію хлориду вивчали за загальноживаною методикою послідовних серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Стерилізуючу дію амосепту, церигелю досліджували методом батистових тест-об'єктів [2]. Референтні тест-штами для вивчення антимікробної дії ДКМ, N-цетилпіридинію хлориду використовували з урахуванням природної чутливості мікроорганізмів. Бактеріцидну дію полімерних плівок після випаровування розчинника досліджували, наносячи плівку амосепту, церигелю на поверхню м'ясо-пептонного агару (МПА), засіяного суспензією тест-мікроорганізмів. Механічну міцність плівок досліджували за допомогою розривної машини РМ-30-1.

Дослідження фармакологічної дії амосепту мають важливе значення для з'ясування можливих токсичних реакцій, оскільки побічні явища можуть часто бути проявом фармакологічних ефектів. У дослідях були використані білі щури (60 шт.), гвінейські свинки (90 шт.). Місцеву дію амосепту визначали за загальноживаною методикою, згідно з якою лікарські антисептичні препарати для зовнішнього застосування (шкіра) необхідно вивчити з метою їх подразнюючої дії, загального впливу на макроорга-

нізм. У тварин вистригали шерсть на бокових поверхнях спини. На вистрижені ділянки шкіри на наступний день наносили амосепт (дослід). З іншого боку, на шкіру наносили 3% розчин полівінілбутиралу (контроль). Потім вели спостереження за місцевими змінами, загальною реакцією тварин. У випадках відсутності змін на шкірі після одноразового нанесення амосепту і полівінілбутиралу препарати наносили три рази щоденно протягом 30 діб — терміну, який можна пропонувати в майбутньому для клінічного застосування препарату. Оцінку дії амосепту на шкіру тварин проводили на підставі спостереження за загальною реакцією тварин, змін на ділянках шкіри, даних гістологічного дослідження шкіри, підшкірної клітковини, серця, печінки, нирок.

Нами запозичена у Х.Х.Планельса, Е.І.Федорова [7] методика вивчення впливу амосепту на прояви активного анафілактичного шоку у гвінейських морських свинок. Тваринам проводили сенсibiliзацію підшкірним введенням у ділянці живота 0,5 мл стерильної сироватки коней однієї серії. На 30 день після сенсibiliзації тваринам вводили роздільну дозу сироватки коней (0,5 мл); відзначали час появи перших ознак анафілактичного шоку і фіксували терміни загибелі піддослідних і контрольних тварин. Одночасно з'ясовували ступінь впливу амосепту на фазу утворення комплексу антиген-антитіло. Декаметоксин у дозі 2 мг/кг вводили підшкірно один раз на добу протягом 4 діб перед введенням роздільної дози сироватки коней. Контрольним тваринам вводили підшкірно по такій же схемі і в такому ж об'ємі ізотонічний розчин хлориду натрію.

Визначення гострої токсичності амосепту проводили шляхом одноразового перорального введення препарату в різних дозах. Перед виконанням дослідів тварини перебували в віварії на карантині протягом 10 днів на звичайному режимі утримання. Після закінчення карантину твари-

Таблиця 1

Бактерицидна активність декаметоксину в порівнянні з активністю N-цетил-піридинію хлориду (мкг/мл)

Бактерії	Кількість штамів	ЦПХ	ДКМ	P
		МБцК M±m		
S.aureus ATCC 25923	1	7,8	1,8	
S.aureus	27	7,78±1,32	2,06±0,30	0,009
E.coli ATCC 25922	1	31,2	3,9	
S.typhimurium	1	250	15,6	
Bac.subtilis ATCC 6633	1	3,9	1,8	
P.aeruginosa ATCC 27853	1	1000	62,5	<0,01
K.pneumoniae	1	31,2	15,6	
P.vulgaris	13	117,5±26,92	35,75±5,94	0,001
Sh.flexneri	1	15,6	1,8	
Bac.anthracoïdes	1	1,8	0,45	
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1	0,9	0,9	

Результати та їх обговорення

Результати вивчення мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) ДКМ, ЦПХ показали суттєву перевагу ДКМ перед препаратом порівняння (табл. 1). Аналізуючи дані табл. 1 слід відмітити, що ДКМ діяв бактерицидно на досліджувані бактерії в концентраціях 0,45-62,5 мкг/мл. В аналогічних умовах експерименту ЦПХ проявляв бактерицидну активність по відношенню до цих бактерій в значно більших концентраціях (0,9-1000 мкг/мл). Потрібно відзначити, що бактерицидна активність ДКМ по відношенню до клінічних штамів стафілококів була статистично вірогідно вищою (2,06±0,30 мкг/мл) у порівнянні з ЦПХ (7,78±1,32 мкг/мл). Більш чутливими до ДКМ у порівнянні з ЦПХ виявились ешерихії, сальмонели мишиного тифу, сінна паличка, синьогнійна паличка, клебсієли пневмонії, палички вульгарного протей, шигели Флекснера, антракоїди. Отже, для досягнення стерилізуючого ефекту потрібні дози ДКМ, в декілька разів менші, ніж ЦПХ.

З метою наближення до умов практичного використання нами вивчені на батистових тест-об'єктах знезаражуючі властивості амосепту в порівнянні з такими у церигелю (табл. 2). Аналізуючи дані табл. 2 потрібно наголосити, що полівінілбутираль у водних розчинах швидко полімеризувався, тому досліді виконували з водно-спиртовими розчинами, які містили 16-24% етанолу, що давало можливість визначити у них здатність до стерилізуючої дії по відношенню до стафілококів, які знаходилися на батистових тестах. Одержані дані засвідчили високу стерилізуючу дію амосепту та церигелю (контроль). Доведено, що полівінілбутираль не проявляв знезаражуючої дії. Зменшення кількості етанолу до 24, 19, 16% подовжувало тривалість стерилізації тест-об'єктів до 60 хв для церигелю цей термін дорівнював 20 хв; амосепт знезаражував батистові тести при наявності 24% етанолу за 30 секунд.

нам вводили амосепт у шлунок у різних дозах за допомогою пристосованого металічного зонду. Спостереження за тваринами проводили протягом 30 діб.

Профілактичну ефективність амосепту в умовах практичного застосування вивчали на базі хірургічного відділення Літинської ЦРБ, медико-санітарної частини №1 Московського автомобільного заводу ім. І.А.Ліхачова, санітарної частини №30 Головного управління охорони здоров'я Московської міської ради. Проведено 182 оперативних втручання, в процесі підготовки до яких члени операційної бригади знезаражували руки амосептом. Руки мили щітками з милом під проточною водою і витирали стерильною серветкою. На суху шкіру долоні наносили 3 мл амосепту і рівномірно розподіляли його на шкірі рук, охоплюючи нижню третину передпліччя. Пальці утримували розведеними і напівзігнутими до повного висихання препарату. Після цього вдягали стерильні гумові рукавички. З метою порівняння спостерігали перебіг післяопераційного періоду 151 хворого, оперованого хірургічними бригадами, члени яких знезаражували шкіру рук перед операцією

0,5% спиртовим розчином біглюконату хлоргексидину.

У 1353 пацієнтів амосептом обробляли подряпини, порізи, зсадини, задирки, невеликі колоті рани. Після промивання водою і висушування на поверхню ушкодження здорової шкіри в радіусі 1,5 см навколо ушкодження марлевым тампоном наносили амосепт. Оброблену поверхню залишали відкритою протягом 3-5 хвилин до повного висихання і утворення бактерицидної плівки. Обробку повторювали протягом дня 3-4 рази. У групі порівняння спостерігали 274 хворих з мікротравмами, яким профілактичну обробку ушкоджень проводили 5% настоянкою йоду.

Числові результати підлягали статистичній обробці за загальноприйнятими методами математичної варіаційної статистики STATISTICA V.5.5A (C) STATSOFT. При проведенні статистичних обчислень користувались медіаною — параметром варіаційного ряду, який відповідає одному з наших досліджень, так як кількість з більшим числом дорівнювала кількості досліджень з меншим числом. Далі визначали варіаційний ряд і медіану.

Таблиця 2

Характеристика стерилізуючої дії амосепту, церигелю на батистових тест-об'єктах, інфікованих стафілококом

Етанолу у контролі (%)	Контроль		Церигель (контроль)	Амосепт
	етанол	полівінілбутираль		
	швидкість стерилізації батистових тестів			
16	60 хв	60 хв	60 хв	60 с
19	60 хв	60 хв	2 хв	30 с
24	60 хв	60 хв	60 с	30 с

Таблиця 3

Бактерицидна дія на м'ясо-пептонний агар полімерних плівок церигелю, амосепту по відношенню до стафілокока

Експозиція дії плівок препаратів на стафілокок, хв	3% полівінілбутираль (контроль)	Дослід	
		церигель	амосепт
15	*	*	*
30	*	*	x
60	*	x	x
120	*	x	x

Примітка: * — ріст стафілокока; x — відсутність росту бактерій

Результати вивчення бактерицидної дії полімерних плівок по відношенню до стафілококу наведено в табл. 3. З даних табл. 3 видно, що плівки 3% полівінілбутиралу не затримували ріст стафілококів після перебування на МПА протягом двох годин. Церигель викликав загибель стафілококів на МПА через 60 хв експозиції контакту та після наступно-

го терміну дослідження (120 хв). Плівки амосепту проявляли бактерицидну активність по відношенню до стафілококів через 15 хв, що засвідчило їх переваги у знезаражуючій дії.

Найбільш показовими виявились результати дослідів по знезараженню ділянок здорової шкіри полімерними лікарськими препаратами церигель і амосепт (табл. 4).

Таблиця 4

Ефективність знезараження ділянок здорової шкіри у волонтерів антисептичними лікарськими препаратами

Інтервали між бактеріологічними дослідженнями, год	0,5% розчин декаметоксину в 95° етанолі (контроль)	Церигель	Амосепт
0,25	*	*	*
1	0,7	*	*
2	3,2	*	*
3	5,7	0,4	*
4	8,3	0,8	*
6	12,4	4,6	*
8	12,3	11,2	*
10	12,9	12,3	*

Примітка: * — стерильно

Аналіз даних табл. 4 показав, що знезараженою здорова шкіра волонтерів зберігалась протягом години після обробки 0,5% спиртовим розчином декаметоксину. У наступні дев'ять годин виявляли різну кількість колонієутворюючих одиниць/см (КУО) на ділянках здорової шкіри (0,7-12,9 КУО/см). Одержані дані свідчать, що для підтримання стерильними ділянок здорової шкіри після одноразової обробки спиртовим розчином ДКМ необхідно цю процедуру повторювати щогодини. Знезараження аналогічних ділянок шкіри церигелем забезпечувало її стерильність протягом двох годин. У наступні сім годин після знезараження церигелем виявлено ріст різних бактерій в кількостях 0,4-12,3 КУО/см. Виконання одноразового знезараження аналогічних ділянок здорової шкіри амосептом забезпечувало їх стерильність протягом усього періоду спостереження (10 годин).

Тривалість збереження ділянок шкіри покритих плівкоутворюючим антимікробним препаратом амосептом, залежить від фізичних, механічних властивостей утвореної плівки. Недостатня міцність плівки може утворювати в ній тріщини, через які глибока аутофлора шкіри разом з виділеннями потових, сальних залоз проникне на її поверхню, що збільшить ймовірність інфікування пошкоджених ділянок. Виходячи з цього, було проведено визначення міцності плівок амосепту на розрив (табл. 5). Як видно з табл. 5, міцність плівок амосепту переважала міцність плівок полівінілбутиралу ($88,98 \pm 2,78$ кг/см²) і становила $102,30 \pm 3,78$ кг/см². Міцність плівок амосепту статистично вірогідно ($p < 0,02$) була більшою у порівнянні з контрольною плівкою полівінілбутиралу.

Вивчення токсичності амосепту при одноразовому введенні різних доз визначали на тваринах за даними спостережень за загальною реакцією тварин, показниками гістологічного дослідження шкіри, підшкірної клітковини, серця, печінки, нирок. Результати вивчення гострої токсичності після

Таблиця 5
**Характеристика міцності плівок амосепту
в порівнянні з полівінілбутиралем**

Плівка	Міцність		Показник вірогідності (P)
	кг/см ²	%	
Полівінілбутиралева плівка (контроль)	88,98±2,78	100	-
Плівка амосепту (дослід)	102,30±3,78	116	<0,02

Таблиця 6
**Гостра токсичність амосепту при введенні
в шлунок тваринам (мг/кг)**

Вид тварин	Кількість тварин	ДМТ	DL ₅₀	DL ₁₀₀
Білі щури	60	210	437	629
Гвінейські свинки	60	200	420	600

введення амосепту в шлунок тваринам ілюструє табл. 6.

Максимально переносима доза (ДМТ) препарату, введеного в шлунок білих щурів, гвінейських свинків знаходилась в межах 200-210 мг/кг; DL₅₀ — 420-437 мг/кг; DL₁₀₀ — 600-629 мг/кг.

Нанесення амосепту на поверхню шкіри не викликало проявів подразнення. Гістологічне дослідження кусочків шкіри, підшкірної клітковини, серця, печінки, нирок показало відсутність змін у тканинах, органах контрольних і піддослідних тварин. Встановлено, що амосепт можна характеризувати як малотоксичний лікарський антимікробний засіб.

Вивчення в умовах експерименту впливу декаметоксину на розвиток анафілактичного шоку у гвінейських свинків показало, що цей стан контрольних і піддослідних тварин характеризували різний ступінь його важкості та тривалість перебігу. Яскраво виражена картина анафілактичного шоку була у більшості контрольних тварин, яка проявлялась через 45-50 секунд після введення роздільної дози сироватки коней. У піддослідних тварин перші ознаки анафілактичного шоку проявлялись значно пізніше (103 с). Шок перебігав у піддослідних тварин менш інтенсивно в порівнянні з контролем (р_{дкм}>0,05). Доведено, що дека-

метоксин у складі амосепту виявляє протиалергійну дію.

Результати клінічних спостережень підтвердили доведену експериментально високу профілактичну ефективність амосепту. В групі хірургічних хворих, втручання яким проводили з обробкою рук медперсоналу амосептом, нагноєння в зоні операційної рани спостерігали у 2 (1,1%) хворих, оперованих з приводу гострого гангренозно-перфоративного апендициту, місцевого перитоніту. У контрольній групі у 5 (3%) хворих спостерігали формування лігатурних норниць, утворення запальних інфільтратів в області операційної рани, нагноєння рани.

Із змивів з шкіри рук медперсоналу (289 проб) через 10 хв після обробки амосептом бактерії були виділені в 13 (5%) випадках. Після виконання операції протягом 2-4 годин висіви були позитивними в 43 (15%) випадків. У контрольній групі одразу після обробки хлоргексидином мікроорганізми виявлені у 44 (18%) змивах, а після виконання операції протягом 2-4 годин — у 81 (32%) випадку.

Таким чином, застосування амосепту для знезараження шкіри рук хірургічного медперсоналу виявило значно вищу профілактичну ефективність, ніж метод, обраний для порівняння. Профілактична обробка мікротравм амо-

септом дозволила статистично достовірно (р<0,05) зменшити кількість гнійно-запальних ускладнень до 1,18% у порівнянні з контрольною групою (3,27%).

Узагальнюючи викладені вище результати експериментальних досліджень і клінічних спостережень протиінфекційної профілактичної ефективності плівкоутворюючого препарату "Амосепт", слід зробити висновок про велику потребу його застосування з метою профілактики госпітальних інфекцій.

Резистентність мікроорганізмів до амосепту не зустрічається у природних умовах. Антибіотикорезистентні бактерії, віруси, гриби мають високу чутливість до амосепту. У лабораторних умовах резистентність мікроорганізмів формується повільно і не досягає високого рівня. Перехресна стійкість до антибіотиків, антисептиків різних груп, у тому числі четвертинного амонію відсутня у мікроорганізмів. Амосепт підвищує чутливість до антибіотиків резистентних до них варіантів бактерій, грибів. Механізм дії амосепту на мікроорганізми характеризується його впливом на клітинну стінку, цитоплазматичну мембрану, цитоплазму, який завершується руйнуванням мікробної клітини.

Механізм дії амосепту має наступний вигляд:

- адсорбція і проникнення в клітинну стінку;
- взаємодія з різними хімічними речовинами мікробної клітини: протеїдами з подальшою денатурацією, ліпідами, полісахаридами, нуклеїновими кислотами, в тому числі плазмідами з подальшою їх дезорганізацією;
- ефлюкс із клітини біологічно активних органічних речовин;
- руйнування клітинних білків, нуклеїнових кислот;
- розчинення клітинних перегородок.

Дослідження властивостей лікарського мікробоцидного препарату "Амосепт" показало, що він значно переважає знезаражуючу дію церигелю. Амосепт забезпечує високоефективне знезараження шкіри на місці його нанесення.

Змазування або інше нанесення амосепту на шкіру приводить до швидкого утворення мікробоцидної плівки, яка припиняє виділення і життєдіяльність глибокої мікрофлори шкіри. Мікробоцидна плівка амосепту є досить міцною, нерозчинною у воді, біологічних рідинах, добре переноситься шкірою рук, операційного поля. Плівка амосепту добре змивається

етиловим спиртом, в якому добре розчиняється. Компоненти, які входять до складу амосепту (етанол, декаметоксин, полівінілбутираль), дозволені до медичного застосування.

ВИСНОВКИ

1. Антисептичний плівкоутворюючий препарат "Амосепт" має високу знезаражуючу активність, широкий спектр бактерицидної дії,

низьку токсичність, десенсибілізуючі властивості, не викликає проявів подразнення шкіри та інших побічних впливів.

2. Широке застосування амосепту у лікарняних стаціонарах різного профілю дозволить ефективно боротись із лікарняною флорою і зменшити соціально-економічні витрати, що спричиняють госпітальні інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій* / Під ред. Г.К.Палія. — К.: Здоров'я, 1997. — 221 с.
2. *Вашков В.И. Антимикробные средства и методы дезинфекции при инфекционных заболеваниях.* — М.: Медицина, 1977. — 296 с.
3. *Ковальчук В.П., Горносталь О.І., Грабик І.М. //Biomedical and Biosocial Anthropol.* — 2006. — №6. — С. 77-79.
4. *Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И., Пономаренко А.Н. //Annals of Mechnikov Institute.* — 2006. — №4. — С. 34-36.
5. *Палій Г.К. //Укр. хіміотер. журн.* — 2004. — №1-2 (19). — С. 83-85.
6. *Пат. України 25394 МКІ А 61 К 31 / 14, А 61 Р 17 / 00. Мікробоцидний препарат для профілактичної обробки шкіри і лікування захворювань шкіри у людей "Амосепт" / Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, Т.О.Когет, І.Г.Палій, В.Г.Палій / №95062913; Заявл.: 20.06.1995. Опубл.: 15.08.2001. — 2001. — Бюл. №7. — 7 с.*
7. *Планельес Х.Х., Федоров Е.И. //Антибиотики.* — 1969. — №3. — С. 225-228.
8. *David Y.Veber, Rutala W.A., Sickbert-Bennet E.E. //Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2007. — Vol. 51, №12. — P. 4217-4224.

Адреса для листування: 21018, м. Вінниця,
вул. Пирогова, 56. Тел. (043) 235-15-58.
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ НАСЛІДКІВ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ДЕСТРУКТИВНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

*А.Я.Циганенко, М.М.Мішина, В.Б.Давиденко,
Ю.В.Пащенко, Н.В.Давиденко*

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: ізоляти; антибіотикочутливість; відеоторакоскопія; діти; деструктивна пневмонія

Зроблено аналіз етіологічних факторів, що викликають гострі деструкції легень у дітей на основі 202 випадків спостереження. Встановлена перевага грампозитивної кокової флори. Запропонована комплексна програма мікробіологічного моніторингу і раціональної антибактеріальної терапії з використанням внутрішньотканинного діадинамофорезу. Розглянуті питання застосування малоінвазивних відеоскопічних технологій при деструктивних пневмоніях. Показані переваги використання відеоторакоскопічної техніки перед традиційними хірургічними втручаннями, намічені перспективи розвитку відеоендоскопічних технологій у торакальній хірургії у дітей.

Гостра деструктивна пневмонія (ГДП) у дітей залишається серйозною і до кінця не вирішеною проблемою. У теперішній час досягнуті значні успіхи у розкритті етіопатогенезу, розвитку діагностики і лікування даного захворювання. Однак летальність, як і раніше, залишається високою і складає 0,7%-20% [11, 15]. Крім того, в умовах сучасних екологічних проблем часто необхідно лікувати дітей зі зниженою імунологічною резистентністю.

Однією з причин несприятливих наслідків лікування хворих є низька ефективність антибактеріальної терапії. Це пов'язано із незначною різницею між їх токсичною та ефективною дозою, а також побічними ефектами, в тому числі через індивідуальні алергічні реакції організму. Особливо слід відмітити, що при традиційному застосуванні антибіотиків, як правило, відсутня вибірковість дії у відношенні певних органів та тканин, що має назву "спрямова-

не транспортування" до ураженого органа [5, 6].

Сучасний розвиток ендоскопічної хірургії й розробка високотехнологічної ендоскопічної апаратури значною мірою поширили діапазон використання цього виду хірургічних технологій як у дорослих, так і у дітей [1, 8, 19].

Безперечною перевагою ендоскопічних операцій є їх малоінвазивність і максимальна стерильність, однак технічне виконання таких операцій значно складніше, ніж при використанні традиційної техніки [4, 7]. Вказані вище переваги відеоторакоскопічних операцій дозволили з успіхом використовувати їх у дітей.

Одним із показників для виконання відеоторакоскопічних операцій є тяжкі форми деструктивної пневмонії у дітей з розвитком емпієм плеври та абсцесів легень [14, 20]. Деструктивні пневмонії у дітей залишаються досить частою патологією, нерідко з тяжким перебігом і не піддаються традиційним консервативним ме-

тодам лікування. Тому метою даного дослідження було підвищення якості лікування ГДП у дітей шляхом застосування спрямованої антимікробної терапії.

Матеріали та методи

У торакальному відділенні ОДКЛ №1 м. Харкова за останні 5 років знаходилося 202 дітей з різними формами деструктивної пневмонії. Для мікробіологічного дослідження матеріал забирали з плевральної порожнини, бронхів та зіву згідно з вимогами взяття і доставки матеріалу до мікробіологічних лабораторій, запропонованих медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ [3]. Вилучення чистої бактеріальної культури і визначення антибіотикограми проводили загальноприйнятими у мікробіології методами [2, 12, 13, 16, 17, 18]. Ферментативну ідентифікацію проводили за допомогою ідентифікаційних наборів МІКРОЛА-ТЕСТ[®], призначених для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів, які дозволяють проводити ідентифікацію більшості клінічно важливих мікроорганізмів за корот-

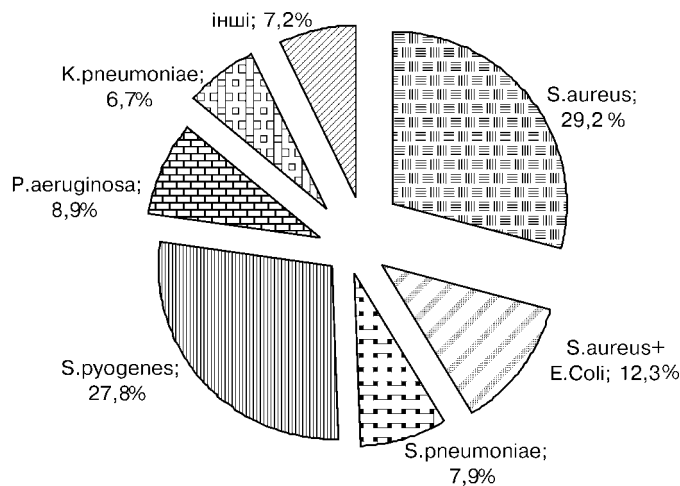


Рис. Етіологічний спектр збудників ГДП у дітей

кий термін. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера "Multiskan EX" (тип 355), що представляє собою фотометр зі змінними фільтрами і здатний проводити стандартні фотометричні вимірювання. Інтерпретацію, аналіз та оцінку результатів проводили за допомогою "ВАСТ — програми" АО "Аналитика" м. Москва та "Ідентифікаційної таблиці" для візуального контролю. Визначення антибіотикорезистентності вилучених культур проводилось за допомогою стандартних дисків та мікротестсистем "ТПК" [9]. Результати оброблені з використанням пакету статистичних програм за допомогою персонального комп'ютера та методів варіаційної статистики [10].

Традиційно такі діти отримували антибактеріальну терапію препаратами широкого спектра дії, дезінтоксикаційну та симптоматичну терапію. Використовували плевральні пункції та дренивання плевральної порожнини, пункції і дренивання абсцесів легень, однак у дітей з особливо тяжким торпідним перебігом діючого ефекту від терапії, що проводилась, не спостерігалось. Для цієї категорії хворих нами була розроблена особлива схема лікування, яка включала у себе бронхоскопічні санації, органний електрофорез антибіотиків і відеоторакоскопічні операції, спрямовані на санацію плевральної порожнини, розкривання і санацію абсцесів легень. Відеотора-

коскопічні втручання здійснювались за допомогою відеоендоскопічного комплексу фірми "Karl Storz".

Результати та їх обговорення

За період клінічних досліджень нами було вивчено зміни мікробного пейзажу, що викликає деструктивні пневмонії. В якості мікробних збудників у обстежених хворих були верифіковані різні види мікроорганізмів (рис.). Дані мікробіологічного дослідження свідчать про те, що одну з важливих ролі у розвитку деструктивного процесу в легенях відіграє кокова грампозитивна флора: *S. aureus*, який був вилучений у 29,2% випадків, *S. pyogenes* — 27,8%, *S. pneumoniae* — 7,9%, а *S. aureus* був вилучений сумісно з *E. coli* у 12,3% випадків. У цих дітей деструктивним процесом були уражені 2 і більше часток легень, а сам перебіг процесу — з найбільшою кількістю ускладнень. Також привертає увагу той факт, що серед збудників деструктивних процесів у легенях підвищилась питома вага і грамнегативної мікрофлори (*Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), що складала відповідно 8,9 і 6,7% випадків. Серед інших збудників ГДП зустрічалися патогенні гриби та деякі види патогенної і умовно патогенної флори — 7,2%.

При визначенні чутливості штамів мікроорганізмів, що були вилучені, до антибактеріальних препаратів встановлено, що більшість ізолятів були полірезистентними

до них (89,2%). Відмічалась варіабельна чутливість до антимікробних препаратів, що відносяться до глікопептидів, фузидинів, рифампіцинів і лінкозамідів. Визначення стійкості до антимікробних засобів клінічних штамів за допомогою мікропланшетів "ТПК" показало, що до ампіциліну, доксицикліну і гентаміцину більшість ізолятів були резистентними (88,7%), однак реєструвався процент штамів, чутливих до даних препаратів (11,3%). До цефалоспоринів і фторхінолонів відмічалась чутливість у 79,6% випадків, що відповідає даним, які були отримані при визначенні чутливості даних штамів методом дифузії у поживному середовищі за допомогою стандартних дисків (табл.).

Дослідження чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антимікробних препаратів виявило, що серед культур з'явилися штами, які володіють множинною резистентністю, що є наслідком широкого і не завжди раціонального застосування антибіотиків. Узагальнюючи результати з вивчення антибактеріальної активності антимікробних препаратів, що використовуються в клініках, відносно штамів бактерій, слід зазначити їх невисоку ефективність.

Беручи до уваги сучасний стан проблеми госпітальної інфекції, необхідно проводити лікування, яке відповідає новітнім вимогам медицини з використанням високоєфективних хімотерапевтичних препаратів широкого спектра антимікробної дії.

Проведення внутрішньотканинного діадинамфорезу антимікробних препаратів дозволяє у декілька разів підвищити концентрацію останніх у пошкодженій легені. Спрямоване транспортування є резервним шляхом введення лікарської речовини навіть при порушеннях мікроциркуляції, які завжди мають місце на тлі деструкції легеневої паренхіми та утруднюють доставку антибіотика до тканин.

Одним з найбільш вагомих факторів успіху лікування є санація ураженої легені і відповідної плевральної порожнини.

Таблиця

Антибіотикорезистентність етіологічних ізолятів при гострій деструктивній пневмонії у дітей методом мікропланшетів “ТПК”

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	4 (-)	16 (+)	-
B	8 (+)	8 (-)	16 (+)	8 (+)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	4 (+)	1 (-)	4 (+)	-
C	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	4 (-)	16 (+)	-
D	8 (+)	8 (-)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (-)	4 (+)	1 (-)	4 (+)	-
E	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	4 (-)	16 (+)	-
F	8 (+)	8 (+)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	8 (-)	4 (+)	1 (-)	4 (+)	-
G	32 (+)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	32 (-)	64 (-)	8 (-)	4 (-)	16 (+)	-
H	8 (+)	8 (-)	16 (-)	8 (-)	8 (-)	8 (+)	8 (+)	4 (+)	1 (-)	4 (+)	-
	амп	цфм	цфп	цфз	цфс	цфд	цфр	ген	цип	док	кр

Примітки:

1) 1. Ампіцилін (R); 2. Цефепім (S); 3. Цефоперазон (S); 4. Цефазолін (S); 5. Цефотаксим (SS); 6. Цефтазидим (S); 7. Цефтріаксон (S); 8. Гентаміцин (I); 9. Ципрофлоксацин (SS); 10. Доксициклін (R); 11. контроль;

2) концентрація антимікробних препаратів виражена у мкг/мл; S — чутливі штами; R — резистентні штами; I — помірно стійкі штами; SS — високо чутливі штами; (+) — наявність росту в чарунці; (-) — відсутність росту в чарунці.

Для цього виконувалися відеоторакоскопічні втручання. Після введення в наркоз дитина на операційному столі знаходилася на здоровому боці. Введення в плевральну порожнину вуглекислого газу здійснювалося в тих випадках, коли мав місце розлогий злипний процес, який не дозволяв мати достатній огляд плевральної порожнини. Тиск вуглекислого газу підтримували на рівні 10 мм рт.ст. в залежності від віку дитини, що не призводило до дислокації межистіння та виникнення порушень центральної гемодинаміки.

Троакари вводилися у плевральну порожнину через міжребер'я в залежності від характеру патологічного процесу і передбачуваного об'єму втручань. Після введення першого троакара з торакоскопом інші необхідні троакари вводилися під візуальним контролем. За допомогою електровідсмоктувача видаляли запальний екссудат, проводили ревізію плевральної порожнини. За допомогою маніпуляторів руйнували пухкі зрощення і санували відокремлені скупчення гною. Здійснювалось максимальне розмивання фібринозних відкладень та їх евакуація. Плевральна порожнина багаторазово санувалася озонованим фізіологічним розчином, який суттєво сприяв відторгнен-

ню фібринозних відкладень з плеври та їх видаленню.

При наявності абсцесів легень проводили їх розкриття, видалення некротичних тканин і резекцію даху абсцесу з поетапною коагуляцією ділянок, що кровоточать, санацією порожнини абсцесу і плевральної порожнини озонованим фізіологічним розчином з концентрацією озону 6 мг/л. Операції закінчувалися дренажуванням плевральної порожнини за Бюлау з наступним контролем за рівнем викиду рідини і повітря. Наявність бронхоплевральної комунікації більше 3-х діб слугувала показанням для проведення бронхоскопічної оклюзії бронху пошкодженої частки.

Досвід відеоторакоскопічних операцій, який ми маємо, показує, що діти задовільно переносять такі втручання. Відсутність широких торакальних розрізів сприяє швидкому відновленню функції легень, також відсутній больовий синдром. Відеоторакоскопічна санація плевральної порожнини абсцесів легень суттєво покращує загальний стан дітей, знижує рівень інтоксикації, покращується газообмін легень.

Таким чином, впровадження в клінічну практику розроблених методик мікробіологічного моніторингу раціональної антибактеріаль-

ної терапії з використанням внутрішньотканинного діадинамофореzu, а також малоінвазивних хірургічних технологій дозволяє оптимізувати результати лікування дітей з тяжкими деструктивними пневмоніями в активній фазі захворювання, що практично неможливо зробити при застосуванні традиційної хірургічної техніки. Це дозволило зменшити терміни перебування в стаціонарі до 10,32±0,82 ліжка/днів, а летальність склала 0,69%.

ВИСНОВКИ

1. Етіологічними чинниками ГДП у дітей у 64,9% випадків є кокова грампозитивна мікрофлора (*S.aureus* — 29,2%, *S.pyogenes* — 27,8%, *S.pneumoniae* — 7,9%).

2. Результати проведених досліджень показали, що більшість ізолятів володіли множинною антибіотикорезистентністю (89,2-97,8% випадків), що є наслідком широкого та не завжди раціонального застосування антибіотиків.

3. Розроблена комплексна програма мікробіологічного моніторингу раціональної антибактеріальної терапії з використанням внутрішньотканинного діадинамофореzu, а також малоінвазивних хірургічних технологій дозволяє оптимізувати результати лікування дітей з тяжкими деструктивними пневмоніями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук А.С., Лемехов В.Г. // *Вопросы онкол.* — 1999. — №46 (3). — С. 298-301.
2. Баснакьян И.А. *Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами.* — М.: Медицина, 1992. — 191 с.
3. Білько І.П. // *Сучасні інфекції.* — 2001. — №3. — С. 106-109.
4. Десятерик В.І., Єжеменський М.О. // *Шпитальна хірургія.* — 2001. — №2. — С. 114-116.
5. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. // *Матер. 2-го конгр. ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова.* — С.Пб., 1998. — С. 90-91.
6. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А. // *Хирургия.* — 2003. — №3. — С. 22-25.
7. Калабуха І.А., Сафонов В.Є. // *Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* — 2004. — №8 (3). — С. 13-17.
8. Калабуха І.А., Симонов С.С. // *Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* — 2004. — №8 (4). — С. 24-28.
9. Корнева Э.Г. // *Лабораторное дело.* — 1987. — №9. — С. 709-710.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
11. Мальований В.В., Рудик В.Д. // *Галицький лікарський вісник.* — 2002. — №3. — С. 199-200.
12. *Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях / Прилож. I к Приказу МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г.* — 123 с.
13. *Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков.* — МЗ СССР. — М., 1983. — 15 с.
14. Отс О.Н., Самохин А.Я. // *Проблемы туберкулеза.* — 2001. — №9. — С. 34-36.
15. Рокицкий М.Р. *Хирургические заболевания легких у детей.* — Л.: Медицина, 1988. — 286 с.
16. Рубинова Г.Е. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии.* — М.: Медицина, 1994. — 234 с.
17. Сидоренко С.В., Колупаева В.Е. *Антибиотикограмма: Диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов.* — М.: Арина, 1999. — 32 с.
18. Сидоренко С.В. // *Клиническая антибиотикотерапия.* — 1999. — №1 (1). — С. 32-35.
19. Loddenkemper R. // *Eur. Respir. J.* — 1998. — №11 (1). — P. 213-221.
20. Mathur P.N. // *Clin. Chest Med.* — 1995. — №16 (3). — P. 487-496.

Адреса для листування: 61051, м. Харків,
вул. Клочківська, 337 А. Тел. (057) 337-75-52.
Харківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ЛІПОСОМАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ В АНТИМІКРОБНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.М.Велика, Н.Ю.Шевельова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: ліпосоми; антибіотики; лікарська стійкість; антимікробна хіміотерапія

Широке розповсюдження антибіотикорезистентних штамів клінічно значимих патогенів є важливою проблемою сучасної антимікробної хіміотерапії. Одним з аспектів удосконалення антимікробної хіміотерапії є створення високих концентрацій препарату в інфекційному вогнищі, що сприяє швидкій і повній загибелі збудника. Сучасні фармацевтичні технології дозволяють підсилити векторні властивості і біодоступність препаратів. Аналіз літератури показав, що одним з найбільш успішних і перспективних модуляторів лікарських засобів є ліпосоми, які мають якісно нові можливості реалізації хіміотерапевтичної активності на клітинному рівні. В огляді представлені сучасні наукові дані про різні види і способи одержання ліпосомальних форм більш ніж 30 антимікробних препаратів з різними фізико-хімічними властивостями. Дані експерименту і медичної практики демонструють, що ліпосомальні технології інтегрують рішення декількох завдань: спрямованої доставки антимікробного агента у вогнище інфекції; зниження його побічної дії, а також імуностимулюючий, антитоксичний і багато інших позитивних біологічних ефектів ліпосом, пов'язаних з особливостями їхньої хімічної природи.

Проблема ефективності сучасної антимікробної хіміотерапії тісно пов'язана з широким розповсюдженням антибіотикостійких штамів клінічно значимих патогенів, що обумовлено оперативними механізмами формування у збудників множинної, насамперед позахромосомної резистентності, яка має як горизонтальний, так і вертикальний характер. Не останню роль у цьому процесі відіграють засновані на особливостях фармакодинаміки та фармакокінетики антимікробних препаратів факти їхнього нагромадження у вогнищі інфекції в недостатніх для загибелі збудника концентраціях, що призводить у цілому до виживання мікробної популяції. Усередині такої мікробної популяції в умовах макроорганізму і відбуваються швидкі генетичні, які мають адаптаційний характер, перебудови, що обумовлюють формування нового резистентного штаму.

Під час обговорення проблеми лікарської стійкості мікроорганізмів [17, 20] підкреслюється, що у зв'язку зі стабільністю генів резистентності в кон'югаційних елементах (плазмідах, транспозонах та ін.) запобігти резистентності легше, ніж з нею боротися. Це значить, з епідеміологічної точки зору, що високі концентрації антибіотиків, які в ідеалі швидко вбивають мікробну клітину, більш раціональні, оскільки "не залишають шансу" генно-транспортним механізмам реалізуватися. Таким чином, одним з аспектів удосконалення антимікробної хіміотерапії є створення умов швидкої і повної загибелі патогенів в інфекційному вогнищі.

В останні десятиліття в антимікробній хіміотерапії, як відзначено в [7, 16, 23], сформувався окремий науковий напрямок, пов'язаний з розглядом цього питання з фармацевтичних позицій. Важливим резервом підвищення ефективності антимікробних препаратів є посилення їх векторних властивостей і біодоступності в умовах *in vivo*. Таким чином, технологічний шлях удосконалення протиінфекційної хіміотерапії прямо пов'язаний із проблемою досягнення необхідної концентрації етіотропних препаратів безпосередньо у вогнищі ураження, що особливо важливо у випадках високого ступеня їхньої токсичності відносно окремих органів і систем організму.

Розглядаючи непросте завдання створення локально потрібної концентрації лікарських речовин, необхідно відзначити, що останні десятиліття продемонстрували різні можливості його вирішення. На теперішній день у фармації відомі способи спрямованої доставки фармакологічних субстанцій у клітини-мішені за допомогою різних носіїв. Вони одержали назву "drug delivery systems" або СТЛ (системи транспорту ліків). Це група носіїв лікарських речовин, що істотно модулюють їх фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості. Вона включає медичне обладнання з можливістю контрольованого дозування, а також фізичні, біологічні і хімічні системи, серед яких: магнітні носії, сорбенти, антитіла, ферменти, гормони, ДНК, полімери, ліпосоми та ін. [3, 4, 7, 10, 11, 23].

Таблиця

Ліпосомальні форми антимікробних препаратів

Препарати	Інфекції
Амфотерицин В, ністатин [6, 7, 12, 24, 26, 46, 47, 48, 49]	Грибкові інфекції: кандидоз, аспергілез, криптококоз, гістоплазмоз
Амфотерицин В, препарати сурми, арсену, примахін [7, 26, 46, 49]	Протозойні інфекції: трипаносомоз, лейшманіоз, малярія
Ацикловір, 3'-азидо-3'-діокситимідин, пентостам [7, 9, 29, 31, 34, 39, 40, 46]	Вірусні інфекції: герпес, грип
Пеніцилін, ампіцилін, цефалотин, цефотаксим, ципрофлоксацин, рифампіцин, рифампіцин з гентаміцином, гентаміцин, тоброміцин, канаміцин, стрептоміцин, дигідрострептоміцин, ізоніазид, еноксацин, амікацин, хлорамфенікол, поліміксин [4, 7, 19, 21, 22, 27, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 44, 45, 46, 47]	Бактеріальні інфекції: стафілококові, листеріоз, туберкульоз, проказа, трахома, бруцельоз, черевний тиф, синьогнійна інфекція

Аналіз літератури показав, одним з найбільш успішних і перспективних модулаторів лікарських засобів є ліпосоми, що володіють якісно новими можливостями реалізації хіміотерапевтичної активності на клітинному рівні. Використання ліпосомальних технологій в антимікробній терапії являє собою методичний підхід, що інтегрує вирішення декількох більш вузьких завдань, які стосуються її вдосконалення, про які вже згадувалося: направленої доставки антимікробного агента у вогнище інфекції; зниження побічної дії від його застосування, насамперед загальнотоксичної, алергійної тощо. Крім згаданих, позитивними властивостями, що мають безпосереднє відношення до характеру впливу на інфекційний процес, можуть бути названі імуностимулюючий, антитоксичний і багато інших біологічних ефектів ліпосом, пов'язаних з особливостями їхньої хімічної природи.

Належачи до емульсійних СТЛ, ліпосоми являють собою везикули, що утворюються в результаті взаємодії амфифільних ліпідів з дисперсійним середовищем. Як відомо, у структурі біологічних мембран ліпіди займають від 20 до 80%, а більша їхня частина представлена групою полярних ліпідів. Таким чином, спорідненість до природних клітинних мембран становить принципово важливу особливість цієї групи СТЛ [28, 33, 41].

Відмінності фосфоліпідного складу біологічних мембран, що належать еукаріотам і прокариотам, демонструють можливість диференційованого вибору відповідного фосфоліпиду для створення ліпосомальних засобів.

При вузьконаправленому розгляді об'єкта вибору з мікробіологічних позицій можливі два принципових підходи. Якщо ставиться задача створення антимікробного препарату для лікування інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника, то переважний вибір пов'язаний з особливостями фосфоліпідного складу ураженої тканини-мішені. При створенні препаратів проти мікроорганізмів, для яких нехарактерне внутрішньоклітинне розташування, вибір фосфоліпідів може визначатися специфікою фосфоліпідного складу їх власних мембранних структур.

Розглядаючи способи взаємодії ліпосом із клітиною-мішенню, варто підкреслити, що подібність ліпідних оболонок ліпосом з біомембранами принциповим образом є теоретичною основою їхнього контакту. У теперішній час відомі різні механізми взаємодії ліпосом з клітиною, основними з яких є ендцитоз, адсорбція, злиття ліпосомної мембрани з клітинною, проникнення ліпосоми через пори клітинної мембрани, контактний лізис та обмін ліпідами [6, 13, 42, 43].

Використання ліпосом як моделей біологічних мембран запро-

понував Bangham у 1964 році, а ідея використання ліпосом в якості контейнерів для транспорту ліків належить G.Gregoriadis [6], що поклато початок новому етапу розвитку науки про ліпосоми. Бурхливий розвиток ліпосомальних технологій кінця ХХ століття привів до введення в ліпосомологію понять: "гігантські" ліпосоми", монофазні везикули, стабілізовані пльуриламелярні, стелсові ліпосоми (стелс-ліпосоми, stealth liposomes) [7, 10, 18]. На сьогодні описана безліч методів одержання різних типів ліпосом, основними з яких є методи: озвучування, інжекції, екструзії, підлогування водних суспензій, диспергування плівок фосфоліпідів, видалення органічного розчинника, детергентів та ін. [4, 5, 8, 18].

Таким чином, відбулася еволюція наукових уявлень про те, що повинна представляти собою ліпосома, починаючи від простої ліпідної везикули до складного надмолекулярного комплексу з алгоритмічно працюючими компонентами на організменому, тканинному і клітинному рівнях. У цей час різні ліпосомальні системи одержали спеціальні, а у ряді випадків запатентовані назви, а саме "імуносоми", "віросоми", "фармакосоми", "дермасоми", "проліпосоми" [8, 18, 25].

У зв'язку з можливістю широких варіацій розмірів, складу поверхні, векторних властивостей ліпосом необхідно також виділити таку їхню важливу властивість як універсальність, що дозволяє використовувати ліпосоми як переносники широкого кола фармакологічно активних речовин з різними фізико-хімічними властивостями.

Ліпосомальні технології мають широкі можливості включення в ліпосоми різних хімічних структур. За даними [4, 7, 19, 21, 22, 27, 30, 32, 35-38, 44-47], у досліджах *in vitro* та *in vivo* досліджені фармакологічні і хіміотерапевтичні властивості, а також параметри інкапсулювання в ліпосоми більш ніж 30 антибіотиків різних класів як з амфифільними властивостями (рифампіцин, тет-

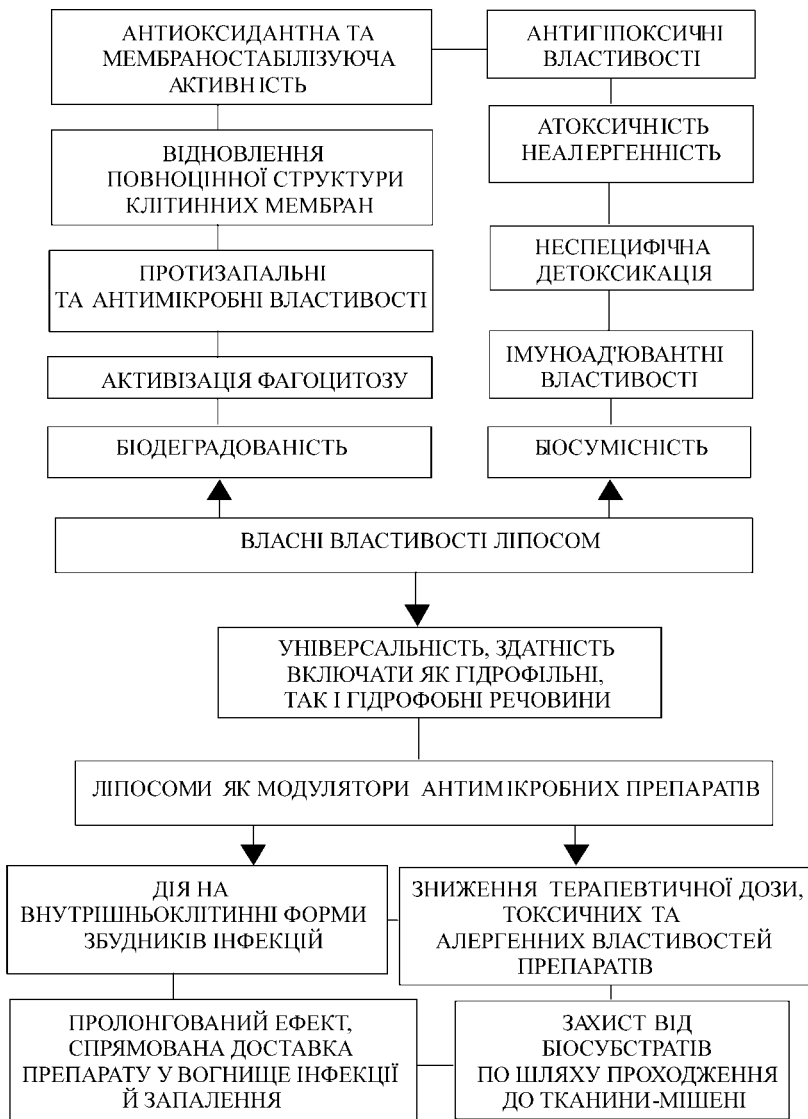


Рис. Можливості використання фармакологічних ефектів ліпосомальних препаратів в антиінфекційній терапії

рацикліни), так і ліпофільними (антрациклінові антибіотики, фузидин) і гідрофільними (аміноглікози, беталактами).

Показано, що виявлена на моделях експериментального бруцельозу морських свинок і туберкульозу мишей ефективність ліпосомального стрептоміцину перевищує в сотні разів активність традиційного препарату [21, 44].

Експериментальними дослідженнями показано збільшення ефективності рифампіцину, гентаміцину, канаміцину, амікацину у відношенні різних бактеріальних патогенів, у тому числі збудників туберкульозу.

Показана ефективність застосування ліпосомальних форм пре-

паратів при паразитарних і грибкових інфекціях: підвищення в сотні разів хіміотерапевтичного ефекту препаратів сурми і арсену в ліпосомах на моделі експериментального лейшманіозу, криптококозу, гістоплазмозу; ліпосомальної форми примахіну — при малярії [7, 26, 46, 49]. Ефективність ліпосом, що містять амфотерицин В, продемонстрована при експериментальних формах глибоких мікозів і вісцеральному лейшманіозі [10, 11, 14, 26].

Становлять інтерес відомості про високу активність ліпосомальної форми ністатину проти 120 видів дріжджових грибів, що відіграють значну роль в інфекційній патології людини як збудники си-

стемних і дисемінованих мікозів [26]. Таким чином, накопичено значний експериментальний і клінічний матеріал, який наочно свідчить про ефективність антимікробних засобів у ліпосомальній формі проти патогенних найпростіших, грибів, вірусів і бактерій (табл.).

Розгляд результатів специфічного лікувального ефекту антимікробних препаратів у системі “патоген-антибіотик-макроорганізм” приводить до розуміння того факту, що він перебуває в прямому зв’язку зі станом імунної системи. Приклади створення ліпосомальних антимікробних препаратів на практиці показують ефективність інтеграції двох взаємодоповнюючих методичних підходів до лікування інфекцій: спрямованої дії препарату на патогенний мікроорганізм і позитивний вплив на різні аспекти патогенезу інфекційного захворювання [15].

Зараз стає все більш очевидним, що ефективність сучасної антибіотикотерапії обумовлена не тільки чутливістю збудників до антибіотиків, фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями цих препаратів, але також їхньою здатністю до модифікації захисних механізмів макроорганізму і характером його реакції на проникнення патогену [3, 7, 11]. З цієї точки зору становить інтерес інформація про імуностимулюючу властивість “порожніх” ліпосом та їхню здатність стимулювати фагоцитоз [1, 2, 13].

При розгляді перспективності застосування ліпосом у протиінфекційній терапії не можна не враховувати й інші види їх різнобічної біологічної активності: антиоксидантну, протизапальну, антитоксичну, антигіпоксичну та ін. (рис.).

Все це дає підставу, за оцінками фахівців у цій області, для виділення ліпосомотерапії як цілісного наукового напрямку, предметом якого є більш широке детальне дослідження самих ліпосом і тонких механізмів їхньої взаємодії з хімічними і біологічними структурами.

Безумовно, що існуючі розробки антимікробних ліпосомальних

препаратів не позбавлені недоліків, і в ряді випадків виникають проблеми побічних ефектів їхнього застосування, нівелювання яких є завданням удосконалення технології їх створення і застосування. Але, незважаючи на це, очевидні переваги антимікробних препаратів у ліпосомальній формі: низька токсичність, здатність накопичуватися у зонах ураження, висока специфічна активність і імуностимулюючий ефект, що до-

зволяє прогнозувати їх перспективне майбутнє в хіміотерапії.

Таким чином, кілька десятиліть минулого сторіччя є демонстрацією величезного потенціалу “ліпосомальної ідеї” від моделі мембран до “ідеального” носія лікарських препаратів, що гнучко модулює лікувальні властивості лікарської субстанції в умовах клітини і макроорганізму в цілому. При цьому стає очевидним той факт, що далеко не всі мож-

ливості ліпосом у цьому напрямку виявлені.

У прогнозуванні успішності хіміотерапії інфекцій практично всі перераховані ліпосомальні ефекти можуть і повинні бути враховані, і на цьому шляху інтегрального аналізу лікувального ефекту ліпосомальних форм препаратів, безумовно, відкриються нові аспекти їхньої взаємодії з різними структурними рівнями організації біологічних систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабай О.Н., Зубкова А.Ф., Краснопольский Ю.М. // *Стоматол.* — 2003. — №5. — С. 34-35.
2. Бабицкая С.В., Жукова М.В., Кисель М.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — №3. — С. 36-38.
3. Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. // *Здоров'я України.* — 2007. — №3. — С. 71.
4. Великая М.М. *Разработка состава и технологии комбинированной липосомальной формы рифампицина и гентамицина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.* — Х., 1991. — 23 с.
5. Гольбец И.И., Сенников Г.А., Орлова Г.Л. и др. // *Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию Харьк. предприятия по производству иммунобиол. и лекарственных препаратов “БИОЛЕК”.* — Х., 1998. — С. 12-35.
6. Грегориадис Г., Аллисон А. *Липосомы в биологических системах.* — М.: Медицина, 1983. — 383 с.
7. Григор'єва Г.С., Стефанов О.В. // *Фармакол. вісник.* — Січень-лютий 1998. — С. 15-19.
8. Дикий І.Л., Стрельников Л.С., Перцев І.М. // *Вісник фармації.* — 1993. — №1-2. — С. 75-80.
9. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Колыванова И.Л. и др. // *Цитокины и воспаление.* — 2003. — Т. 2, №4. — С. 44-47.
10. Каплун А.П., Швець В.И. // *Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 100-летию Харьк. предприятия по производству иммунобиол. и лекарственных препаратов “БИОЛЕК”.* — Х., 1998. — С. 143-157.
11. Кивман Г.Я., Гуляев А.Е., Губенко Л.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — №6. — С. 5.
12. Климко Н.Н., Веселов А.В. // *Клиническая микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* — 2003. — Т. 5, №4. — С. 342-353.
13. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. *Липосомы и их взаимодействие с клетками.* — М.: Наука, 1986. — 240 с.
14. Навашин П.С. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1998. — Т. 43, №8. — С. 3-6.
15. Навашин С.М. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1998. — Т. 43, №11. — С. 3-5.
16. Навашин С.М. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1997. — Т. 42, №5. — С. 3-9.
17. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1998. — Т. 43, №6. — С. 3-7.
18. Несытова Н.Ю., Палева Н.С., Ильина Т.В. // *Вестник АМН СССР.* — 1990. — №6. — С. 8-19.
19. Трошкина А.А., Салина Е.Г., Сорокоумова Г.М. и др. // *Прикладная биохимия и микробиол.* — 2007. — Т. 43, №1. — С. 47-52.
20. Alipour M., Halwani M., Omri A., Suntres Z.E. // *Int. J. Pharm.* — 2007. — Vol. 24. — P. 1648-1653.
21. Anderson M., Paradis C., Omri A. // *Drug Deliv.* — 2003. — №10. — P. 193-200.
22. Beaulac C., Sachetelli S., Lagace J. // *J. Liposome Res.* — 1999. — №9. — P. 301-312.
23. Bejjani R.A., Jeanny J.C., Bochot A., Behar-Cohen F. // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2003. — №26. — P. 981-985.
24. Bow E.J., Laverdiere M., Rotstein C. // *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — Toronto, Ontario, Canada., September 17-20, 2000. — Abstr. 702.

25. Brgles M., Jurasin D., Sikiric MD. et al. // *J. of Liposome Res.* — 2008. — Vol. 18. — P. 235-248.
26. Carrillo-Munoz A.J., Quindos C. Tur, Ruesga M.T. et al. // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* — 1999. — Vol. 44, №3. — P. 397-401.
27. Cordeiro C., Wiseman D.J., Lutwyche P. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — №44. — P. 533-539.
28. Demetzos C. // *J. of Liposome Res.* — 2008. — Vol. 18. — P. 159-173.
29. Gregoriadis G., McCormack B., Perrie Y., Saffie R. In: *Medical applications of liposomes.* — Elsevier, Oxford. — 1998. — P. 61-65.
30. Halwani M., Blomme Sh., Suntres Z.E. et al. // *Int. J. Pharm.* — 2008. — Vol. 15. — P. 1882-1884.
31. Ludewig B., Barchiesi F., Pericin M. et al. // *Vaccine.* — 2000. — Vol. 19. — P. 23-32.
32. Lutwyche P., Cordeiro C., Wiseman D.J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — №42. — P. 2511-2520.
33. Man D. // *J. of Liposome Res.* — 2008. — Vol. 18. — P. 225-234.
34. Merritt W.M., Lin Y.G., Spannuth W.A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, №5. — P. 359-372.
35. Mugabe C., Azghani A.O., Omri A. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — №55. — P. 269-271.
36. Mugabe C., Azghani A.O., Omri A. // *Int. J. Pharm.* — 2006. — Vol. 307. — P. 244-250.
37. Mugabe C., Halwani M., Azghani A.O. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 60, №4. — P. 760-769.
38. Omri A., Suntres Z.E., Shek P.N. // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 64. — P. 1407-1413.
39. Patil S.G., Gattani S.G., Gaud R.S. et al. // *The Pharma Review.* — 2005. — Vol. 18, №3. — P. 53-58.
40. Podol'skaya S.V., Naryshkina N.A., Sorokoumova G.M. et al. // *Bull. of Experim. Biol. and Medicine.* — 2005. — Vol. 139, №3. — P. 349-351.
41. Rejman J., Wagenaar A., Engberts J.B., Hoekstra D. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2004. — Vol. 1660. — P. 41-52.
42. Roscic-Mrkic B., Schwendener R.A., Odermatt B. et al. // *J. Virol.* — 2001. — Vol. 75. — P. 3343-3351.
43. Sachtelli S., Khalil H., Chen T. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1463. — P. 254-266.
44. Schiffelers R., Storm G., Bakker-Woudenberg I. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 48. — P. 333-344.
45. Schiffelers R.M., Storm G., Ten Kate M.T. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 298. — P. 369-375.
46. Vyas S.P., Dixit V. In: *Advances in Liposomal Therapeutics. I Ed., CBS Publishers.* — New Delhi, 2001. — P. 230-243.
47. Vyas S.P., Khar R.K. In: *Targeted and Controlled Drug Delivery. I Ed., CBS Publishers.* — Delhi, 2002. — P. 219-243.
48. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1383-1396.
49. Wasan M.W., Lopez-Berestein G. In: *Medical Applications of Liposomes.* — Elsevier, Oxford, 1998. — P. 165-169.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.10.2008 р.

ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ДЕЗІНФЕКЦІЙНОГО ЗАСОБУ ГОРОСТЕНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, І.М.Граб'юк, В.Г.Палій, В.М.Кондратюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: антисептика; дезінфекційні препарати; горостен; декаметоксин; госпітальні інфекції; профілактика

Наведені результати вивчення незаражуючих властивостей антимікробного засобу горостену. Встановлено, що новий антисептичний препарат володіє високою бактерицидною активністю щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з гнійно-запальними ускладненнями. Показана висока активність горостену щодо штамів мікроорганізмів, які контамінували судинні та уретральні катетери. Доведено, що горостен відповідає сучасним вимогам, які висуваються до гігієнічних антисептиків. Проведене порівняльне дослідження антисептичних властивостей горостену в умовах штучної контамінації шкіри рук волонтерів продемонструвало його високу ефективність при видаленні алохтонної мікрофлори.

Проблема мікробних ускладнень в неінфекційній клініці протягом останніх десятиліть привертає значно більшу увагу науковців і практичних лікарів, ніж інфекційна захворюваність. У більшості країн світу витрати на лікування хворих з гнійно-запальними ускладненнями значно перевищують витрати на боротьбу із спалахами та епідеміями інфекційних хвороб [6, 7]. За кордоном велика увага приділяється розробці і економічному обґрунтуванню профілактичних програм по боротьбі з госпітальними інфекціями, впровадження яких дозволить зберегти життя хворих і значно зекономити кошти державного бюджету і лікарень, які щорічно витрачаються на лікування цієї категорії хворих [5, 7]. Адже тільки у США від госпітальних інфекцій щорічно гине близько 99 тисяч пацієнтів, а витрати на лікування цієї категорії хворих становлять біля 29 млрд доларів [5].

Проблеми лікування госпітальних інфекцій тісно пов'язані з біологічними властивостями гос-

пітальних штамів мікроорганізмів і значним пригніченням механізмів неспецифічного і специфічного захисту у хворих з важкою неінфекційною патологією, що знаходяться на лікуванні в стаціонарах хірургічного профілю, відділеннях інтенсивної терапії тощо. Практична медицина потребує постійного оновлення даних про видовий спектр госпітальних патогенів, їх чутливість до антимікробних засобів і потенційні можливості пригнічувати захисні механізми організму людини. Високий адаптивний потенціал мікробів-опортуністів і здатність швидко набувати резистентність до антибіотиків і антисептиків в гетерогенних мікробних екосистемах організму людини, відкритих і постійно мінливих мікробних популяціях внутрішньолікарняного середовища, зумовлюють необхідність постійного вивчення проблеми науковцями і впровадження нових ефективних засобів для попередження госпітальних інфекцій.

Епідеміологічні аспекти госпітальних інфекцій давно вже не є

“білою плямою”. Виходячи із переліку можливих факторів передачі нозокоміальних інфекцій істотною роллю в їх профілактиці належить адекватній і ефективній дезінфекції і антисептиці [5, 6]. Арсенал антимікробних препаратів, які використовують з цією метою, є досить великим, але на сьогодні практично немає жодної групи антисептиків, до представників якої не були б зареєстровані випадки появи резистентних мікроорганізмів [5].

Особливістю сучасного переліку факторів передачі госпітальних мікроорганізмів є поява у списку антисептичних розчинів, контамінованих резистентними мікроорганізмами. Традиційно важлива увага в профілактиці нозокоміальних інфекцій приділяється антисептичній обробці шкіри пацієнта і рук медичного персоналу. Шкіра людини є відкритою екосистемою, щільно заселеною багаточисленними видами бактерій. Крім постійної резидентної мікрофлори, на відкритих ділянках шкіри постійно оновлюється контамінантна мікрофлора, яка в умовах медичних закладів зазвичай представлена резистентними штамми бактерій. Шкіра рук ме-

дичних працівників досить часто контамінована метицилінрезистентними стафілококами, колонізована ентеробактеріями, псевдомонадами, дріжджоподібними грибами, які відіграють провідну роль в етіології госпітальних інфекцій. Тому епізодична антисептична обробка шкіри пацієнта і обробка рук медичного персоналу перед інвазивними процедурами не може служити контролем поширення госпітальних штамів. На сьогодні необхідний постійний контроль за транзитною мікрофлорою шкіри за допомогою багаторазової гігієнічної дезінфекції шкіри перед і після неінвазивних маніпуляцій, огляду хворого, контакту з устаткуванням і обладнанням лікарняних відділень тощо.

До препаратів, призначених для гігієнічної антисептичної обробки шкіри, висуваються вимоги як до хірургічних антисептиків щодо антимікробного спектра, ефективності і експозиції дії, відсутності небажаних побічних ефектів [2]. Логічно, що препарати для багаторазового використання протягом дня не повинні чинити негативний вплив на фізіологічний стан шкіри, ефективно видаляти транзитну мікрофлору і м'яко корегувати місцевий мікробіоценоз, зменшуючи кількість шкірних автохтонних стафілококів, спроможних викликати гнійно-запальні ускладнення.

Більшість засобів для дезінфекції шкіри, запропонованих на сьогодні, містять спиртову основу (септодерм, стериліум, кута-септ та ін.), яка негативно впливає на фізіологічний стан шкіри, викликає пересушування при багаторазовому використанні, утворення мікропошкоджень, які швидко колонізуються екзогенною грамнегативною мікрофлорою. Застосування антимікробних мил, паст і водних розчинів, що містять похідні фенолу і поверхнево-активні речовини, спричиняє видалення захисного ліпідного шару шкіри, підвищення рН, що негативно впливає на бар'єрні функції шкіри у комплексі неспецифічного захисту. Логічно, що перераховані недоліки зумовлюють ігнорування працівниками медичних закла-

дів багаторазової антисептичної обробки шкіри цими препаратами.

У наведеній ситуації вітчизняна фармацевтична промисловість пропонує перший вітчизняний засіб для гігієнічної антисептики — горостен, промисловий випуск якого освоєно ТОВ "Юрія-Фарм". Горостен зареєстрований як дезінфекційний засіб у 2008 р. [6]. Основною діючою речовиною горостену є відомий своєю високою антимікробною активністю вітчизняний антисептик декаметоксин. Препарат має широкий спектр антибактеріальної, протівірусної, протигрибкової та антипротозойної дії, механізм якої пов'язаний з порушенням цілісності клітинних оболонок за рахунок зменшення поверхневого натягу. Крім того, препарат нейтралізує протилізоцимну і протиглобулінову активність бактерій, інтенсивно елімінує з них плазмідні резистентності до антибіотиків і підвищує ефективність антибіотикотерапії [1]. Слід зазначити, що протягом досить тривалого досвіду використання препаратів декаметоксину в клінічних закладах до цього моменту не було повідомлень про розвиток резистентності до цього антисептика з групи четвертинних амонієвих сполук.

Згідно з інструкцією по застосуванню горостен рекомендований для гігієнічної дезінфекції шкіри рук після виконання медичних маніпуляцій, у процесі щоденного догляду за хворими, після огляду кожного хворого на поліклінічному прийомі і в умовах стаціонару. Крім того, препарат показаний для профілактичного знезараження мікротравм, протирання шкіри після епіляції і гоління, лікування стафілококового і стрептококового імпетиго. Препарат слід рекомендувати в будь-яких випадках підвищеного ризику бактеріального забруднення шкіри. Зручні у користуванні полімерні флакони з дозатором горостену повинні стати невід'ємним атрибутом не тільки медичних закладів, але й туалетних кімнат загального користування, вбиралень закладів служби побуту та громадського харчування, перукарень та пралень.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності горостену щодо штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з гнійно-запальними ускладненнями, а також клінічних ізолятів, які колонізували судинні і уретральні катетери. Нами також було проведено дослідження знезаражуючих властивостей горостену в дослідах *in vitro*, а також його ефективність для видалення транзитної мікрофлори шкіри у порівнянні з іншими найбільш відомими антисептичними і гігієнічними засобами.

Матеріали та методи

Для проведення досліджень використовували серійний антисептичний препарат "Горостен" виробництва "Юрія-Фарм". До складу горостену в якості допоміжної речовини входить етанол у концентрації 15%. Така концентрація спирту не створює небажаних впливів спиртових антисептиків, проте потенціює антимікробну дію декаметоксину і підсилює м'яку властивість за рахунок активного видалення ліпідів зі шкіри. Гліцерин у складі горостену пом'якшує шкіру і захищає її від подразнюючих впливів.

Вивчення антимікробної ефективності горостену методом послідовних серійних розведень було проведено на 82 клінічних штамів стафілококів, ешерихій, протеїв, псевдомонад і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених від хворих з гнійно-запальними ускладненнями, а також на 44 штамів стафілокока і 35 штамів неферментуючих грамнегативних паличок, виділених з уретральних і судинних катетерів.

Дослідження активності антисептиків у кількісному суспензійному тесті проводили шляхом внесення густої суспензії мікроорганізмів (10^{10} КУО/мл) у розчин антисептика у співвідношенні 1:10. Після певної експозиції (30 с, 1, 3 і 5 хв) дію антисептика нейтралізували, а оброблені за висі тест-мікроорганізмів висівали на поживні середовища в кількості 0,1 мл. Кількість колоній, що виростили на середовищах після обробки бактеріальної суспензії антисептиком, порівнювали з пер-

Таблиця 1

**Антимікробна активність горостену
щодо госпітальних штамів мікроорганізмів**

Вид виділених мікроорганізмів	Кількість штамів	Показник антимікробної активності	
		МБсК	МБцК
<i>S. epidermidis</i>	14	0,9±0,6	4,2±1,8
<i>S. aureus</i>	20	3,1±2,0	7,7±3,9
<i>E. coli</i>	10	12,2±4,3	26,1±14,1
<i>P. vulgaris</i>	13	18,2±4,8	35,7±5,9
<i>P. aeruginosa</i>	16	60,3±8,3	111,5±23,9
<i>C. albicans</i>	9	4,12±1,2	5,9±1,5

Примітка: МБсК — мінімальна бактеріостатична концентрація;
МБцК — мінімальна бактерицидна концентрація

шопочатковою кількістю, яку визначали шляхом висіву 0,1 мл не-оброблених суспензій тест-культур, розведених у 10², 10³ і 10⁶ разів, на щільні поживні середовища.

Для порівняльного вивчення дії горостену в якості дезінфекційного засобу для обробки шкіри використовували методику штучної контамінації шкіри рук *E.coli* [2]. Дію горостену порівнювали з ефективністю обробки шкіри рук звичайним косметичним милом, антибактеріальним милом "Protex", що містить триклокарбан, закордонним препаратом для знезараження шкіри "Emulsoderm" (0,5% розчин бензалконію хлориду), російськими препаратами для антисептичної обробки "Дезмістином" (0,1% розчин мірамістину) і 0,05% розчином хлоргексидину. Дослідження проводили на 50 волонтерах, розподілених на 6 груп. Після контамінації шкіри зависсю кишкової палички проводили змив контамінованих ділянок протягом 1 хв в 20-30 мл стерильного МПБ. У першій і другій групах після контрольного змиву контаміновану шкі-

ру мили косметичним і антибактеріальними милами відповідно. В інших групах проводили обробку контамінованих ділянок шкіри за однаковою методикою: після підсушування контамінованих ділянок антисептик у кількості 3 мл ретельно розподіляли по поверхні шкіри рук протягом 2-3 хв, після чого оброблені ділянки змивали в 20-30 мл МПБ протягом 1 хв. Розведення змивів (1:10, 1:100 і 1:1000) висівали на середовище Ендо і після добової інкубації в термостаті вираховували середню кількість життєздатних *E.coli* в 1 мл до і після обробки. Порівняльну оцінку ефективності обробки різними засобами проводили за ступенем зменшення кількості мікроорганізмів у lg КУО в 1 мл.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення антимікробної активності горостену наведені в табл. 1.

Як свідчать наведені в табл. 1 дані, найбільшу ефективність препарат виявив щодо клінічних штамів золотистого та епідермального

стафілококів, згубні концентрації декаметоксину для яких знаходились у межах від 4,2 до 7,7 мкг/мл. Клінічні штами кишкової палички гинули в присутності 26,1±±14,1 мкг/мл, а протей — 35,7±±5,9 мкг/мл декаметоксину. Псевдомонади виявились найбільш витривалими до дії горостену, оскільки мінімальна бактерицидна концентрація декаметоксину для них становила 111,5±±23,9 мкг/мл. Однак слід звернути увагу на те, що концентрація декаметоксину у складі горостену більш ніж у двічі перевищує мінімальну бактерицидну концентрацію для псевдомонад, що забезпечує належний незаражуючий ефект у процесі практичного використання. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявились досить чутливими до препарату і втрачали життєздатність у його присутності у кількості 5,9±±1,5 мг в 1 мл.

Результати протистафілокової активності горостену стосовно штамів, виділених із судинних і уретральних катетерів, наведені в табл. 2. Згідно з отриманими даними стафілококи, що колонізували катетери, виявились високочутливими до дії декаметоксину. Згубні концентрації декаметоксину для виділених штамів знаходились у межах 5,65±±1,86 до 12,05±±3,75 мкг/мл і практично не відрізнялись від відповідних показників при дослідженні чутливості стафілококів, виділених при мікробних ускладненнях.

Враховуючи велику увагу до групи грамнегативних неферментуючих паличок як високо вірогідних збудників важких госпітальних інфекцій, що проявляють природну полірезистентність до антимікробних засобів і є мікроорганізмами, які вважаються резистентними до більшості поверхнево-активних сполук, нами були вивчені антимікробні властивості горостену у відношенні штамів, виділених із судинних і уретральних катетерів. Отримані результати наведені в табл. 3. Згідно з ними усі штами виявились достатньо чутливими до дії декаметоксину, бактерицидні концентрації якого для цієї групи мікроорганізмів не перевищували кон-

Таблиця 2

**Протистафілокова активність горостену щодо штамів,
які колонізували судинні та уретральні катетери**

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	Місце виділення	Антимікробна активність горостену	
			МБсК*	МБцК**
<i>S. haemolyticus</i>	7	Судинні катетери	1,81±0,39	12,05±3,75
<i>S. haemolyticus</i>	21	Уретральні катетери	0,89±0,13	5,84±0,89
<i>S. epidermidis</i>	13	Судинні катетери	0,90±0,45	5,65±1,86
<i>S. epidermidis</i>	1	Уретральні катетери	0,78	6,25
<i>S. aureus</i>	2	Уретральні катетери	1,17±0,39	3,91±2,34

Примітки:

- 1) * — мінімальна бактеріостатична концентрація декаметоксину;
- 2) ** — мінімальна бактерицидна концентрація декаметоксину.

Таблиця 3

**Результати вивчення чутливості аеробних неферментуючих паличок,
що колонізували судинні та уретральні катетери, до горостену**

Вид мікроорганізмів	Кількість виділених штамів	Місце виділення	Антимікробна активність горостену	
			МБсК*	МБцК**
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	9	Судинні катетери	0,63±0,2	2,19±0,75
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3	Уретральні катетери	13,15±6,66	43,75±6,25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	4	Судинні катетери	9,77±3,5	40,63±5,4
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3	Судинні катетери	0,65±0,46	2,08±0,52
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	Уретральні катетери	8,0	16,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	Уретральні катетери	46,88±14,1	214,3±23,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Судинні катетери	62,5	125,0
<i>Pseudomonas mendocina</i>	2	Уретральні катетери	18,75±6,25	50,0
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	Уретральні катетери	11,98±2,27	100,0±25,0

Примітки:

1) * — мінімальна бактериостатична концентрація декаметоксину;

2) ** — мінімальна бактерицидна концентрація декаметоксину.

центрацію антисептика в препараті "Горостен". Найбільш чутливими з ізольованих мікроорганізмів виявились штами мікроорганізмів родів *Acinetobacter*, *Sphingomonas* і *Alcaligenes*: мінімальні бактерицидні концентрації декаметоксину для цієї групи неферментуючих бактерій знаходились у межах від 2,08±0,52 до 43,75±6,25 мкг/мл. Порівняно меншу чутливість до горостену продемонстрували штами псевдомонад і буркхольдерій, які знищувались у присутності від 50 до 214,3±23,1 мкг/мл декаметоксину.

Таким чином, результати вивчення антимікробних властивостей горостену щодо клінічних штамів мікроорганізмів переконливо свідчать про його високі потенційні властивості в елімінації клінічних штамів із зовнішнього середовища і шкіри рук медичного персоналу і пацієнтів, де вони можуть

бути присутніми в якості транзитної мікрофлори.

Згідно з сучасними вимогами препарати для гігієнічної антисептики в досліджах *in vitro* повинні зменшувати кількість стафілококів і кишкових паличок у 100000 разів при тривалості контакту від 30 с до 2 хв. Відповідність горостену цим вимогам вивчали у кількісному суспензійному тесті на музейних тест-штамах *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*.

Результати знезаражуючої активності горостену в кількісному суспензійному тесті наведені на рис.

Після контакту протягом 1 хв горостену і музейних тест-штамів золотистого стафілокока зменшення кількості колонієутворюючих одиниць бактерій в 1 мл зависі в порівнянні з першопочатковим відбувалось більш ніж у 3 млн разів. Цей показник для кишкових па-

личок при експозиції дії 1 хв становив 1 млн разів. Тобто знезаражуюча активність горостену перевищувала рівень вимог, що висуваються до дезінфікуючих засобів, у 30 і 10 разів відповідно. Дані для синьогнійної палички демонструють зменшення кількості мікроорганізмів при експозиції контакту у 1 хвилину в 40000 разів, а при експозиції 3 хв — у 3 млн разів. Кількість кандид в 1 мл суспензії зменшувалась у 25000 разів після експозиції протягом 1 хв, а через 3 хв контакту живих клітин дріжджоподібних грибів у зависі не виявлялось. Таким чином, наведені вище результати переконливо підтверджують відповідність горостену сучасним вимогам щодо дезінфікуючих засобів.

Виходячи із наведених вище результатів, нам було цікаво дослідити дезінфікуючі властивості горостену в експерименті. Найближчим до умов практичного використання антисептичних препаратів є дослідження знезаражуючої дії на штучно контамінованій шкірі волонтерів. Нами було проведено порівняльне вивчення ефективності антисептичної обробки шкіри, штучно інфікованої кишковими паличками, декількома рекомендованими до застосування гігієнічними засобами та антисептичними препаратами і горостеном. Одержані результати ілюструє табл. 4.

Аналіз наведених у табл. 4 даних свідчить про те, що наймен-

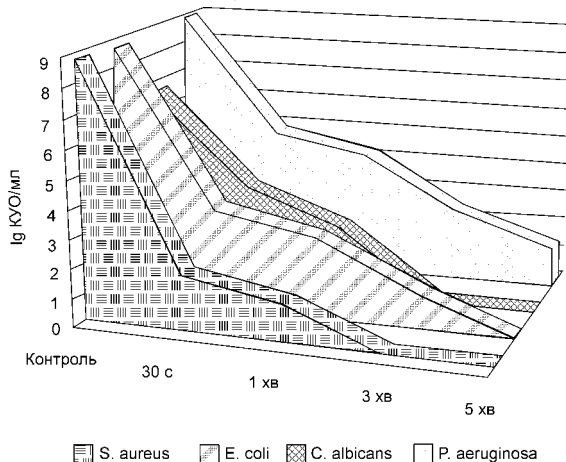


Рис. Ефективність горостену в кількісному суспензійному тесті

Ефективність антисептичної обробки штучно контамінованої шкіри рук різними препаратами

№ гр.	Назва антисептика	Кількість досліджень	Середня кількість E.coli (lg КУО/мл)		Ступінь зменшення (на lg КУО/мл)
			контроль	після обробки	
1	Мило косметичне	10	6,45±0,1	5,6±0,1	0,8
2	Антибактеріальне мило	10	6,3±0,06	5,1±0,03	1,2
3	0,5% бензалконіум хлорид	10	6,0±0,2	5,0±0,4	1,0
4	Дезмістин	5	5,5±0,1	4,3±0,02	1,2
5	0,05% хлоргексидин	5	5,2±0,4	3,9±0,03	1,3
6	Горостен	10	6,1±0,1	4,6±0,5	1,5

шу знезаражуючу активність в умовах дослідження виявляли звичайне косметичне мило і 0,5% розчин бензалконіум хлориду. Після обробки цими засобами інфікованої шкіри рук з неї висівали найбільшу кількість контамінантів, а логарифм щільності мікробного забруднення зменшувався відповідно на 0,8-1,0, що відповідає зменшенню кількості бактерій на шкірі у порівнянні з першопочатковою у 8-10 разів. Миття рук милом з триклокарбаном, розчинами мірамістину і біглюконату хлоргексидину дозволило зменшити кількість E.coli у змивах на 1,2-1,3 lg КУО/мл або в 15-25 разів.

Обробка рук горостеном з дотриманням режиму, зазначеного в інструкції по застосуванню препарату, виявилась найбільш ефективною, оскільки досягала зменшення кількості контамінант на 1,5 lg КУО/мл, тобто майже у 50 разів.

Підсумовуючи результати порівняльного дослідження дезінфікуючої активності горостену слід зазначити, що препарат виявляє

високі знезаражуючі властивості і за дезінфікуючою ефективністю істотно переважає використані для порівняння засоби гігієнічної антисептики (розчини бензалконіуму хлориду, хлоргексидину, мірамістину і мило з триклокарбаном).

ВИСНОВКИ

1. Враховуючи обмеженість існуючого арсеналу засобів гігієнічної дезінфекції шкіри, слід визнати кроком вперед його поповнення препаратом вітчизняного виробництва "Горостен".

2. Горостен має високу антимікробну активність щодо клінічних антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, які циркулюють у лікарняних стаціонарах і колонізують катетери, спричиняють госпітальні гнійно-запальні захворювання і виявляють витривалість до широко вживаних антисептичних засобів.

3. За показниками специфічної знезаражуючої ефективності препарат цілком відповідає сучасним вимогам, які висуваються до засобів гігієнічної дезінфекції

шкіри, і переважає по силі деконтамінуючого впливу представлені на фармацевтичному ринку України аналогічні препарати.

4. За рахунок низького вмісту у складі препарату етанолу, наявності пом'якшуючих компонентів горостен не чинить висушуючого і подразнюючого ефекту, сприятливо впливає на фізіологічний стан шкіри при багаторазовому протягом дня використанні.

5. Враховуючи викладене вище, горостен слід рекомендувати для широкого повсякденного використання у лікувальних закладах, установах побутового обслуговування і громадського харчування, у побутових умовах при підвищеному ризику мікробного забруднення шкіри з метою зменшення загрози розвитку захворювань інфекційного генезу.

6. Подальші дослідження знезаражуючої дії препарату в умовах сторонніх впливів дозволять поповнити інструкцію по застосуванню і розширити спектр сфер використання препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Палій Г.К. зі співавт. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.
2. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Мн: Вышейш. шк., 1995. — 470 с.
3. Методичні рекомендації по застосуванню дезінфекційного засобу горостену для медичного персоналу. — К., 2008.
4. Свідоцтво МОЗ України про державну реєстрацію дезінфекційного засобу горостену №000373 від 20.08.2008 р.
5. David J. Veber, William A. Rutala, Emily E. Sickbert-Bennett // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2007. — Vol. 51, №12. — P. 4217-4224.
6. Eggimann P., Pittet D. // *Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 2059-2093.
7. Fraser V.J. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 2002. — №23. — P. 177-182.

Адреса для листування: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел. (043) 235-15-58.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.

Доклінічні дослідження

РЕЦЕНЗЕНТИ

РУБРИКИ:

ГРОМОВ Л.О.

д. м. н., професор

ДИКИЙ І.Л.

*д. м. н., професор,
академік АНТК України*

ДРОГОВОЗ С.М.

*д. м. н., професор,
член-кореспондент АНТК України*

ЗУПАНЕЦЬ І.А.

д. м. н., професор

МОХОРТ М.А.

д. м. н., професор

РИЖЕНКО І.М.

д. м. н., професор

ЧЕКМАН І.С.

*д. м. н., професор,
член-кореспондент НАН і АМН України*

ЯКОВЛЄВА Л. В.

д. ф. н., професор



ФЕНОТИПОВІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОЗНАКИ ВІРУЛЕНТНОСТІ ВІРУСІВ ЕСНО, ІЗОЛЬОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

Л.М.Гриценко, В.П.Ширококов

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Ключові слова: віруси ЕСНО; штами, ізольовані від здорових та хворих осіб; культура клітин; генетичний маркер gct_{40} ; полімеразна ланцюгова реакція; секвенування; нуклеотидні мутації

Представлений вірусологічний моніторинг циркуляції вірусів ЕСНО в різних регіонах України. Визначені фенотипічні та генетичні ознаки збудників в інтерпретації до оцінки їх вірулентних потенцій та здатностей до епідеміологічних характеристик у розповсюдженні захворюваності. При вірусологічному дослідженні штамів вірусів ЕСНО 3, 6, 11, 13, 24 та 30 типів було встановлено, що штами, ізольовані від здорових осіб, за генетичним маркером gct_{40} характеризувалися як gct_{40}^- , штами, ізольовані від хворих осіб, — як gct_{40}^+ . При генетичному дослідженні штамів вірусів ЕСНО 6 типу (методом секвенування), що були ізольовані у 1994-2004 рр. із різних регіонів України, були виявлені 13 пар нуклеотидних мутацій, що відрізняло штами, які були ізольовані від здорових та хворих осіб.

За сучасною класифікацією [5, 6] віруси ЕСНО відносяться до родини Picornaviridae роду Enterovirus, виду Human enterovirus B (HEV). Після уточнень токсономічного статусу ЕСНО-вірусів за допомогою сучасного молекулярно-генетичного методу секвенування, в результаті якого деякі з них були класифіковані як реовіруси, риновіруси або ж зовсім виключені зі складу роду Enterovirus, за кількістю серотипів їх налічують 28. Останніми роками найбільшу розповсюдженість набувають віруси ЕСНО -6, -11, -13, -30 типів. На Тайвані в 2001-2002 рр. ЕСНО віруси 30 та 6 типів стали причиною спалаху серозного менінгіту [9]. У Франції ці ж серотипи циркулювали протягом 2000-2004 рр. [4]. Спалах серозного менінгіту в Тунісі теж пов'язаний з цими серотипами. У 2006 р. в Росії серед спалахів серозного менінгіту, а також спорадичних захворювань у 80% виділявся вірус ЕСНО 6 типу [2]. В Україні ЕСНО-вірус 6 типу теж був причиною захворю-

вання на серозний менінгіт у Харківській області [3].

Метою даної роботи було встановлення фенотипових та генотипових маркерів вірулентності вірусів ЕСНО, які були ізольовані від здорових (авірулентні штами) та від хворих осіб (вірулентні штами).

Матеріали та методи

Для проведення досліджень були використані 37 ізолятів вірусів ЕСНО: 3-го типу (5 штамів), 6-го типу (9 штамів), 11-го типу (5 штамів), 13-го типу (6 штамів), 24-го типу (5 штамів) та 30-го типу (7 штамів), виділені від хворих та здорових осіб. Штами були виділені міськими СЕС на території України в період з 1994 по 2004 рік з різних регіонів (з Києва, Харкова, Одеси, Херсону, Борисполю, з Миколаївської та Київської областей). Вірусологічні методи дослідження здійснювали з використанням перещеплювальних клітинних культур HEp-2, Vero, RD. Для встановлення генетичних маркерів вірулентності

між штамами ізольованих від здорових та хворих осіб ЕСНО вірусів 6 типу користувалися двома молекулярно-генетичними методами — полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) та секвенуванням.

Ознаку gct_{40} визначали методом паралельного титрування штамів ЕСНО вірусів при 37° та 41°С на трьох лініях перещеплювальних культур клітин: RD, HEp-2 та Vero. Титрування проводилося мікрометодом у 96 лункових стерильних плашках та кінцевим 10-разовим розведенням вірусу. Інкубування відбувалося в термостатах з додаванням 5% CO₂. Облік вірусів з цитопатичною дією (ЦПД) на клітини проводили на 3-7 добу. Показник ознаки gct_{40} виражався у вигляді титру вірусу при 37° та 41°С. При цьому за аналогією з вірусами поліомієліту, для яких розроблено і апробовано цей генетичний маркер, припускали, що різниця в 5 lg 50% тканинно-цитопатогенної дози (ТЦД₅₀) і більше властива “холодним”, тобто вакцинним або авірулентним штамам (ознака gct_{40}^-), різниця в 2 lg ТЦД₅₀ або менше властива “гарячим” або вірулентним штамам (ознака gct_{40}^+). Для штамів з проміжною характеристи-

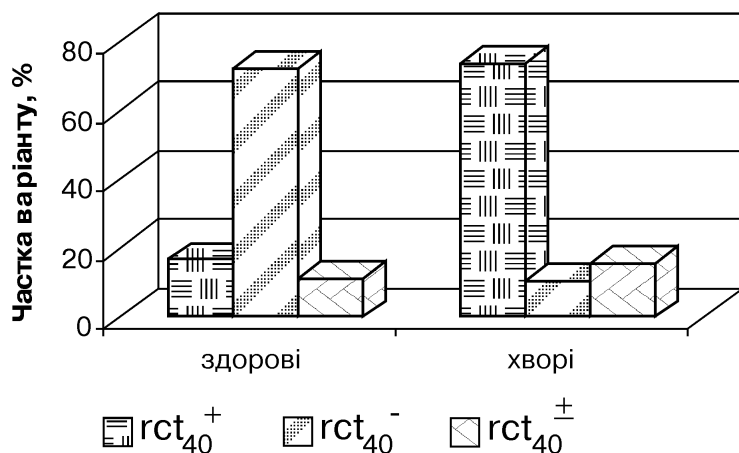


Рис. Розподіл ознаки rct₄₀ вірусів ЕСНО 3, 6, 11, 13, 24 та 30 типів серед здорових та хворих осіб

кою (rct₄₀[±]) приймали зменшення інфекційного титру в проміжках 2-5 lg ТЦД₅₀.

Для молекулярно-генетичних методів дослідження виділених вірусів та їх накопичення використовували культуру клітин RD. Виділення РНК вірусу з ураженої культури клітин проводили методом лізису розчином гуанідинтіоціонату з подальшою її сорбцією на силікатному гелі. Реакція зворотної транскрипції відбувалася з використанням зворотної транскриптази M-MLV та вільними гексануклеотидними праймерами. Отриману кДНК використовували для полімеразної ланцюгової реакції з олігонуклеотидними праймерами VP1F TCWGCRTGYAAAYGAYTTYTGAGT (2375-2398 нт), VP1R TATGTGG GHAAYTAYAGRTRGYNAAYAGACAC (3359-3394 нт), VP1F-R TACA GYARYTTYTAYGAYGGRTGGTC (3020-3046 нт), які були підібрані за допомогою програми "Vector NTI" за послідовностями прототипних штамів вірусів ЕСНО 6 типу Charles та Lytic і відповідають вимогам специфічності. Праймери були синтезовані на синтезаторі "ASM-800" ("Biosset", Росія). Після ампліфікації фрагменти ДНК відповідної довжини — 1 тис. нт, 600 нт та 400 нт були вирізані з гелю та очищені за допомогою колонок. Секвенування проводили на автоматичному 8-ми каналному секвенаторі "SEQ 2000 XL" ("Beckman Coulter", США).

Для виявлення мутації у фрагментах геномів вірусів ЕСНО серед вірулентних та невірулент-

них штамів секвенували ген основного капсидного білка VP1. За літературними даними при секвенуванні саме цієї області у штамів поліовірусу Mahoney патогенних для мишей клонів було виявлено, що вірулентність одного з клонів визначалась амінокислотою заміною саме в регіоні VP1. Іншими вченими встановлено, що в даній області були картовані детермінанти нейровірулентності для мишей [7]. Дослідженнями російських авторів [8] доведено, що при порівнянні ділянки геному VP1 штамів поліовірусів, які мають генетичну спорідненість, отримують такі ж самі результати, що й при порівнянні всього вірусного геному. Таким чином, для виявлення мутацій між вірулентними та авірулентними штамми секвенували ген основного капсидного білка VP1. Для отримання більш інформативних даних ген структурного білка задовжки 1 тис п. н. секвенували частинами в 400 п. н. та 600 п. н з прямими та зворотними праймерами.

Вирівнювання нуклеотидних послідовностей області геному VP1 (за нуклеотидною послідовністю прототипних штамів ЕСНО 6 Charles і Lytic), а також аналіз цих фрагментів проводилися за допомогою програми "Vector NTI".

Результати та їх обговорення

При визначенні ознаки rct₄₀ із штамми вірусів ЕСНО 3, 6, 11, 13, 24 та 30 типів (рис.) було

встановлено, що диференціація серед штамів, ізолюваних від здорових та хворих осіб, не є характерною лише для 11 типу, коли штамми, що викликають захворюваність у людей при визначенні ознаки rct₄₀, характеризувались як rct₄₀⁻ і навпаки — штамми, ізолювані від здорових осіб, маркувалися як rct₄₀⁺. Для всіх інших типів здебільшого штамми, що були ізолювані від хворих осіб, мали здатність до репродукції при температурі 40°C. У той час як умовно вірулентні штамми, тобто ті, що були ізолювані від здорового контингенту, здебільшого мали ознаку rct₄₀⁻.

У літературі є дані [9], що у природі можуть зустрічатися "дикі" штамми поліовірусів з ознакою rct₄₀⁻. Для штамів вірусів ЕСНО, ізолюваних від хворих осіб, було встановлено лише 10,53% ізолятів з rct₄₀⁻. Крім того, автори зазначають, що в деяких випадках нащадки вакцинних штамів поліовірусів після розмноження у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) дітей можуть набувати зміненої маркуючої ознаки rct₄₀ в бік набуття вірулентних властивостей.

Відмітимо, що серед штамів вірусів ЕСНО зустрічається лише 16,67% штамів з маркуючою ознакою rct₄₀⁺ у здорового контингенту. Можливо, що зміна ознаки rct₄₀ після розмноження вірусу у ШКТ дітей приводить не лише до набуття вірулентних властивостей, але до їх втрати. З іншого боку, це може бути пов'язано з особливостями даних типів вірусів.

Незначні відсотки штамів мали проміжне (rct₄₀[±]) значення генетичного маркера вірулентності rct₄₀⁻ 15,79% серед хворих та 11,11% серед здорових осіб. Це є підтвердженням того, що віруси ЕСНО під впливом різних чинників як екологічних, так і фізико-хімічних можуть змінювати свої властивості вірулентності.

Загалом встановлено, що вірусам ЕСНО 3, 6, 11, 13, 24 та 30 типів, які були ізолювані від здорового контингенту, притаманна маркуюча ознака rct₄₀⁻. Для штамів ЕСНО вірусів цих же серотипів, але тих, які були ізолювані

Таблиця

Порівняльний аналіз фрагмента гена VP1 нуклеотидних послідовностей у штаммах ЕСНО вірусів 6 типу, ізольованих від здорових та хворих осіб

Позиція геному та нуклеотид по прототипних штаммах Charles, Lytic	Нуклеотиди у штаммах, ізольованих від здорових осіб	Нуклеотиди у штаммах, ізольованих від хворих осіб
2494 C	T	C
2549 C	C	T
2574 C	A	G
2577 C	A	G
2605 T	C	T
2621 G	G	A
2622 T	T	C
2626 G	G	A
2638 G	T	C
2663 A	T	A
2686 C	C	T
2787 T	T	C
2916 A	T	A

від хворих осіб, домінуючою була маркуюча ознака gct40⁺.

При проведенні порівняльного аналізу фрагмента гена VP1 нуклеотидних послідовностей штамів

вірусів ЕСНО 6, виділених від хворих (вірулентних штамів) та здорових осіб (авірулентних штамів), виявлено 13 пар мутаційних замінів (табл.) у позиціях нуклео-

тидів 2494, 2549, 2574, 2577, 2605, 2621, 2622, 2626, 2638, 2663, 2686, 2787, 2916, що вказує на швидку частоту мінливості вірусів ЕСНО 6 типу як відносно географічної ізоляції штамів, так і відносно часу.

На виявлені мутації вірусів на нуклеотидному рівні впливають, з одного боку, їх персистенція в організмі здорових осіб, а з іншого, численні пасажі вірусів на чутливій культурі клітин. Виявлені мутації відіграють суттєву роль у виживаємості вірусної популяції та зміні їх патогенетичних властивостей, що може привести до заняття звільненої екологічної ніші в умовах ерадикації поліомієліту на території України. Зважаючи на той факт, що віруси ЕСНО останнім часом все частіше стають причиною ентеровірусної неполіомієлітної патології людей, використання для профілактики зазначених захворювань авірулентних штамів, які здатні витіснити з ШКТ патогенні ентеровіруси, може бути ще однією важливою ланкою у профілактиці ентеровірусних захворювань людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворошилома М.К. Энтеровирусные инфекции человека. — М.: Медицина, 1979. — 358 с.
2. Лукашев А.Н., Резник В.И., Иванова О.Е. и др. //Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 52, №1. — С. 16-21.
3. Чумаченко Т.А., Подаваленко А.П., Тонкошкур Т.И. и др. Распространенность вирусных менингитов в Харьковской области //Матер. наук.-практ. конф. "Вченя Л.В.Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу". — 2007. — С. 195-198.
4. Antona D., Levegue N., Chomel J. et al. //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 26, №6. — P. 403-412.
5. Huppia T., Hovi T., Knowles N., Stanway G. //J. Gen. Virol. — 1997. — Vol. 78. — P. 1-11.
6. King A.M., Brown F., Christian P. et al. In: Virus Taxonomy. 7-th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / M.H.V. van Regenmortel, C.M.Fauget, D.H.L.Bishop et al. (eds.) — San Diego: Academic Press, 1999. — P. 996.
7. Lu H.H., Yang C.F., Murrin A.D. et al. //J. Virol. — 1994. — Vol. 68, №11. — P. 7507-7515.
8. Lipskaya G.Y., Muzychenko A.R., Kutitova O.K. et al. //J. Med. Virol. — 1991. — Vol. 35. — P. 290-296.
9. Tseng F.C., Huang H.C., Chi C.Y. et al. //J. Virol. — 2007. — Vol. 79, №12. — P. 1850-1860.

Адреса для листування: 01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13. Тел. (044) 454-49-48. Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.

ОБГРУНТУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО НАПРЯМКУ В УДОСКОНАЛЕННІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗА ГОСПІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, О.А.Шакун, І.В.Сенюк

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: антисептики; гексаметилентетрамін; фенілсаліцилат; госпітальні інфекції

На рівні мікробіологічного узагальнення антисептичних відмінностей гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату обгрунтований хіміотерапевтичний напрямок проти епідемічно значущого застосування проліків у лікувально-профілактичному контролі за госпітальними інфекціями. Встановлено, що гексаметилентетрамін і фенілсаліцилату притаманні узагальнені відмінності у проявах антимікробної активності за рахунок часткового відокремлення зі структури фенолу при полярних зсувах кислотно-лужної рівноваги та здатність збереження інтактності при нейтральних показниках рН внутрішнього середовища організму. На прикладі порівняльного співставлення антимікробних властивостей гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату доведена перспективність використання проліків у якості лікарських засобів при госпітальних інфекціях.

У контексті запланованого експериментально-теоретичного аналізу враховані основні відмінності характеристики госпітальних інфекцій за мікробіологічними, імунологічними, епідеміологічними і хіміотерапевтичними ознаками. До них відносяться: значуща варіативність етіологічної структури з асоційованою участю на дисбіотичному рівні піогенно здатних представників автохтонів і алохтонів; ятрогенне залежне формування у потенційних збудників ознак госпіталізму; обмеженість розповсюдження і циркуляції в окремих однопрофільних стаціонарах; недостатня або сумнівна за лікувально-профілактичними ефектами застосованих антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів [3, 4, 5].

У плані епідеміологічної субпідпорядності актуальним представляється врахування обтяженого впливу імунодефіцитних і імунопатологічних відхилень, пов'язаних з патогенезом госпіталь-

них інфекцій. Проявляючись на фоні дефектної функції факторів неспецифічної резистентності, показників дефіцитності у системах гуморального і клітинного імунітету, госпітальні інфекції проявляються як аутоімунні захворювання, індуктивно пов'язані як з секвестрованими клітинно-органними антигенами, так і антигенами мімікрії збудників [9, 11].

Нарешті, за хіміотерапевтичними невід'ємними ознаками у визначенні епідеміологічних відмінностей госпітальних інфекцій служать ірраціональні за змістом наслідки від здійснюваної антимікробної терапії. За епідеміологічною оцінкою обтяженого впливу використовуваних при госпітальних інфекціях антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів служать селективно обумовлені афекти у формуванні збудниками показників госпіталізму.

Мета дослідження — з врахуванням представлених мікробіологічних, імунологічних і хіміоте-

рапевтичних характеристик експериментально обгрунтувати перспективні напрямки в удосконаленні епідеміологічного контролю госпітальних інфекцій.

Матеріали та методи

Для дослідження антисептичних властивостей проліків (гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату) використаний набір референтних піогеноутворюючих штамів у складі *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922.

Вивчення мікробіцидної дії гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату проводили за методикою двократних серійних розведень і методом дифузії в агар [1, 8].

Узагальнений статистичний аналіз отриманих результатів здійснений за програмою Statistica 6.0 [2].

Результати та їх обговорення

Лабораторно-промисловий синтез перспективних сполук і технологічне відтворення на їхній основі нових поколінь антимікробних препаратів з відмінними мішенями дії визнаний як базовий напрямок в удосконаленні чин-

Вплив показників рН поживного середовища на вихідні рівні антисептичної активності гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату

Проліки	рН середовища	Антимікробна активність, мкг/мл			
		S. aureus		E. coli	
		МІК	МБК	МІК	МБК
Гексаметилентетрамін	3,0	5,16±0,12	7,15±0,67	8,35±0,55	12,47±1,35
	3,5	5,63±0,20	8,23±0,95	8,27±0,078	12,80±1,66
	4,0	6,25±0,33	10,46±1,28	10,38±1,48	16,37±2,44
	4,5	9,30±0,75	13,20±1,65	12,63±2,35	22,48±2,78
	5,0	12,40±1,18	16,73±2,40	16,45±2,83	26,52±2,48
	5,5	14,75±1,20	21,45±2,86	20,78±3,15	32,67±3,55
	6,0	18,30±1,05	27,58±3,43	25,46±3,46	38,43±4,16
	6,5	25,76±1,78	38,40±5,16	30,72±4,18	44,28±4,75
	7,0	32,45±2,20	41,62±7,25	41,86±5,17	46,85±4,93
	7,5	36,70±2,75	50,45±6,93	45,28±5,65	52,63±5,58
	8,0	38,40±2,60	52,70±7,25	52,70±5,83	60,25±7,43
8,5	45,78±3,25	58,34±8,17	56,25±6,15	60,87±7,86	
Фенілсаліцилат	5,0	зріст	—	зріст	—
	5,5	зріст	—	зріст	—
	6,0	зріст	—	зріст	—
	6,5	зріст	—	зріст	—
	6,8	46,6±2,60	57,3±2,23	56,4±2,47	62,5±1,84
	7,0	42,3±1,75	52,8±1,65	50,5±1,86	59,0±2,32
	7,2	38,5±2,17	43,6±2,25	46,8±1,45	52,5±1,65
	7,5	28,2±1,38	37,4±1,55	34,6±1,28	40,7±2,50
	7,8	18,7±1,22	26,7±1,82	22,4±1,68	30,5±1,46
	8,0	16,3±1,47	19,3±1,28	17,5±1,20	21,8±1,63
	8,2	14,7±1,18	17,5±1,16	13,8±1,16	17,5±1,26
8,5	10,7±1,32	15,5±1,28	11,4±1,18	14,3±1,15	

ної антибіотикотерапії. Разом з цим у відповідності з клінічними спостереженнями доведено, що при первинно підтвердженій ефективності наступний хіміотерапевтичний моніторинг об'єктивно свідчить про притаманність впровадженим препаратам побічних селективних властивостей в індукованні у збудників відповідної або множинної лікарської стійкості. Останнє обґрунтовує доцільність стратегічного перегляду напрямків у відтворенні ефективної антибіотикотерапії.

У зазначеному контексті привертають увагу повідомлення про те, що виведені з клінічного застосування антимікробні препа-

рати перших поколінь на сучасному етапі виявилися ефективними у відношенні епідемічно домінуючих збудників гнійно-запальних захворювань [6, 7, 10]. Серед представників зазначеної номенклатури перспективними до поглибленого дослідження обрані гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат, клінічне призначення яких за антимікробним призначенням перевищує сторіччя.

Слід констатувати, що за абсолютними рівнями антибактеріальної активності обрані антисептики реєстровано поступаються представникам чинної номенклатури антимікробних препаратів. Разом з тим за перспективою удос-

коналення антибіотикотерапії не враховані позитивно значущі відмінності, притаманні гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату. Вони полягають у наявності властивостей проліків, а саме у здатності збереження інтактності при нейтральних показниках рН внутрішнього середовища організму та адекватних проявів бактерицидних ефектів при полярних зсувах кислотно-лужної рівноваги за рахунок часткового відокремлення зі структури фенолу. Останнє підтверджено результатами власних досліджень.

Встановлено, що гексаметилентетрамін реалізує широкий спектр бактерицидних властивостей у від-

ношенні госпітальних штамів при рН 3,0-5,0, а фенілсаліцилат, у свою чергу, — відповідно при рН 7,2-8,5.

За узагальненням аналіз представлених результатів мікробіологічних досліджень здійснений у відповідності з тематичною підпорядкованістю удосконалення епідеміологічного контролю за виникненням госпітальних інфекцій та їх циркуляцією у відповідних стаціонарах. При цьому у хіміотерапевтичному контексті в обґрунтуванні доцільності застосування проліків як лікарських засобів при госпітальних інфекціях свідчить наступне. По-перше, доведено, що в умовах морфологічного гомеостазу організму біологічним рідинам пріоритетно притаманні нейтральні показники рН.

За позитивом останнє свідчить про мікробіологічну безпеку не обґрунтованого застосування проліків у відношенні здорового організму у плані інфікування дисбіотичних мікробіоценозів і формування показників госпіталізму у відповідних автохтонів і алохто-

нів. Одночасно при наявності осередків запалення композиційне застосування різнополярних за рН-відповідністю проліків повинно забезпечувати векторно спрямовані антимікробні ефекти. Надалі доцільно враховувати залежні від показників змін рН депонентні властивості пробіотиків, що проявляються адекватним відокремлюванням частки структурно вміщеного фенолу. Нарешті, не слід залишати поза увагою результати власних досліджень, що сукупно свідчать про відсутність у обраних проліків реєстрованого селективного потенціалу в індукуванні у мікробів-мішеней показників резистентності, а відповідно і ознак госпіталізму, про вибірковість притаманних бактерицидних ефектів, незалежність рівнів активності показників антибіотикограм збудників.

Враховуючи вищевикладене, слід вважати перспективним напрямком в удосконаленні епідеміологічного контролю за госпітальними інфекціями хіміотерапевтичне впровадження нових представ-

ників проліків з оптимально притаманними антимікробними і фармакологічними відмінностями.

ВИСНОВКИ

1. На рівні здійсненого мікробіологічного доказу експериментально обґрунтовані хіміотерапевтично значущі переваги проліків як антисептиків, перспективних в удосконаленні запобіжного контролю за госпітальними інфекціями.

2. На прикладі порівняльного співставлення антимікробних властивостей гексаметилентетраміну і фенілсаліцилату узагальнені відмінності, що позитивно відрізняють проліки від представників іншої номенклатури антимікробних препаратів.

3. Визначено, що при полярно значущих розбіжностях у чутливості до зсувів рН, які закономірно характеризують патогенез осередків запалення, антисептична активність досліджуваних проліків проявляється завдяки відокремленню адекватної частки фенолу з хімічної структури препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широбоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів. — К., 2004. — 38 с.
2. Петри А., Себин К. Наглядная статистика в медицине. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
3. Посохова К.А., Климнюк С.І. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків. — Тернопіль, 1998. — 131 с.
4. Руднов В.А. //Инфекции и антимикроб. тер. — 2002. — №4 (6). — С. 60-64.
5. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Эйдельштейн М.В. и др. //Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2003. — №4 (6). — С. 259-274.
6. Giamarellou H. //J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 49. — P. 229-233.
7. Gunseren F., Mamikoglu L., Ozturk S. et al. //J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 373-378.
8. Manual of Clinical Microbiology / Ed. in chief Patrick R.Murray. — Washington ASM Press, 1998. — 1480 p.
9. Paterson D.L. //Curr. Opin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 14. — P. 697-701.
10. Pollack M. Churchill Livingstone. — London, UK, 1995. — P. 1980-2003.
11. Rahal J.J. //Clin. Microb. Infect. — 2000. — Vol. 6 (Suppl. 2). — P. 2-6.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ВПЛИВ ЖОВЧОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА ЗМІНУ ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОБІОТИКІВ ТА ЇХ БАКТЕРІОЦИНОГЕННОСТІ

І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, Г.Л.Велікоданов, Н.Ю.Шевельова, В.О.Місюрьова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: пробіотики; бактеріоцини; дисбактеріози; резистентність

На прикладі спрямованого мікробіологічного дослідження властивостей біфідумбактерину, біфіколу, колибактерину і лактобактерину як біопрепаратів поширеного клінічного застосування, досліджені деякі проблемні питання в оцінці ефективності пробіотикотерапії дисбактеріозів кишечника. Вивчена селективна здатність колибактерину, лактобактерину, біфідумбактерину і біфіколу як чинних представників пробіотиків гастроентерального застосування до набуття жовчорезистентності. За результатами проведених досліджень доведено, що резистентні варіанти пробіотиків здійснюють культивацийні потенції шляхом утилізаційного використання метаболічно змінених жовчних та жирних кислот зі складу структурних компонентів жовчі. Доведено, що жовчорезистентні варіанти пробіотиків закономірно втрачають за інтегральними ознаками бактеріоциногенності притаманні антагоністичні властивості.

Нормальна мікрофлора людини являє собою якийсь “екстракорпоральний орган”, що складається з мікроорганізмів, об’єднаних у єдину екологічну систему. Найважливіша функція нормальної мікрофлори — участь у кооперації з організмом хазяїна по забезпеченню колонізаційної резистентності, під якою розуміють сукупність механізмів, що додають стабільність нормальній мікрофлорі і запобігають заселенню організму хазяїна сторонніми мікроорганізмами.

Зміни нормальної мікрофлори призводять до функціональних порушень у кишечнику. Порушуються процеси травлення, всмоктування поживних речовин, регуляція газового складу кишечника, морфокінетична дія, продукція ферментів, що беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот; продукція біологічно активних сполук (вітамінів, антибіотиків, гормонів та ін.); порушується водно-

електролітний обмін; пригнічується детоксикація екзогенних і ендогенних субстратів і метаболітів; втрачається здатність активізації різних субстратів і ферментів у кишечнику вмісті [1, 9, 14].

Дисбактеріоз кишечника — це якісна і кількісна зміна нормальної кишкової мікрофлори у бік збільшення числа мікробів-симбіонтів, у нормі відсутніх або присутніх у незначній кількості.

У відповідності з клінічно обґрунтованими висновками до безперечних переваг пробіотикотерапії при лікуванні дисбактеріозів кишечника, перш за все, відноситься те, що за суміщенням ознак мікроекологічної відповідності і лікувально-профілактичної ефективності вона не має паритетної альтернативи у порівнянні з іншими препаратами [8, 12].

За чинним термінологічним визначенням пробіотики — це живі мікроорганізми, що виявляють позитивний вплив на стан організму людини шляхом здійснення

протиінфекційних захисних механізмів, імуномодуляційної дії, підвищення бар’єрних функцій, метаболічних ефектів, відновлення моторики та функції кишечника [2, 6, 11, 13].

Попередньо викладений матеріал за розпорошеністю показників свідчить про поліпотентний фармакологічний потенціал, що узагальнено притаманний пробіотикам. Разом з цим слід вважати обґрунтованим, що за узагальненим знаменником у поєднанні оцінки фармакологічних властивостей пробіотиків служить їх антагоністично спрямована здатність по відношенню до відновлення фізіологічно значущої структури мікробіоценозів кишечника. Саме з цієї позиції досліджений метаболічно спрямований вплив на антимікробні властивості жовчі.

У відповідності з викладеним за мету запланованого дослідження визначено наступне:

1. В умовах спрямованого штучного культивування дослідити селективну здатність обраних пробіотиків до набуття прогресивно зростаючої жовчорезистентності.

2. Визначити можливий вплив набутої жовчорезистентності на

І.Л.Дикий — доктор мед. наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Селективний вплив жовчорезистентності на бактеріоциногенну функцію пробіотиків

Поточний пасаж	Вміст жовчі в МПБ, %	Тест-мікроб	Антимікробна активність бактеріоцинів, мкг/мл			
			Колібактерин	Лактобактерин	Біфідумбактерин	Біфікол
Контроль	-	S.aureus	27,3±2,8	34,4±5,2	32,6±3,2	25,7±3,4
		P.aerugenosa	60,6±7,8	56,4±6,6	53,5±6,7	43,2±4,8
10	20	S.aureus	38,5±4,4	44,7±5,8	47,6±5,3	38,4±4,7
		P.aerugenosa	78,3±5,0	73,8±5,5	70,8±7,5	65,8±5,5
25	35	S.aureus	44,4±5,7	52,7±6,7	58,4±6,6	82,7±7,4
		P.aerugenosa	84,7±6,2	86,6±7,2	90,7±7,8	105,4±7,7
40	50	S.aureus	77,5±8,5	90,2±7,8	88,5±10,4	112,7±8,5
		P.aerugenosa	104,5±8,8	110,0±8,4	120,5±14,4	138,4±10,3
50	75	S.aureus	137,6±11,7	118,6±9,2	118,4±9,6	147,5±14,4
		P.aerugenosa	184,4±14,0	210,7±12,6	167,8±11,4	210,7±16,8
75	100	S.aureus	>500	>500	>500	>500
		P.aerugenosa	>500	>500	>500	>500

параметри вихідної здатності культивованих варіантів пробіотиків до продукування бактеріоцинів.

3. На основі рівневого співставлення показників антимікробної активності вихідних зразків жовчі та відповідних до них супернатантів після спрямованого культивування мікробіологічно оцінити метаболічний вплив обраних пробіотиків на обмін жовчних кислот.

Матеріали та методи

В якості тестованої мікробіологічної моделі використаний колекційний набір референтних штамів, включаючи: S.aureus ATCC 25923, P. aerugenosa ATCC 25853. Серед пробіотиків до дослідження залучені біфікол, біфідобактерин, колібактерин, лактобактерин.

Штучне індукування жовчорезистентності у застосованих пробіотиків здійснено шляхом спрямованого селекційного культивування у присутності постійних або послідовно зростаючих субактивних концентрацій, відповідних жовчі, у поживному середовищі [4, 5].

В якості бактеріоцинів використані стерильні фільтрати бульйону Мюллера-Хінтона, отримані в результаті 7-добового культивування відповідних пробіотиків. Концентраційне дозування бак-

теріоцинів визначено на основі сухого залишку. Синергізм за антимікробними властивостями між жовчю і експериментальними зразками бактеріоцинів досліджений за чинною методикою відповідного суміщення у поживному середовищі діючих і субактивних концентрацій порівнювальних препаратів.

Статистичне узагальнення отриманих результатів здійснено за програмою Statistica 6.0 [3].

Результати та їх обговорення

В аналітичній оцінці антимікробного потенціалу першочергове значення належить антагоністично спрямованій здатності пробіотиків до продукування бактеріоцинів з антибіотикоподібними властивостями. У визначенні перспективності пробіотикотерапії як позитивний показник слід враховувати те, що в антиінфекційному плані бактеріоциногенноздатні представники нормальної мікрофлори паритетно поєднують антимікробні і дезінтоксикаційні ефекти. На відміну від представників інших груп фармакологічних препаратів, що виготовлені за асептичними технологіями GMP, пробіотики принципово відрізняються вмістом в якості діючих субстанцій життєздатних бактерій зі складу нормальної мікрофлори.

У поширеному спектрі властивостей, що притаманні пробіотикам, пріоритетне значення належить їх антагоністичній активності у конкурентному відновленні автохтонних мікробіоценозів. При цьому поряд з безперечними перевагами у порівнянні з представниками алохтонів у конкурентних виявах адгезивних, колонізуючих і імуномодельючих властивостей особливе значення має здатність пробіотиків до продукції бактеріоцинів з антибіотикоподібною дією у відношенні патогенних представників транзиторних мікроорганізмів [6, 9].

За очікуваними результатами запланована серія досліджень узагальнено підпорядкована визначенню перспективності застосування пробіотикотерапії як дієздатного засобу при лікуванні дисбактеріозів ШКТ. При цьому враховане наступне. Антагоністичні функції пробіотиків як типових представників нормальної мікрофлори ШКТ оптимально виявляються в умовах сталого морфологічного і ферментативного гомеостазу відповідного топонеми. Одночасно за клінічним призначенням пробіотики застосовуються як мікробіологічний коректор спрямованої дії при дисбактеріозах кишечника. У свою чергу, за походженням дисбактеріо-

зи виникають як мікробіологічні ускладнення попередньо перенесених і супутніх інфекційних або соматичних захворювань кишечника. З викладеного виходить актуальним визначення у питанні про можливий вплив ферментопатій на антагоністичні властивості пробіотиків.

Дослідження виконані за методикою, запропонованою проф. Диким І.Л., яка за змістом підпорядкована селективній адаптації представників алохтонних ентеробактерій до спрямованого штучного культивування в умовах натуральної та збагаченої до 200% бичачої жовчі [3, 4].

За результатами здійсненого культивування доведено, що колібактерину, лактобактерину, біфідумбактерину і біфіколу як типовим представникам алохтонів із пробіотичними властивостями узагальнено притаманна культивувальна здатність до селективної адаптації та зростаючих концентрацій жовчі у поживному середовищі з фінальним набуттям розвитку на натуральній жовчі (табл.). При цьому за предметним аналізом отриманих результатів слід вважати, що набуття культуральної пристосованості обраних пробіотиків пов'язане з прогресивним розвитком жовчорезистентності. Здійснений культивувальний ефект у набутті пробіотиками жовчорезистентності закономірно супроводжувався послідовним зниженням та втратою притаманних їм бактеріоциногенних властивостей. Так, за результатами, які статистично узагальнені у табл., доведено, що зростаюча культивувальна адаптація пробіотиків до зростаючих концентрацій жовчі у МПБ в межах 20-75% супроводжується зниженням антистафіло-

кової активності бактеріоцинів у середньому у 5 разів, а проти синьогнійної — відповідно у 4,5 разів. У свою чергу, на рівні штучно заданої адаптації до культивування на цілісному субстраті бичачої жовчі резистентні варіанти пробіотиків практично втрачають природно притаманну бактеріоциногенну здатність. Останнє однак не пригнічує загальний фізіологічний потенціал жовчорезистентних варіантів досліджуваних моно- і бінарних пробіотиків.

За інтерпретаційним аналізом узагальненим висновком з оцінки отриманих результатів досліджень виходить наступне. В умовах клініко-патогенетичного перебігу соматичних і інфекційних захворювань печінки та жовчного міхура з показниками супутніх проявів дисбактеріозу ШКТ лікувально-профілактичне застосування пробіотикотерапії слід оцінювати як безперспективне.

Визначаючи пріоритетний вплив жовчорезистентності на зміну основних властивостей пробіотиків та їх бактеріоциногенність, недоцільно залишати поза увагою наступне. За притаманними властивостями пробіотики виявляють схильність до кислотних ознак оточуючого середовища. У свою чергу, жовч як біологічний субстрат відрізняється лужними показниками рН. Аналітичним висновком з цього виходить, що за умов спрямованого культивування на жовчі або персистенції у жовчних шляхах печінки та жовчному міхурі пробіотики не здатні до спрямованих виявів притаманних бактеріоциногенних властивостей.

На рівні обгрунтованої відмови пробіотикам як самостійно значущого засобу у лікуванні дис-

бактеріозів кишечника перспективним стає їх фармакологічне суміщення з препаратами, що здатні до підвищення кислотності вмісту кишечника.

В аналітичному контексті оцінки представлених результатів доцільно враховувати те, що втрачаючи природно притаманну бактеріоциногенну здатність в умовах селективної адаптації до натуральної жовчі, варіанти досліджуваних пробіотиків зберігають, тим не менш, культивувальну здатність до росту і розмноження. Останнє прогностично підтверджує вищевикладене посилення про те, що пробіотики зі складу алохтонних представників ентеробактерій здатні до спрямованого метаболізму жовчних, жирних, сечових кислот і холіну.

ВИСНОВКИ

1. В умовах спрямованого штучного культивування *in vitro* досліджена селективна здатність колібактерину, лактобактерину, біфідумбактерину і біфіколу як чинних представників пробіотиків гастроентерального застосування до набуття жовчорезистентності. На рівні здійснення селективних ефектів пасованих варіантів доведена здатність обраних пробіотиків до культивування на натуральних (100%) зразках жовчі.

2. Встановлено, що резистентні варіанти пробіотиків здійснюють культивувальні потенції шляхом утилізаційного використання метаболічно змінених жовчних та жирних кислот зі складу структурних компонентів жовчі.

3. Доведено, що жовчорезистентні варіанти пробіотиків закономірно втрачають за інтегральними ознаками бактеріоциногенності притаманні антагоністичні властивості.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Белобородова Н.В. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — Т. 43, №9. — С. 44-48.
2. Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Аладышева Ж.И., Мацулевич Т.В. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — №3. — С. 83-87.
3. Боровиков В. *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов.* — 2-е изд. — С.Пб.: Питер, 2003. — 688 с.

4. Дикий И.Л. Гепатотропные свойства и адаптивная изменчивость *Proteus*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1977. — 26 с.
5. Кігель Н.Ф., Рожанська О.М., Науменко О.В. //Вісник аграрної науки. — 2002. — №8. — С. 59-62.
6. Мосийчук С.М., Хоменко М.Б., Михайлова Т.С. и др. //Укр. мед. часопис. — 2006. — № 2 (52) — III/IV. — С. 10-20.
7. Салливан А., Норд К. //Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, №3. — С. 275-284.
8. Collins M.D. //Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69 (suppl). — P. 1052S-1057S.
9. Finegold S.M., Sutter V.L., Mathisen G.E. //N. Y.: Academic Press, 1983. — P. 3-11.
10. Lewis S.J., Burmeister S. //J. Clin. Nutr. — 2005. — №59 (6). — P. 776-780.
11. Lin M.Y., Chen T.W. //J. Food Drug Anal. — 2000. — №8. — P. 97-102.
12. Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A. //Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 1999. — №39 (1). — P. 13-126.
13. Pereira D.I., Gibson G.R. //Appl. Environ. Microbiol. — 2002. — №68 (9). — P. 4689-4693.
14. Senna V., Sawada K., Mitsuoka T. //Microbiol. Immunol. — 1984. — №28. — P. 975-986.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **апротинін** (Інгібітори протеїназ. Код АТС В02А В01)

Хворій П. (61 рік) з діагнозом: загострення хронічного панкреатиту для зменшення активності ферментів підшлункової залози було призначено препарат, діючою речовиною якого є апротинін (внутрішньовенно, крапельно по 200 000 АтрОд 1 раз на добу). Одночасно пацієнтка приймала цефтриаксон, платифілін, спазмалгон, даларгін, церукал, но-шпу. Після першого введення препарату, діючою речовиною якого є апротинін, у хворої виникло запаморочення, задуха, артеріальний тиск знизився до 80/50 мм рт. ст. Препарат, діючою речовиною якого є апротинін, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою адреналіну, преднізолону, дофаміну, мезатону, глюкози, фізіологічного розчину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505.
E-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua.

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

Л.Ф.Сілаєва, І.Л.Дикий, А.О.Сілаєв, Н.І.Філімонова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: продукти бджільництва; антимікробна дія; препарати

Наведені результати вивчення антимікробної активності в умовах in vitro препаратів з настойкою прополісу та його фенольною гідрофільною та гідрофобною фракціями. Препарати проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату. Експериментально доведена доцільність використання препаратів з настойкою прополісу і його фенольною гідрофільною та гідрофобними фракціями як антимікробних препаратів. Встановлено, що більш виражену активність препарати проявляють відносно грампозитивних бактерій. Обґрунтовані параметри фармакологічного і технологічного суміщення між препаратами прополісу і синергідними антибіотиками та антисептиками у створенні перспективної номенклатури антимікробних препаратів. Результати порівняльного вивчення антимікробних властивостей супозиторіїв "Антисепт", препаратів "Ципрофлоксацин" і "Настойка прополісу" показують, що препарат "Антисепт" значно перевищує за рівнем антибактеріальної активності ципрофлоксацин та настойку прополісу, причому відносно всього спектра використаних тест-штамів.

Наведені результати порівняльного вивчення антимікробної активності в умовах in vitro препаратів з настойкою прополісу, його фенольною гідрофільною та гідрофобною фракціями. Препарати проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату.

Незважаючи на номенклатурну достатність лікарських препаратів антимікробної і протизапальної дії, проблема ефективного лікування інфекційно-алергічних та гнійно-запальних захворювань залишається однією з найбільш актуальних для сучасної медицини і фармації. Це пояснюється збільшенням агресивності мікробного середовища, насамперед швидкою селекцією і формуванням полірезистентних штамів мікроорганізмів серед багатьох збудників інфекційних захворювань, поширенням мікстфлори, появою великої кількості госпітальних штамів мікроорганізмів,

що призводить до зростання кількості післяопераційних ускладнень, незадовільної ефективності загальноприйнятих методів терапії [4, 9, 15].

Перспективним напрямком у вирішенні цієї проблеми визнано залишається використання природних сполук та їх похідних, які у порівнянні з препаратами хімічного синтезу мають ряд суттєвих переваг, що визначаються низькою токсичністю, багатofакторною біологічною дією, ефективною утилізацією продуктів метаболізму, можливістю диференційованого використання за специфічним призначенням залежно від спектра антимікробної дії.

На кафедрі мікробіології НФаУ протягом багатьох років проводяться комплексні дослідження антимікробних властивостей препаратів природного походження. Особливе місце серед них посідають препарати на основі продуктів бджільництва, розроблені на кафедрі аптечної технології лі-

ків НФаУ. Як відомо, ці препарати проявляють широкий спектр фармакологічної дії — антимікробну, протизапальну, анестезуючу, регенеративну тощо [1, 11].

При розробці препаратів з антимікробними властивостями на основі продуктів бджільництва певного значення набували результати попереднього мікробіологічного скринінгу експериментальних зразків. Результати досліджень були базовими в розробці складу препаратів з урахуванням вибору оптимальних концентрацій діючих і допоміжних речовин, синергізму антимікробної дії та лікарської форми препарату [5, 6, 8, 12, 14]. Спрогнозована перспективність їх клінічного використання за специфічним призначенням.

Метою нашої роботи було узагальнення результатів багаторічних досліджень антимікробної активності в умовах in vitro препаратів на основі продуктів бджільництва, розроблених на кафедрі АТЛ НФаУ.

Матеріали та методи

Об'єктами досліджень були препарати з настойкою прополісу:

Таблиця 1

Антимікробна активність лікарських форм з настояюкою прополісу

Препарати	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм*				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Вушні краплі "Пропотид"	25,1±0,4	16,0±0,86	24,1±0,5	25,1±0,8	21,9±0,7
Присипка "Пропоцид"	21,2±0,5	18,0±0,1	18,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
Супозиторії "Антисепт"	42,0±0,4	36,5±0,5	34	4±1,1	53,1±0,8
Протизапальний збір	15,2±0,5	13,0±0,2	13,2±0,2	14,4±0,6	15,1±0,8
Сечогінний збір	15,6±0,4	13,6±1,2	14,1±0,86	14,0±0,2	15,±0,86

Примітка. * — $P < 0,05$

вушні краплі "Пропотид", присипка "Пропоцид", супозиторії "Антисепт", протизапальні і сечогінні збори; препарати з фенольним гідрофільним препаратом прополісу (ФГПП): таблетки "Фепрогіт", сироп "Пропомедин", таблетки "Прополтин", гранули "Прополтин", супозиторії ректальні; препарати з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГП): таблетки "Прополін", гранули "Флаїт", стоматологічний гель "Пропостом", супозиторії вагінальні. При порівняльному вивченні розроблених препаратів з тими, що використовуються у медичній практиці за специфічним призначенням, використовували препарати: присипку з настояюкою прополісу "Puder propolisovi 3%" ("Arirol farma", Польща), "Дитячу присипку" (Лубнихімфарм, Україна), гелі для ясен — "Парагель" (Фармацевтична фабрика, м. Львів) і "Піральвекс" (Norgine Pharma), 3% розчин кислоти борної спиртовий (Київське обласне підприємство "Фармацевтична фабрика" і препарат "Аурісан" (дослідний завод ДНЦЛЗ).

Як тест-штами використовували еталонні штами із американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Чистоту кожної культури перевіряли за типовими морфологічними, тінкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Вивчення антимікробної активності препаратів проводили за

гальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації "колодязів" [7].

Про рівень антимікробної активності препаратів судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним препаратом. Кожний препарат досліджували в шести повторях. Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента ($P < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати досліджень свідчать про варіабельність спектра і рівня антимікробної дії препаратів з настояюкою прополісу, фенольним гідрофільним і гідрофобним препаратами прополісу (табл. 1, 2, 3).

Порівняльна оцінка результатів вивчення антибактеріальної дії препаратів з настояюкою прополісу показала наступне. Вушні краплі "Пропотид", присипка "Пропоцид", супозиторії "Антисепт", протизапальний і сечогінний збори проявляють більш виражену дію відносно грампозитивних і менш виражену або індиверентну відносно грамнегативних бактерій та гриба *Candida albicans* (табл. 1). Більш високий рівень антибактеріальної активності проявляє препарат "Антисепт", про що свідчать відповідні зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів: від 34,4-36,5 мм для культур *P. aeruginosa*, *E. coli* до 42,0-53,1 мм для *S. aureus* і *B. subtilis*. Дещо поступаються за рівнями активності препарати "Пропотид" і "Пропоцид". Виявлено недостатню чутливість кишкової і синьогнійної

паличок до протизапального і сечогінного зборів з настояюкою прополісу і помірну дію відносно культур золотистого стафілокока та сінної палички. Більш виражені рівні антибактеріальної активності вищезазначених препаратів з настояюкою прополісу, крім рослинних зборів, можна пояснити введенням до їх складів у субактивних концентраціях антимікробних препаратів: антибіотика ципрофлоксицину ("Антисепт"), стрептоциду ("Пропоцид") і димексиду "Пропотид"). Слід відзначити більш виражену активність вушних крапель "Пропотид" відносно культури гриба *Candida albicans* у порівнянні з іншими препаратами з настояюкою прополісу. У той же час супозиторії "Антисепт", незважаючи на високий рівень антибактеріальної активності, проявили індиверентну антикандидозну дію.

Порівняльна оцінка антимікробної дії препаратів на основі фенольного гідрофільного та фенольного гідрофобного препаратів прополісу також свідчить про більш виражену антимікробну дію препаратів відносно грампозитивних бактерій (табл. 2). Однак препарати на основі гідрофобного препарату за рівнем антибактеріальної активності дещо поступаються препаратам на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу. Виключення складають стоматологічний гель "Пропостом" і супозиторії вагінальні, які проявили більш високу антистафілококову активність у порівнянні з іншими препаратами з фенольною гідрофобною фракцією прополісу.

Таблиця 2

Антимікробна активність препаратів на основі фенольного гідрофільного і гідрофобного препаратів прополісу

Препарати	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
На основі фенольного гідрофільного препарату прополісу					
Таблетки “Фепрогіт”	17,1±0,8	13,7±0,4	14,6±1,2	15,8±0,4	13,0±0,4
Сироп “Пропомедин”	36,1±0,8	33,6±0,6	13,2±0,3	32,5±1,1	13,0±0,4
Таблетки “Прополтин”	19,4±0,3	21,3±0,6	13,2±0,4	18,0±0,4	13,2±0,3
Гранули “Прополтин”	19,3±0,9	21,8±0,7	14,2±1,3	18,2±0,3	13,0±0,8
Супозиторії	18,4±1,6	17,4±0,5	13,2±0,3	19,2±0,3	13,2±0,3
На основі фенольного гідрофобного препарату прополісу					
Таблетки “Прополін”	14,8±1,3	13,0±0,8	13,6±0,3	13,6±0,4	12,8±0,4
Гранули “Флаїт”	15,2±0,5	13,2±0,4	13,6±0,3	14,2±1,3	13,6±0,3
Стоматологічний гель “Пропостом”	20,3±0,9	14,0±0,2	13,4±0,6	14,3±0,9	20,6±0,8
Супозиторії вагінальні	20,2±0,4	17,5±0,3	12,7±0,2	17,6±0,3	13,3±0,3

Примітка. * — P<0,05

Більш високі рівні антибактеріальної активності сиропу “Пропомедин” відносно культур золотистого стафілокока, кишкової і сінної паличок у порівнянні з іншими препаратами можна пояснити синергійною дією ФГПП і введеного до складу препарату меду квіткового, що підтверджується результатами попередніх досліджень експериментальних зразків препарату [12].

З метою порівняльної оцінки розроблених препаратів з існуючими, що використовуються за специфічним призначенням, нами було проведено додаткові експерименти.

Порівняльна оцінка антимікробної активності вушних крапель з настійкою прополісу “Пропотид” та препаратів порівняння — “3% спиртовий розчин кислоти борної” та вушних крапель “Аури-

сан” свідчить про те, що препарат “Пропотид” не поступається за рівнем антистафілококової активності кислоті борній, а відносно культур синьогнійної і сінної паличок значно перевищує її, проявляючи активність відносно кишкової палички (табл. 3). У порівнянні з препаратом “Аурисан” препарат з настійкою прополісу поступається йому за рівнем антистафілококової активності та ак-

Таблиця 3

Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів “Пропотид”, “Кислота борна” та Аурисан”

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Пропотид	25,1±0,4	16,0±0,86	24,1±0,5	25,1±0,8	21,9±0,7
Кислота борна	25,3±0,6	12,0±0,2	21,0±0,2	13,0±0,5	35,5±1,6
Аурисан	30,8±0,4	25,6±1,2	18,0±0,2	25,1±0,5	22,0±0,1

Таблиця 4

Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів “Пропостом”, “Парагель” і “Піральвекс”

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Пропостом	20,3±0,9	14,0±0,2	13,4±0,6	19,3±0,9	20,6±0,8
Парагель	17,8±0,6	13,0±0,2	13,2±0,2	13,9±0,5	16,5±1,6
Піральвекс	23,8±0,4	13,6±1,2	12,7±0,2	14,1±0,5	19,0±0,1

Таблиця 5

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів
“Пропоцид”, “Puder propolisovi” та “Дитяча присипка”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Пропоцид	21,2±0,5	18,0±0,1	19,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
Puder propolisovi	20,0±0,1	20,5±0,9	18,2±0,1	19,1±0,1	19,8±0,8
Дитяча присипка	12,0±0,1	12,1±0,2	11,7±0,8	12,0±0,1	12,0±0,1

Таблиця 6

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів
“Антисепт”, “Ципрофлоксацин” і “Настойка прополісу”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
Антисепт	42,0±0,4	36,5±0,5	34	4±1,1	53,1±0,8
Ципрофлоксацин	36,0±0,9	44,1±1,1	43,1±0,5	50,4±0,6	14,1±0,8
Настойка прополісу	18,2±0,4	16,1±0,5	13,4±1,2	16,2±0,5	13,±0,4

Примітка. * — P<0,0

тивності проти кишкової палички, проявляючи більш виражену активність відносно культури синьогнійної палички і рівну з ним відносно гриба *Candida albicans*.

Порівняльне вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з ФГПП “Пропостом” і препаратів специфічного призначення — гелів для ясен “Парагель” і “Піральвекс” показало, що за рівнем антистафілококової активності препарат “Пропостом” перевищує препарат “Парагель”, але поступається препарату “Піральвекс”, проявляючи більш високу активність у порівнянні з цими препаратами відносно культур *B. subtilis* і *C. albicans* (табл. 4). Як свідчать результати досліджень, в умовах експерименту не виявлено суттєвої різниці у прояві антимікробного ефекту розробленого препарату і препаратів порівняння відносно культур *E. coli* і *P. aeruginosa*.

Як свідчать результати порівняльного вивчення антимікробної активності присипки з настойкою прополісу “Пропоцид” і препаратів специфічного призначення —

“Puder propolisovi 3%” та “Дитяча присипка”, препарат “Пропоцид” за рівнем активності відносно культури *E. coli* поступається препарату порівняння “Puder propolisovi 3%”, практично еквівалентний йому відносно культур *B. subtilis* і гриба *C. albicans*, але перевищує за рівнем активності відносно культур *S. aureus* і *P. aeruginosa* (табл. 5). В умовах експерименту “Дитяча присипка” антимікробну дію не проявила.

Результати порівняльного вивчення антимікробних властивостей супозиторіїв “Антисепт”, препаратів “Ципрофлоксацин” і “Настойка прополісу”, що наведені в табл. 6, показують, що препарат “Антисепт” значно перевищує за рівнем антибактеріальної активності ципрофлоксацин та настойку прополісу, причому відносно всього спектра використаних тест-штамів, що свідчить про синергізм їхньої дії при сумісному використанні у складі препарату.

ВИСНОВКИ

1. Препарати з настойкою прополісу, фенольним гідрофільним і гідрофобним препаратами пропо-

лісу проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату.

2. Більш виражену активність препарати проявляють відносно грампозитивних бактерій.

3. Експериментально доведена доцільність використання препаратів з настойкою прополісу і його фенольного гідрофільною та гідрофобними фракціями як антимікробних препаратів.

4. Вушні краплі “Пропотид”, стоматологічний гель з ФГПП “Пропостом”, присипка “Пропоцид” за спектром антибактеріальної активності не поступаються препаратам порівняння, що використовуються в медичній практиці за специфічним призначенням, а відносно деяких культур навіть перевищують їх за активністю.

5. Обґрунтовані параметри фармакологічного і технологічного суміщення між препаратами прополісу і синергідними антибіотиками та антисептиками у створенні перспективної номенклатури антимікробних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку // Матер. 3 з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — 448 с.
2. Волянський Ю.Л., Грищенко І.С., Широбоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2004. — 38 с.
3. Державна фармакопея України. — 1 вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Дикий І.Л., Бочаров О.А., Сілаєва Л.Ф. // Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку. Матер. 3 з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — С. 336-343.
5. Дроздов В.Н., Разин П.С. Смешанные инфекции // Очерки инфекционных и схожих болезней / Под ред. проф. А.И.Кортнева. — М., 1997. — С. 296-311.
6. Козир Г.Р., Сілаєва Л.Ф. // Тез. доп. 1 Міжнар. наук.-практ. конф. "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. — Тернопіль. 6-7 квітня 2006. — С. 154- 155.
7. Котенко О.І., Дикий І.Л., Сілаєва Л.Ф. та ін. // Тез доп. наук. конф. "Актуальні проблеми фармацевтичної і медичної науки і практики". — Запоріжжя, 2003. — С. 177-181.
8. Пат. 28428 А Україна А 61 К 35/78. Лікарський засіб, що має антивірусну та антимікробну активність / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, І.А.Ткачук та ін. — №97020548. — Заявл.: 10.02.97. Опубл.: 16.10.2000. — Бюл. №5-11.
9. Сидоренко С.В. // Русс. мед. журн. — 1998. — №6. — С. 6-11.
10. Синяков А.Ф. Большой медовый лечебник. — М.: ЭКСМО-пресс, 2000. — 592 с.
11. Тихонов А.И. // Апітерапія: погляд у майбутнє. Матер. 2 з'їзду апітерапевтів України (31 жовтня — 1 листопада 2002 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. — С. 18-35.
12. Тихонов О.І., Т.Г.Ярних Т.Г., Л.Ф.Сілаєва Л.Ф. та ін. Сб науч. статей (международ. сбор. матер. по созданию и апробации новых лекарственных средств). — Х., 1996. — Т. 1. — С. 300-313.
13. Тихонов О.І., Тихонова С.О., Сятиня М.Л. та ін. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 133-137.
14. Черних Ю.В., О.І.Тихонов О.І., Дикий І.Л. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №1 (41). — С. 31-34.
15. Valenti W.M., Dorn M.R., Andrews B.P. // Am. J. Infect. Control. — 1988. — №110. — P. 149-153.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.

ІНФЕКЦІЙНОЗАЛЕЖНІ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО І ГАЗОВОГО СТАНУ КРОВІ В УМОВАХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КОРЕКЦІЇ КАРБОРЕНОМ

О.І.Набока

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: кислотно-лужний стан; газовий склад крові; артеріальна гіпертензія; карборен

Представлено вивчення інфекційнозалежних порушень кислотно-лужного і газового стану крові в умовах артеріальної гіпертензії та перспективи їх корекції карбореном. Вперше в умовах артеріальної гіпертензії виявлено патогенетичний вплив інфекційного фактора на закономірності порушень кислотно-лужного і газового стану крові. Порушення кислотно-лужного стану у спонтанно гіпертензивних щурів проявляються субкомпенсованим метаболічним ацидозом, а саме: зниженням насичення гемоглобіном артеріального і венозного русла, збільшенням парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові, зменшенням парціального напруження кисню в артеріальному і венозному руслі та порушенням практично всіх буферних систем венозної крові. Карборен у дозі 10,8 мг/кг в умовах артеріальної гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів нормалізує гемоглобінові і фосфатну буферні системи та систему плазми крові. Необхідно відмітити, що у карборену нами раніше виявлені супутні види активності: антигіпоксична і антиоксидантна, що значно вплинуло, на наш погляд, на компенсацію кислотно-лужного стану у спонтанно гіпертензивних щурів.

Однією з важливих умов життєдіяльності організму є постійність концентрації водневих іонів у позаклітинному просторі і клітинах — кислотно-лужний стан (КЛС) або кислотно-лужна рівновага. Іншими словами, КЛС — відносна постійність реакції внутрішнього середовища організму, що кількісно характеризується концентрацією водневих іонів (протонів) [2]. КЛС при різних патологічних станах вивчено недостатньо. Є одиничні праці, що характеризують КЛС при патології нирок [1, 2, 4]. Це стосується, насамперед, рН середовища, буферних систем крові (карбонатної, фосфатної, білкової) [4, 6]. Окрім швидкодіючих буферних механізмів крові та ефективної ролі легень у регуляції КЛС, на підтримку постійності рН внутрішнього середовища організму

беруть участь і більш повільні процеси в нирках. Нирки здатні виводити з сечею ряд катіонів та аніонів у значно більшій концентрації, ніж вони містяться в плазмі крові. Особливо велика роль нирок у виведенні кислих продуктів розпаду. Основу цих фізіологічних процесів складають дві специфічні особливості, притаманні клубочковому і канальцевому апарату нефрону. По-перше, виводячи з плазми крові катіони і аніони в пропорціях, що відбивають їх вміст у плазмі крові, нирки здатні активно реабсорбувати бікарбонати в канальцях. По-друге, в дистальних відділах канальців можливе виділення додаткової кількості кислих продуктів, а також зв'язування водневих іонів та утворення речовин (наприклад, хлористого амонію), які здатні змінювати рН сечі [4, 5, 9, 10, 11].

Основними біохімічними показниками КЛС організму є актуальний (справжній) рН, актуальне (справжнє) парціальне напруження вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$), стандартний (SB — “Standart Bicarbonate”), буферні основи (BB — “Buffer Base”), надлишок (нестача) буферних основ (BE — “Base Excess”) [1, 3, 4, 5]. Однак, за даними вітчизняної та зарубіжної літератури, системного вивчення змін КЛС як в експерименті, так і у хворих з артеріальною гіпертензією не проводили.

Тому, метою даного дослідження стало вивчення порушень КЛС та газового складу крові у спонтанно гіпертензивних щурів (SHR-щурів) та перспективи їх корекції карбореном.

Матеріали та методи

КЛС і газовий склад крові вивчали за методом P.Astrup [8] на БМС-ЗМК-2 мікроаналізаторі кислотно-лужної рівноваги фірми “Radiometer” (Копенгаген, Данія).

Таблиця 1

**Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів
у порівнянні з інтактними тваринами (X±Sx)**

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		SHR-щури	інтактні тварини
pH	артеріальне венозне	7,28±0,009 7,22±0,012	7,30±0,011 7,24±0,011
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	60,60±1,09* 58,00±1,11	45,83±1,52 56,67±0,73
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-2,50±0,42 -2,66±0,47	-3,33±0,44 -2,08±0,50
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	23,08±0,40 23,22±0,38	21,83±0,38 23,92±0,38
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	24,58±0,38 24,83±0,38	23,25±0,42 25,50±0,37
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	21,25±0,35 20,83±0,38	21,00±0,20 21,08±0,44
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	45,50±0,42 45,33±0,47	44,67±0,44 46,25±0,48
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	51,00±1,16* 27,67±0,73*	78,83±1,95 31,17±1,09
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	79,33±1,52* 39,33±1,91*	93,83±0,49 48,83±2,75
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		40,00±1,65	45,00±2,54
ПРУК		37,67±1,54	35,83±2,11

Примітки:

- 1) * — вірогідно по відношенню до інтактних тварин, p<0,05;
2) n = 10 — кількість тварин у групі.

За нормограмою Siggaard-Andersen знаходили: pCO₂ — парціальний тиск вуглекислого газу, мм рт. ст.; pO₂ — парціальний тиск кисню, мм рт. ст.; BE (Base Excess) — надлишок чи нестача буферних основ, ммоль/л; SB (Standard Bicarbonate) — стандартний бікарбонат, ммоль/л; AB (Actual Bicarbonate) — істинний бікарбонат, ммоль/л; BB (Buffer Base) — сума буферних основ, ммоль/л; tCO₂ — тотальний вуглекислий газ, мм рт. ст.; HbO₂ — рівень оксигемоглобіну, %.

Для обчислення артеріально-венозної різниці за киснем в об'ємних відсотках користувалися формулою:

$$AB = \frac{Hba \times 1,34 \times HbO_{2a}}{100} - \frac{Hbv \times 1,34 \times HbO_{2b}}{100},$$

де: AB — артеріально-венозна різниця, ммоль/л;

Hba — вміст гемоглобіну в артеріальній крові, г%;
Hbv — вміст гемоглобіну у венозній крові, г%;
HbO_{2a} — відсоток насичення артеріальної крові киснем;
HbO_{2b} — відсоток насичення венозної крові киснем;
1,34 — константа Гюфнера.

Відсоток утилізації кисню (ПРУК) обчислювали за формулою:

$$ПРУК = \frac{AB \times 10000}{Hba \times 1,34 \times HbO_{2a}}$$

Артеріальну і венозну кров для визначення газового складу і КЛС одержували з лівого (артеріальна) і правого (венозна) шлуночків серця щурів під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) шприцем, промитим гепарином, і вносили під вазелінову олію в кількості 2 мл [7, 8].

Експерименти проведені на 3-х групах щурів по 10 у кожній. Перша група — інтактні тварини, друга — SHR-щури з артеріаль-

ною гіпертензією, отримані з розплідника лабораторних тварин "Біомодельсервіс", м. Київ, третя група — SHR-щури, яким вводили карборен у дозі 10,8 мг/кг.

Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення

Результати проведених експериментів показали, що у SHR-щурів в порівнянні з інтактними тваринами змінена кислотно-лужна рівновага в організмі (табл. 1).

Це стосується, передусім, pCO₂ артеріальної крові (p<0,05), PO₂ артеріальної і венозної крові (p<0,05), а також HbO₂ артеріального і венозного русла (p<0,05). Більше того, у SHR-щурів достовірно збільшується парціальний тиск CO₂ у артеріальній крові до 60,60±1,09 мм рт. ст. в порівнянні з показниками інтактних тварин. Одночасно спостерігалось рівномірне падіння парціального напруження кисню в артеріальному (51±1,16 мм рт. ст.) і венозному (27,67±0,73 мм рт. ст.) руслі.

Разом з тим знижується відсоток насичення гемоглобіну крові киснем (79,33±1,52%; 39,33±1,91%). Вказані зміни КЛС зберігалися на фоні практично стабільних характеристик артеріовенозного градієнта оксигемоглобіну (40,00±1,65%) і відсотка утилізації кисню тканинами (37,67±1,54%).

Через 3 і 7 днів спостереження показники КЛС у SHR-щурів залишалися на такому ж рівні. Невеликі коливання pH, pCO₂, PO₂, HbO₂ пов'язані, мабуть, з невеликим стресом, який тварини отримують під час експерименту. Введення карборену в ЕД50 (10,8 мг/кг) на 3, і, особливо, на 7 добу сприяло відновленню КЛС,

Таблиця 2

Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів на третю добу експерименту під впливом карборену ($X \pm S_x$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		SHR-щури + карборен	SHR-щури (контроль, без введення препарату)
pH	артеріальне венозне	7,24±0,009 7,18±0,009	7,22±0,009 7,15±0,011
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	50,33±0,90* 58,50±1,41*	46,00±0,60 49,83±1,60
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-4,67±0,25* -5,33±0,25*	-7,58±0,38 -9,08±0,22
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	21,08±0,22* 21,00±0,20*	18,17±0,31 17,08±0,28
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	22,58±0,22* 22,50±0,20*	19,67±0,31 18,58±0,28
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	19,50±0,23* 17,83±0,38*	17,50±0,33 15,75±0,20
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	43,33±0,25* 42,67±0,25*	40,02±0,38 38,92±0,22
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	45,33±1,39* 31,33±0,96	39,67±1,02 31,00±1,41
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	71,00±2,21* 43,67±2,57	62,00±2,09 42,00±3,65
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		27,33±1,73*	20,00±2,34
ПРУК		29,00±1,08	24,33±3,28

Примітки:

1) * — вірогідно по відношенню до контролю, $p < 0,05$;2) $n = 10$ — кількість тварин у групі.

хоча спостерігалися ще незначні відхилення.

На третю добу експерименту (табл. 2) у тварин, які не отримували карборен, порушення КЛС вкладалися у картину часткового компенсування метаболічного ацидозу за параметрами артеріальної (pH — 7,22±0,009; pCO₂ — 46,0±0,60 мм рт. ст.; BE — 7,58±0,38 ммоль/л) і венозної (pH — 7,15±0,011; pCO₂ — 49,83±1,60 мм рт. ст.; BE — 9,08±0,22 ммоль/л) крові.

Мало місце зниження вмісту стандартного бікарбонату до 17,5±0,33 ммоль/л, 15,75±0,2 ммоль/л, а також актуального бікарбонату артеріального і венозного русла до 18,17±0,31 ммоль/л та 17,08±0,28 ммоль/л відповідно. Як наслідок відбувалося зменшення суми буферних основ (40,02±0,38 ммоль/л та 38,92±0,22 ммоль/л).

Насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові значно зни-

жувалося (62,00±2,09%), на той час як венозної залишалось у межах фізіологічних коливань (42,00±3,65%). Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну був вірогідно нижчим, ніж у інтактних тварин.

У SHR-щурів знижувався парціальний тиск кисню у артеріальній крові (39,67±1,02 мм рт. ст.). Артеріальна гіпоксемія приводила до зменшення утилізації кисню тканинами (24,33±3,28%).

На фоні введення карборену показники артеріальної крові вкладалися у рамки респіраторного ацидозу (pH — 7,24, pCO₂ — 50,33±0,90 мм рт. ст.; BE — 4,67±0,25 ммоль/л).

Рівень стандартного бікарбонату зменшувався (19,50±0,23 ммоль/л), а актуального зберігався у межах цифр інтактної групи (21,08±0,22 ммоль/л), на той час як параметри венозного русла вказували на розвиток суб-

компенсованих метаболічних порушень (pH — 7,18±0,009; pCO₂ — 58,50±1,41 мм рт. ст.; BE — 5,33±0,25 ммоль/л; SB — 17,83±0,38 ммоль/л; AB — 21,00±0,20 ммоль/л; BB — 42,67±0,25 ммоль/л). Гіпотензивна дія карборену позначилася і на ступені насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові. Падіння парціального тиску кисню у артеріальній крові було значно меншим за (45,33±1,39 мм рт. ст.), а у венозній крові напруження кисню залишалось у межах фізіологічної норми. Артеріовенозний градієнт по оксигемоглобіну знижувався не настільки суттєво (27,33±1,73%), як у тварин контрольної групи (20,00±2,34%).

На 7 добу експерименту (табл. 3) газометричні показники тварин, які не отримували карборен, свідчили про помірний декомпенсований метаболічний ацидоз (pH — 7,24±0,015; 7,11±0,013; pCO₂ — 46,17±1,60 мм рт. ст.; 53,67±1,04 мм рт. ст.; BE — 7,13±0,35 ммоль/л; 7,92±0,36 ммоль/л), який перебігав з великим напруженням адаптаційних механізмів, про що свідчать цифри буферних систем (SB — 17,75±0,33; 16,42±0,47 ммоль/л; AB — 18,33±0,31; 18,33±0,31 ммоль/л; BB — 40,83±0,35; 40,04±0,36 ммоль/л).

На низькому рівні утримувалися парціальне напруження кисню (56,33±1,09 мм рт. ст.) і концентрація оксигемоглобіну (80,25±3,74%) в артеріальній крові. Гіпоксемія стала причиною зменшення утилізації кисню тканинами (22,5±3,16%), бо в цілому у тварин зберігалися прояви часткового компенсованого метаболічного ацидозу.

Застосування карборену сприяло відновленню КЛС на сьому добу досліду, хоча спостерігалися ще незначні відхилення від норми показників буферних систем венозної крові (SB — 20,17±0,35 ммоль/л; AB — 22,75±0,48 ммоль/л; BB — 43,50±0,41 ммоль/л). Наслідком гіпотензивної дії карборену стало збільшення рівня оксигемоглобіну (91,75±0,69%; 47,00±1,80%), парціального тиску кисню у судинному руслі (72,0±1,24;

Таблиця 3

**Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів на
сому добу досліду під впливом карборену ($X \pm Sx$)**

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		артеріальна гіпертензія (SHR-щурі) + карборен	артеріальна гіпертензія (контроль, без введення препарату)
pH	артеріальне венозне	7,31±0,009* 7,23±0,012*	7,24±0,015 7,16±0,013
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	50,67±1,17 54,17±1,34	46,17±1,60 53,67±1,04
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-2,50±0,41* -3,83±0,48*	-7,17±0,35 -7,92±0,36
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	22,75±0,48* 23,17±0,44*	18,33±0,31 18,33±0,31
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	22,25±0,48* 24,67±0,44*	19,83±0,31 19,83±0,31
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	20,17±0,35* 19,17±0,49*	17,75±0,33 16,42±0,47
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	43,50±0,41* 44,17±0,48*	40,83±0,35 40,04±0,36
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	76,00±1,24* 32,00±0,82	17,33±1,09 19,33±1,84
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	91,75±0,69* 47,00±1,80	80,25±3,74 56,50±3,93
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		42,75±1,35*	23,75±1,13
ПРУК		24,17±1,16*	22,50±1,49

Примітки:

- 1) * — вірогідно по відношенню до контролю, $p < 0,05$;
- 2) $n=10$ — кількість тварин у групі.

33,33±0,8 мм рт. ст.), нормалізація процесу утилізації кисню тканинами (27,17±1,16%). Необхідно відмітити, що у карборену раніше виявлені супутні види активності: антигіпоксична і антиоксидантна, що значно вплинуло, на наш погляд, на компенсацію КЛС у групи щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у SHR-щурів у порівнянні з інтактними тваринами спостерігаються суттєві порушення кислотно-лужного і газового стану крові.

2. Порушення КЛС у групи щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією проявляються субкомпенсованим метаболічним ацидозом, а саме: зниженням насичення гемоглобіном артеріального і венозного русла, збільшенням парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові, зменшенням парціального напруження кисню в артеріальному і венозному руслі та порушенням практично всіх буферних систем венозної крові.

3. Карборен у дозі 10,8 мг/кг в умовах артеріальної гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів нормалізує гемоглобінову, фосфатну буферні системи та систему плазми крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алейникова Т.Л., Авдеева Д.В., Андрианова Л.Е. Биохимия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 784 с.
2. Баканов М.И. //Мед. научный и учебно-метод. журн. — 2001. — №3. — С. 17-28.
3. Бучаченко А.Л. Новая изотопия в химии и биохимии. — М.: Наука, 2007. — 192 с.
4. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. — М.: Наука, 1999. — 320 с.
5. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. — М.: Дрофа, 2006. — 640 с.
6. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. — М.: Медицина, 2005. — 228 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 318-320.
8. Astrup P. //Danish Med. Bull. — 1955. — №2. — P. 136-140.
9. Diehl M., Manolopoulou M., Risse J.H. et al. //Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.— 2002.— Vol. 29, Ap. 1.— P. 262.
10. Joffly S., Rosner M.N. //Amer. J. of Kidney Dis. — 2005. — Vol. 46, №1. — P. 1-10.
11. Sibon I., Ghorayeb I., Henry P. //Neurol. — 2003. — №61 (8). — P. 1157-1158.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ ВЗАЄМОДІЇ СТАФІЛОКОКОВОЇ ВАКЦИНИ І ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ВИЧАВОК ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО ТА МЕТИЛУРАЦИЛУ

І.Л.Дикий, Н.А.Домар, О.А.Бочаров, А.А.Січкарь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: імуномодулятори; антитілоутворення; вичавки винограду культурного; метилурацил; таблетки

Представлені результати імунологічного дослідження таблеток на основі комбінації біологічно активної субстанції рослинного походження з вичавок винограду сорту Каберне-Совіньйон та субстанції синтетичного походження — метилурацилу. Отримані результати свідчать про синергічну дію компонентів порошку вичавок винограду та метилурацилу на здатність до антитілоутворення. Встановлено, що таблетки під умовною назвою “Вітацил” активізують поствакцинальну імунну відповідь, що реалізується в синтезі антибактеріальних та антитоксичних антитіл. Доведено, що розроблені таблетки мають імуномодулюючу активність, яка проявляється через стимуляцію протистафілококового імунітету і поліклональну активацію В-лімфоцитів.

У теперішній час в етіологічній структурі інфекційних захворювань значну питому вагу займають умовно патогенні мікроорганізми. Провідне місце в загальному об'ємі гнійно-запальних захворювань людини по поширенню та різномаяттю клінічного прояву займають стафілококові інфекції [16]. Стафілококи багато в чому погіршують проблему внутрішньолікарняних інфекцій в хірургічних, педіатричних і гінекологічних стаціонарах. Вони є провідними патогенами при інфекціях новонароджених, септичних ендокардитах, в онкологічних хворих, при трансплантації органів і тканин. Надзвичайна гострота і важливість проблеми стафілококових інфекцій обумовлена широким розповсюдженням у всіх країнах антибіотикорезистентних штамів стафілококів, що є причиною суттєвого обмеження вибору антибактеріальних препаратів для лікування [10, 11, 13-15, 18, 19]. Одним з напрямків боротьби зі стафілококовими інфекціями є застосування вакцин

та антитоксинів [6, 8]. Однак необхідно враховувати, що стафілококові інфекції перебігають, як правило, на фоні зниженої імунологічної реактивності організму, що обумовлює доцільність використання імуномодулюючих препаратів на основі субстанцій природного та синтетичного походження для стимуляції антимікробного та антитоксичного імунітету [5, 6, 8, 9].

Перспективною у даному аспекті є біологічно активна субстанція природного походження — нативний порошок вичавок винограду (ПВВ) культурного [1, 7, 12, 17, 20-24]. На кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом проф. Кисличенко В.С. були досліджені якісний та кількісний склад вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньйон, які при попередньому доклінічному вивченні показали імуномодулюючу активність [7]. Подальшими дослідженнями на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під

керівництвом проф. Дикого І.Л. була встановлена взаємопотенціююча за абсолютними рівнями підвищена фармакологічна сумісність між субстанцією з вичавок винограду і метилурацилом (у співвідношенні 19:1 відповідно) у стимуляції факторів неспецифічної резистентності за показниками ланцюгів фагоцитарної системи [4]. Проведені дослідження зумовили створення нового препарату — таблеток на основі комбінації ПВВ та метилурацилу під умовною назвою “Вітацил” [3]. Під керівництвом проф. Яковлевої Л.В. була доведена його відносна нешкідливість при вивченні гострої токсичності [2].

Метою нашої роботи стало дослідження імуномодулюючого ефекту взаємодії стафілококової вакцини і таблеток з вичавками винограду культурного та метилурацилом “Вітацил”.

Матеріали та методи

Для вивчення імуномодулюючого ефекту взаємодії стафілококової вакцини і таблеток на основі вичавок винограду культурного та метилурацилу визначали титри проти стафілококових антимікробних і антитоксичних ан-

І.Л.Дикий — доктор мед. наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1
Динаміка титрів антитіл до *St. aureus* у сироватці крові кроликів при введенні стафілококової вакцини і досліджуваних таблеток, \log_2 (РА), n=20

Групи тварин	Препарати, що вводили	Титр АТ, \log_2 (РА)		
		до введення	10 день	22 день
Контроль	Вакцина стаф.	негат.	3,6±0,2	4,8±0,2
Дослідна №1	Вакцина + таблетки без метилурацилу	Те саме	4,6±0,2	5,8±0,2
Дослідна №2	Вакцина + таблетки "Вітацил"	— " —	5,0±0,4*	6,3±0,2*
Дослідна №3	Вакцина + таблетки з екстрактом ехінацеї	— " —	3,9±0,2	5,2±0,2*

Примітка. * — різниця достовірна по відношенню до контролю, $p < 0,05$

Таблиця 2
Динаміка титрів антитоксичних антитіл до токсину *St. aureus* у сироватці крові кроликів, n=20

Групи тварин	Титр АТ		
	до введення	10 день	22 день
Контроль	1:10	1:10	1:10
Дослідна №1	1:10	1:20	1:40
Дослідна №2	1:10	1:40*	1:80*
Дослідна №3	1:10	1:20	1:40

Примітка. * — достовірно по відношенню до контролю, $p < 0,05$

титіл. З цією метою застосовували розвернену реакцію аглютинації (РА) і реакцію непрямої геммаглютинації (РНГА). Визначення кількості В-лімфоцитів проводили методом комплементарного розеткоутворення (ЕАС-РОК) за Г.Фримелем.

У досліді використовували 20 кроликів масою тіла 2,5-3,0 кг. За принципом аналогів було сформовано 4 групи тварин по 5 особин у кожній. Тварини дослідних і контрольної груп були щеплені інактивованою стафілококовою вакциною, яку вводили двократно на 1 та 10 добу експерименту в дозі 1 см^3 (1 млрд м. т). Тварини 1-ї дослідної групи після щеплення протягом 7 діб щоденно отримували 250 мг ПВВ у вигляді таблеток, 2-ї — комбінацію ПВВ з

метилурацилом (250 мг та 12,5 мг відповідно) у вигляді таблеток "Вітацил", 3-ї — 200 мг екстракту ехінацеї в таблетках. Тварини контрольних груп були інтактними. Протягом експерименту проводили контроль за клінічним станом тварин дослідних та контрольної груп.

Результати та їх обговорення

Дані представлені в табл. 1 і 2 свідчать, що до щеплення у тварин дослідних і контрольної груп відсутні титри антистафілококових антитіл, однак встановлено наявність антитоксичних антитіл у невисоких титрах. Збільшення титрів антибактеріальних антитіл у сироватці крові тварин дослідних і контрольної груп за-

реєстровано на 10 добу дослідження.

Так, у тварин контрольної групи титр протистафілококових антитіл збільшився на 10 добу до $3,6 \log_2$, а через 20 діб — до $4,8 \log_2$. У тварин дослідних груп, яким після щеплення протягом 7 діб перорально вводили ПВВ (1-а дослідна група), таблетки "Вітацил" (2-а дослідна група) і таблетки з екстрактом ехінацеї (3-я дослідна група) спостерігали більш виражену сероконверсію в порівнянні з контролем. Так, у тварин 1-ї дослідної групи зареєстровано збільшення титру антитіл на 10 добу до $4,6 \log_2$, а на 20 добу — до $5,8 \log_2$; у тварин 2-ї дослідної групи на 10 добу — до $5,0 \log_2$, а на 20 добу — до $6,0 \log_2$, у тварин 3-ї дослідної групи на 10 добу — до $3,9 \log_2$, а на 20 добу — до $5,2 \log_2$. Тенденція до більш вираженого підвищення титрів антитіл у тварин 2-ї дослідної групи може свідчити про синергічну дію метилурацилу і ПВВ на антитілоутворення.

Використання інактивованої стафілококової вакцини не призвело до зміни титрів антитоксичних антитіл у тварин контрольної групи. Але у тварин дослідної групи, які отримували таблетки "Вітацил", встановлено значне збільшення титрів антитоксичних антитіл (табл. 2). Так, у тварин 2-ї дослідної групи титр антитоксичних антитіл зріс на 22 день дослідження з 1:10 до 1:80, а у тварин 1-ї та 3-ї дослідних груп збільшення цього показника менш суттєве (з 1:10 до 1:40). Це пов'язано з тим, що ехінацея є природним імуностимулятором, що стимулює переважно функціональну активність фагоцитів, а таблетки на основі ПВВ та метилурацилу крім активації фагоцитозу мають здатність до стимуляції антитілоутворення.

З даних, поданих у табл. 3, видно, що застосування таблеток на основі вичавок винограду та метилурацилу "Вітацил" завдяки синергізму дії стимулює проліферацію В-лімфоцитів. Так, на 22 добу експерименту у тварин 1-ї дослідної групи було зареєстровано підвищення кількості В-лімфо-

Таблиця 3
Динаміка кількості В-лімфоцитів., n=20

Групи тварин	Відносна кількість В-лімфоцитів (%)	
	до введення	на 22 день
Контроль	26,7±1,2	30,8±1,2
Дослідна №1	28,4±2,6	34,2±1,4
Дослідна №2	26,4±2,2	36,8±1,8*
Дослідна №3	27,6±2,4	33,5±1,4

Примітка. * — достовірно по відношенню до контролю, $p < 0,05$

цитів з $28,4 \pm 2,6\%$ до $34,2 \pm 1,4\%$, у тварин 2-ї дослідної групи — з $26,4 \pm 2,2\%$ до $36,8 \pm 1,8\%$, у тварин 3-ї дослідної групи — з $27,6 \pm 2,4\%$ до $33,5 \pm 1,4\%$. Отримані дані свідчать про найбільш суттєве підвищення кількості В-лімфоцитів у тварин, які отримували таблетки на основі вичавок винограду культурного та метилурацилу. Введення таблеток “Вітацил” після щеплення сприяє активізації гуморального імунітету і збільшенню титру антибактеріальних і антитоксичних антитіл. Аналіз отриманих результатів свідчить про наявність імунотропної активності у ПВВ,

яка реалізується через стимуляцію антимікробного та антиоксидантного імунітету та протистафілококового імунітету і поліклональну активацію проліферації В-лімфоцитів.

Доведено, що застосування таблеток на основі ПВВ та метилурацилу під умовною назвою “Вітацил” активізує поствакцинальну імунну відповідь, що реалізується в стимуляції синтезу антибактеріальних і антиоксидантних антитіл. Встановлено, що ця стимуляція обумовлена поліклональною активацією проліферації В-лімфоцитів. Більш виражена сєроконверсія зареєстрована у тва-

рин, які отримували таблетки “Вітацил”, що свідчить про синергічну дію цих компонентів.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених досліджень встановлено синергічну дію комбінації природної субстанції ПВВ та синтетичної — метилурацилу на здатність до антитілоутворення.

2. Доведено, що таблетки “Вітацил” мають імунотропну активність, яка реалізується через стимуляцію антимікробного, антиоксидантного та протистафілококового імунітету і поліклональну активацію проліферації В-лімфоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гоженко О.І., Славина Н.Г., Лобенко О.О. // *Фармац. журн.* — 1997. — №4. — С. 71-76.
2. Домар Н.А., Кириченко О.Н., Сичкарь А.А. *Изучение острой токсичности препаратов на основе выжимок винограда культурного* // *Студенческая медицинская наука XXI века: Тез. докл. VII Междунар. науч.-практ. конф. 1-2 ноября 2007 г.* — Витебск, 2007. — С. 257-259.
3. Домар Н.А., Сичкар А.А., Пашнев П.Д. // *Фармаком.* — 2006. — №4. — С. 79-83.
4. Домар Н.А., Дикий І.Л., Бочаров О.А. та ін. // *Фітотерапія. Часопис.* — 2007. — №3. — С. 25-28.
5. *Иммунотропные препараты: Справ. пособие / Сост. Г.Н.Дранник, Ю.А.Гриневиц, Г.М.Дизик.* — К.: Здоров'я, 1994. — 287 с.
6. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.* — К.: Морион, 2006. — 2270 с.
7. Кузнєцова В.Ю. *Вивчення біологічно активних речовин Vitis Vinifera та створення на їх основі лікарських засобів: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.* — Х., 2006. — 20 с.
8. Кучма І. // *Провизор.* — 2004. — №6. — С. 22.
9. Стрельников Л.С., Стрилець О.П., Чикиткина В.В. и др. *Современные иммуномодуляторы на основе генно-инженерных технологий* // *Тез. доп. науч.-практ. конф., 26 лист. 2004 р.* — Х., 2004. — С. 156-159.
10. Bailey C.J. // *Med. Microbiol. Immunol.* — 1995. — Vol. 53. — P. 184.
11. Byce J.M., Jackson M.M., Pugliese G. et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 105.
12. Brouillard R., Chasaing S. // *Phytochemistry.* — 2003. — Vol. 64, №7. — P. 1179-1186.
13. Deresiewicz R.L. *Staphylococcal toxic shock syndrome, in Superantigens* // *Molecular Biology, Immunology, and Relevance to Human Disease, Dym Leung et al. (eds).* New York, Marcel Dekker. — 1997. — P. 435-479.
14. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish D.K. et al. // *A Three-Year Analysis. Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 29, №44. — P. 239.
15. Marrack P., Kappler J. // *Science.* — 1990. — Vol. 248. — P. 705.
16. Musher D.M. // *Medicine.* — 1994. — Vol. 73. — P. 186.
17. Nakamura Yu., Tsuji S., Tonogai Ya. // *J. Health Sci.* — 2003. — Vol. 49, №1. — P. 45-54.
18. Neu H.C. // *Science.* — 1992. — Vol. 257. — P. 1064.
19. Rupp M.E., Archer G.L. // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 19, №3. — P. 231.
20. Sovak M. // *J. Med. Food.* — 2001. — Vol. 4, №2. — P. 93-105.
21. Souquet J-M., Labarbe B., Le Guerneve Ch. et al. // *J. Agr. and Food Chem.* — 2000. — Vol. 48, №4. — P. 1076-1080.
22. Waffo-Teguio P., Fauconneau B. // *J. Nat. Prod.* — 1998. — Vol. 61, №5. — P. 655-657.
23. Xiao-Yu Zhang, De-Cheng Bai, Yong-Jie Wu et al. // *Pharmazie.* — 2005. — Vol. 60, №6. — P. 533-538.
24. Xilmaz Y., Toledo R. // *J. Agric. Food Chem.* — 2004. — Vol. 52, №2. — P. 255-260.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Л.І.Вишнеvsька, В.К.Яковенко*, К.А.Дяченко*, О.В.Колесніков, К.О.Хохлова*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: лікарські препарати для гінекології; маркетинговий аналіз; фармакоекономіка

Методом аналізу вторинної маркетингової інформації досліджено стан розвитку ринку препаратів для лікування гінекологічних захворювань в Україні. Проведено структурний аналіз їх асортименту і моніторинг середніх цін з урахуванням форм випуску та країн і фірм-виробників. Найширше представлена на даному товарному сегменті ринку Німеччина, асортимент препаратів якої складає 39%. Як лікарська форма переважають таблетки вагінальні — 46%. Проаналізовано обсяг продажу за 2007 р. досліджуваних препаратів. За кількістю реалізованих упаковок та суми в роздрібних цінах позицію лідера займає препарат “Клімаксан” — 26,6%, за обсягом продажу по сумі реалізованих препаратів у роздрібних цінах посідає препарат “Генікохель” — 18,86%. За результатами фармакоекономічного аналізу досліджуваних лікарських препаратів методом мінімізації витрат на прикладі лікування хворих з вагінітом визначені оптимальні препарати для лікування запальних гінекологічних захворювань.

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем на сучасному етапі є інфекційно-запальні захворювання репродуктивної системи жінок, які продовжують посідати одне з домінуючих місць у структурі гінекологічної патології. Спектр захворювань жіночих статевих органів достатньо широкий: гострі і хронічні захворювання, викликані умовно патогенними чи специфічними збудниками, порушення оваріально-менструального циклу, функціональні сексуальні порушення, клімактеричний синдром, патологія вагітності, побічні ефекти контрацепції, мастопатія та ендометріоз, безпліддя різного генезу, доброякісні та злоякісні пухлини. В

останні роки збільшилась кількість хронічних форм запалення з рецидивами та ускладненнями, зокрема: безпліддя, піосальпінгс, пельвіоперитоніт та ін. [4, 10, 12].

Класифікація запальних захворювань репродуктивної системи жінок наведена в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, збудниками запальних захворювань жіночих статевих органів є стафілококи, кишкова паличка, гарднерела, гриби, хламідії, віруси, трихомонади, гонококи. В основному ці інфекції передаються статевим шляхом від інфікованого хворого. Зокрема, перенесення інфекції відбувається за допомогою сперматозоїдів і трихомонад (наприклад, до 1 сперматозоїду мо-

жуть прикріпитися до 40 гонококів та 1000 кишкових паличок). Нерідко причина в сполученому впливі вказаних вище збудників. Припускається, що збудники знижують захисні властивості слизу шийки матки та ендометрію. Рідше виникають висхідні інфекційні процеси — запалення маткових труб, яєчників, придатків матки [10].

Провідна дія лікарських засобів направлена переважно на хвороботворні мікроорганізми і симптоми захворювання. Це досягається пригніченням патогенних мікробів (антибіотики, сульфаніламід, антисептики), блокуванням різноманітних рецепторів і медіаторів запалення (протизапальні та антигістамінні засоби), пригніченням захисних реакцій організму (нестероїдні та стероїдні лікарські протизапальні засоби), заміщенням власних гормонів, ферментів та вітамінів, яких не вистачає. Терапія цими засобами

Л.І.Вишнеvsька — канд. фармац. наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.К.Яковенко — канд. фармац. наук, доцент кафедри промислової фармації та економіки Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Класифікація запальних захворювань репродуктивної системи жінок

Запальні захворювання			
піхви	шийки матки	матки	маткових труб і яєчників
Кандидоз (викликає дріжджоподібний гриб <i>Candida</i>)	Ендоцервіцит (викликає висхідна та низхідна інфекції)	Ендометрит гострий	Сальпінгофорит (аднексит). Проникає до маткових труб висхідним шляхом з матки або низхідним при проникненні збудників з очеревини через воронку маткової труби
Трихомоніаз (викликають найпростіші <i>Trichomonas vaginalis</i>)	Ерозія шийки матки (пов'язана з гострим запальним процесом у статевих органах)	Ендометрит хронічний	
Бактеріальні вагініти (<i>Gardnerella vaginalis</i>)			
Атрофічний вагініт (виникає у жінок у постменопаузі, рідше — у молодих жінок після видалення яєчників і таких, які годують груддю)			
Дистрофія піхви (виникає у жінок у постменопаузі)			
Герпетичний вагініт (викликає вірус простого герпесу типу 2)			

дає швидкий клінічний результат і є незамінною у випадках, коли клінічний стан може призвести до летального кінця або серйозних ускладнень. Однак, у інших випадках нераціональне використання цих препаратів призводить до нових проблем. Тривалі та повторні курси цими препаратами призводять до перенавантаження детоксикаційних систем організму (печінки, нирок, кишківника, матриксу), розвитку серйозних побічних ефектів (імунodefіциту, дисбіозу), знижують функціональну активність екзо- та ендокринних залоз організму, порушують процеси саморегуляції. У випадку такого симптоматичного лікування досягається тимчасова та нестійка ремісія, перехід захворювання у хронічну форму. При хронізації процесу під дією високих доз синтетичних препаратів адаптаційні можливості організму хворого поступово виснажуються, внаслідок чого відбувається розвиток практично необоротних дегенератив-

них захворювань, злоякісних пухлин. Обмеженням для призначення цілого ряду препаратів у гінекологічній практиці є протипоказання під час вагітності, годування груддю тощо [4].

Несвоєчасне, недостатнє або невірне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів призводять до розвитку ускладнень — хронізації запалення, абсцесів у трубах, спайок, безпліддя, позаматкової вагітності, больових відчуттів під час статевого акту та болю в області тазу. Значне місце в загальній структурі смертності немовлят посідає синдром раптової смерті немовляти (СРСН), пов'язаний перш за все з інфекційними захворюваннями. За результатами досліджень, у яких взяли участь 52 пацієнтки, що складають групу ризику по СРСН, можна зробити висновок, що запальні захворювання піхви та шийки матки і сальпінгофорити переважають у гінекологічному анамнезі (рис. 1) [9, 10, 11].

Метою нашої роботи є аналіз сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів для лікування запальних гінекологічних захворювань.

За класифікацією АТС лікарські засоби для лікування гінекологічних захворювань відносяться до розділу G — “Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони”. На початок 2008 р. у Державному реєстрі лікарських засобів зареєстровані 18 торгових найменувань препаратів, які застосовуються в гінекології групи G02CX02* — “Інші засоби, що застосовуються в гінекології”. На український фармацевтичний ринок лікарські препарати цієї групи постачають 2 вітчизняних виробники та 9 фармацевтичних фірм із 7 закордонних країн [1, 2, 3, 5, 6].

Ми також проаналізували обсяг продажу за 2007 р. інших препаратів, які застосовуються в гінекології у групі G02CX02 за кількістю реалізованих упаковок,

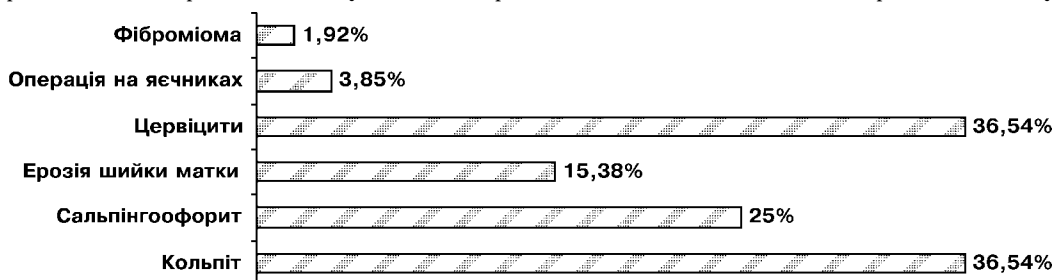


Рис. 1. Гінекологічний анамнез пацієнток, які складають групу ризику СРСН

Таблиця 2

**Асортимент лікарських засобів фармацевтичного ринку України,
які застосовуються в гінекології, та результати обсягів їх продажу за 2007 р.**

Найменування препаратів	Вид лікарської форми	Країна та фірма-виробник	Об'єм продажу, уп.	Частка ЛЗ, %	Об'єм продажів, тис. грн	Частка ЛЗ, %
Гінекохель	краплі	Німеччина, Heel	151095	16,3	5335,42	18,86
Оваріум композитум	розчин д/ін.	Німеччина, Heel	62724	6,8	4468,69	15,79
Мулімен	краплі	Німеччина, Heel	75332	8,1	3884,65	13,73
Вагілак	капсули	Канада, Pharmascience	81857	8,8	2139,38	7,56
Клімаксан гомеопат.	таблетки	Росія, Матеріа Медика	246599	26,6	1856,39	6,56
Клімактоплан	таблетки №20	Німеччина, DHU	52188	5,6	1776,87	6,28
Солковагін	розчин д/ін.	Швейцарія, Valeant, ICN	20462	2,2	1766,52	6,24
Гінофлор	таблетки №6	Швейцарія, Medinova	43077	4,6	1706,06	6,03
Гінофлор	таблетки №12	Швейцарія, Medinova	27144	2,9	1701,63	6,01
Клімакт-Хеель	таблетки сублінгвальні	Німеччина, Heel	50732	5,5	1150,18	4,07
Масто-гран	гранули	Україна, НГС	48146	5,2	918,01	3,24
Дисменорм	таблетки	Німеччина, DHU	20761	2,2	707,8	2,50
Аб'юфен	таблетки	Франція, Lab. Bouchara-recordati	15109	1,6	526,48	1,86
Клімакто-гран	гранули	Україна, НГС	19698	2,1	239,52	0,85
Гінекофіт	настойка	Україна, Ейм	5988	0,6	67,3	0,24
Клімактоплан	таблетки №100	Німеччина, DHU	6282	0,7	41,34	0,15
ІВ кер	капсули	Індія, Himalaya	228	0,02	4,9	0,017
Фітокліман планта	фільтр-пакети	Чехія, Leros	228	0,02	1,88	0,007
Разом:			927650	100	28293,02	100

і обсяг у грошовому вираженні в роздрібних цінах (тис. грн) (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, місце лідера посідає Німеччина — 2 фармацевтичних виробництва (Heel та DHU) поставляють на ринок України 7 лікарських препаратів групи G02CX02, що складає 39% внутрішньогрупового асортименту; друге місце поділяють виробники Швейцарії (ICN і Medinova) і України (НГС та Ейм), які по-

ставляють по 3 лікарських препарати — 16,5%. Фармацевтичні компанії 5 інших країн постачають по 1 препарату — 28%.

За кількістю реалізованих упаковок перше місце посідає препарат “Клімаксан” (Росія, Матеріа Медика) — 26,6%; друге — “Гінекохель” (Німеччина, Heel) — 16,3%; третє — “Вагілак” (Канада, Pharmascience) — 8,8%; четверте — “Мулімен” (Німеччина, Heel) — 8,1%.

Препарати українських виробників займають незначну частину ринку: “Масто-гран” (НГС) — 5,2%, “Клімакто-гран” (НГС) — 2,1%, “Гінекофіт” (Ейм) — 0,6%.

За об'ємом продажу у грошовому вираженні перше місце посідає препарат “Гінекохель” (Німеччина, Heel) — 18,86%; друге — “Оваріум композитум” (Німеччина, Heel) — 15,79%; третє — “Мулімен” (Німеччина, Heel) — 13,73%; четверте — “Вагілак” (Канада, Pharmascience) — 7,56%. Препарати вітчизняного виробництва мають такі показники: “Масто-гран” — 3,24%, “Клімакто-гран” — 0,85%, “Гінекофіт” — 0,24% [5, 6].

Також ми проаналізували асортимент гінекологічних препаратів за видом їх лікарських форм (рис. 2).

Як видно з рис. 2, весь асортимент лікарських препаратів пред-

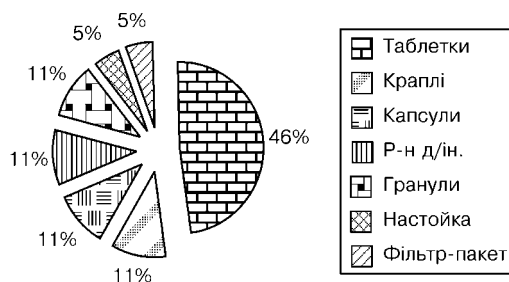


Рис. 2. Асортимент гінекологічних препаратів на українському фармацевтичному ринку за видом лікарських форм

Таблиця 3

Результати фармакоеконімічного аналізу препаратів для лікування вагітності

Найменування препаратів	Вид лікарської форми	Країна та фірма-виробник	Вартість 1 уп., грн	Разова доза, грн	Добова доза, грн	Курс лікування (7 днів), грн
Аб'юфен	таблетки	Франція, Lab. Bouchara-recordati	32,04	1,07	3,21	32,04
Вагілак	капсули №10	Канада, Pharmascience	25,32	2,50	2,50	25,32
Гінекофіт	настойка	Україна, Ейм	11,24	0,25	0,75	11,24
Гінекохель	краплі	Німеччина, Neel	32,70	3,20	9,60	32,70
Гінофлор	таблетки №6	Швейцарія, Medinova	33,01	5,5	11,0	66,02
Гінофлор	таблетки №12	Швейцарія, Medinova	50,56	4,20	8,40	50,56
Ів кер	капсули №30	Індія, Himalaya	16,38	0,55	1,64	16,38
Клімаксан гомеопат.	таблетки №20	Росія, Матеріа Медика	8,78	0,44	0,88	8,78
Клімактоплан	таблетки №20	Німеччина, DHU	7,58	0,38	0,76	7,58
Клімактоплан	таблетки №100	Німеччина, DHU	31,49	0,32	0,96	31,49
Клімакто-гран	гранули	Україна, НГС	8,76	0,87	0,87	8,76
Клімакт-Хеель	табл. сублінгвальні №50	Німеччина, Neel	21,19	0,42	1,27	21,19
Масто-гран	гранули	Україна, НГС	13,90	1,39	1,39	13,90
Мулімен	краплі	Німеччина, Neel	47,25	0,90	2,70	47,25
Оваріум композитум	розчин д/ін.	Німеччина, Neel	66,14	13,20	13,20	132,28
Солковагін	розчин фл. д/ін.	Швейцарія, ICN	69,97	69,97	-	69,97
Фітоклімап планта	збір, фільтр-пакет №30	Чехія, Leros	8,27	0,28	0,83	8,27

ставлений 7 лікарськими формами. З них таблетки вагінальні посідають 1 місце, їм належить 9 позицій (46%), друге місце поділяють краплі, капсули, розчини для місцевого застосування та гранули — по 2 позиції (по 11%); настойки і збори-чаї у фільтр-пакетах представлені 1 позицією (по 5%) [7, 8].

Далі ми провели аналіз мінімізації витрат лікування хворих з вагінітом. Тривалість курсу лікування прийняли за 7 днів (табл. 3).

Як видно з даних табл. 3, оптимальним варіантом для лікування хворих на вагініт є таблетки №20 “Клімактоплан” (Німеччина, DHU), оскільки вони мають мінімальну вартість курсового лікування — 7,58 грн та збір у фільтр-пакетах виробництва Leros (Чехія) — 8,27 грн.

Таким чином, враховуючи те, що запальні захворювання статевих органів у жінок посідають сьогодні провідне місце у структурі гінекологічної патології, а останнім часом збільшилась кількість хронічних форм запалення з рецидивами і ускладненнями, лікування запальних захворювань жіночої статевої сфери залишається актуальною проблемою практичної медицини і вимагає пошуку нових підходів і методів лікування, а також розробки нових лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізована структура вітчизняного фармацевтичного ринку гінекологічних препаратів по АТС-класифікації G02CX02* (Інші засоби, що застосовуються в гінекології).

2. Найширше представлена на даному товарному сегменті ринку

Німеччина, асортимент препаратів якої складає 39%. Як лікарська форма переважають таблетки вагінальні — 46%.

3. Проаналізовано обсяг продажу за 2007 р. досліджуваних препаратів. За кількістю реалізованих упаковок та суми в роздрібних цінах позицію лідера займає препарат “Клімаксан” — 26,6%, за обсягом продажу по сумі реалізованих препаратів у роздрібних цінах посідає препарат “Гінекохель” — 18,86%.

4. На прикладі лікування хворих з вагінітом проведено фармакоеконімічний аналіз досліджуваних лікарських препаратів методом мінімізації витрат. Установлено, що оптимальним препаратом для лікування вагініту є таблетки “Клімактоплан №20” (Німеччина, DHU).

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз реєстрації лікарських засобів в Україні // *Вісник фармакол. та фармацевції*. — 2006. — №10. — С. 50-51.
2. Борищук В.О., Головкін В.В., Головкін В.О. // *Фармац. журн.* — 2003. — №1. — С. 28-33.
3. *Компендіум 2006 — лікарські препарати: У 2-х т. / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова.* — К.: Моріон, 2006. — Т. I. — 1126 с.
4. *Компендіум 2006 — лікарські препарати: У 2-х т. / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова.* — К.: Моріон, 2006. — Т. II. — 1126 с.
5. Оболенцева Г.В., Чайка Л.А., Васильченко Е.А. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // *Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр.* — Х.: ООО “РИРЕГ”, 1996. — С. 286-316.
6. Печерский П.П., Дяченко В.В., Печерская Е.П. // *Фітотерапія*. — 2005. — №1. — С. 15-17.
7. Яковлева Э.Б., Герасименко А.И., Тутов С.Н. // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — №14 (220). — С. 18-20.
8. <http://www.pharma-center.kiev.ua>.
9. <http://www.moz.gov.ua>.
10. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru/index.html.
11. Berek J.S. *Novak's Gynecology*. — 12th ed. — 1996.
12. Buchsbaum H., Schmidt J. *Gynecologie and obstetric urology*. — Philadelphia — London — Toronto: W. B. Saunders Co., 1978.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 758-67-61.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **панкреатин** (Поліферментні препарати. Код АТС А 09А А02)

Хворій З. (23 роки) для замісної терапії було призначено препарат, діючою речовиною якого є панкреатин (перорально по 3500 ОД 2 рази на добу). Одночасно пацієнтка приймала лоратадин, нок-спрей. Після третього прийому препарату, діючою речовиною якого є панкреатин, у хворої розвинувся ангіоневротичний набряк. Препарат було відмінено. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Реферати



UDC 615.12:616-036.22:616.9

HISTORICAL AND MODERN ASPECTS OF THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

O.G.Geyderikh, I.L.Diky, N.I.Filimonova

The offered review of the literature is devoted to one of the most actual problems of modern medicine — nosocomial infections. Definition of the concept “nosocomial infections” is given. The criteria of nosocomial infections, the questions of epidemiology and origin have been considered. The social and economic problem of nosocomial infections has been reflected. The attention is paid to economic losses in foreign countries due to development of nosocomial infections on the basis of the research of the cost of treating patients with nosocomial infections. The data about the structure of nosocomial infections, their features in versatile hospitals and in specific populations of patients are given. The factors promoting the occurrence and distribution of nosocomial of infections have been specified. The evolution of the basic pathogens of nosocomial infections has been shown.

UDC 615.281+581

FLUOROQUINOLONE-RESISTANT STAPHYLOCOCCI: MONITORING OF CLINICAL STRAINS ISOLATED IN THE PRECARPATHIAN REGION IN 1990-2006

R.V.Kutsyk, L.M.Kurovets

This paper presents the analysis data of fluoroquinolone-resistant staphylococci distribution in the Precarpathian region for the 16-years period (1990-2006). The level of resistance of *S. aureus* and CNS methicillin-sensitive clinical isolates to pefloxacin, ofloxacin, levofloxacin and lomefloxacin does not exceed 8.0-14%, resistance to ciprofloxacin is 31.1% and 22.8% and to norfloxacin — 10.3% and 21.5%, respectively. The level of fluoroquinolone resistance of methicillin-resistant strains is significantly higher and it is 57.1-75.0%. Ofloxacin resistance is revealed in 51.8% of MRSA strains and 42.9% of MR-CNS strains. During the monitoring period the stable tendency to increase the rate of associated fluoroquinolone resistance among methicillin-resistant staphylococci has been found. In the isolates of staphylococci examined the efflux mechanism of fluoroquinolone resistance has been identified. These strains showed 4-64-fold increase of ciprofloxacin sensitivity in the presence of specific NorA pump inhibitors reserpine (20 mkg/ml) and verapamil (25 μM).

УДК 615.12:616-036.22:616.9

ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

О.Г.Гейдерих, И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова

Предлагаемый обзор литературы посвящен одной из самых актуальных проблем современной медицины — нозокомиальным инфекциям. Приведено определение понятия “нозокомиальные инфекции”. Рассмотрены критерии нозокомиальных инфекций, вопросы эпидемиологии, происхождения. Отражена социально-экономическая проблема нозокомиальных инфекций. Уделено внимание экономическим потерям в зарубежных странах от развития нозокомиальных инфекций на основе данных исследований стоимости лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями. Приведены данные о структуре нозокомиальных инфекций, их особенностях в многопрофильных стационарах и у особых категорий пациентов. Указаны факторы, способствующие возникновению и распространению нозокомиальных инфекций. Показана эволюция основных возбудителей нозокомиальных инфекций.

УДК 615.281+581

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СТАФИЛОКОККОВ К ФТОРХИНОЛОНАМ: МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ПРИКАРПАТЬЕ В 1990-2006 гг.

Р.В.Куцык, Л.М.Куровец

Представлены результаты анализа распространенности фторхинолонрезистентных стафилококков на Прикарпатье за 16-летний период (1990-2006 гг.). Уровень резистентности метициллинчувствительных клинических изолятов *S. aureus* и CNS к пefлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину и ломефлоксацину не превышает 8,0-14%, к ципрофлоксацину составляет соответственно 31,1% и 22,8%, к норфлоксацину — 10,3% и 21,5%. У метициллинрезистентных стафилококков уровень резистентности к фторхинолонам достоверно выше и достигает 57,1-75,0%. Резистентность к офлоксацину проявляют 51,8% штаммов MRSA и 42,9% штаммов MR-CNS. В течение периода мониторинга отмечается стабильная тенденция к увеличению частоты ассоциированной резистентности к фторхинолонам среди метициллинрезистентных штаммов стафилококков. У исследованных изолятов стафилококков идентифицирован эффлюксный механизм резистентности к фторхинолонам на основании 4-64-кратного повышения их чувствительности к ципрофлоксацину в присутствии специфических ингибиторов насоса NorA — резерпина (20 мкг/мл) и верапамила (25 мкМ).

UDC 576.851.214:616.9-092.9-085

PATHOMORPHOLOGIC PROPERTIES OF THE EXPERIMENTAL GENERALIZED ENTEROCOCCUS INFECTION TREATED WITH MONO- AND COMBINED THERAPY

A.Ya.Tsyganenko, M.M.Mishina, Yu.A.Mozgova, Ye.S.Dubovik, Ye.A.Broshe

The influence of mono- and combined therapy of the experimental generalized enterococcus infection has been pathomorphologically studied. It has been found that using only antimicrobial therapy has not treated the inflammation in the organs of laboratory animals. The application of the combination of antibacterial and immunocorrective medicines (amoxycylave + cefepim + polyoxidonium and amoxycylave + cefepim + thimaline) has been proven to eliminate manifestation of sepsis and prevent development of its complications, it decreases the inflammation greatly and stops proliferation and necrosis in organs of laboratory animals such as stroma, vessels and the parenchymal structures of the heart, liver and kidneys, it also decreases manifestation of dystrophic and discirculatory disorders. The necessity of using the given combined schemes for increasing the effectiveness of therapy of the generalized enterococcus infection has been experimentally motivated.

УДК 576.851.214:616.9-092.9-085

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭНТЕРОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

А.Я.Цыганенко, М.М.Мишина, Ю.А.Мозговая, Е.С.Дубовик, Е.А.Броше

Патоморфологически исследовано влияние моно- и комбинированной терапии при экспериментальной генерализованной энтерококковой инфекции. Установлено, что при применении только антимикробной терапии воспаление в органах лабораторных животных остается. Доказано, что применение комбинации антибактериальных и иммунокорректирующих препаратов (амоксиклав + цефепим + полиоксидоний и амоксиклав + цефепим + тималин) ликвидирует проявления септического процесса и предупреждает развитие его осложнений, морфологическая картина в паренхиматозных органах характеризовалась существенным снижением степени воспалительных и отсутствием пролиферативных и деструктивно-некротических процессов в строме, сосудах и паренхиматозных структурах сердца, печени и почек, уменьшением выраженности дистрофических и дисциркуляторных нарушений. Экспериментально обоснована необходимость использования приведенных схем лечения для повышения эффективности терапии генерализованной энтерококковой инфекции.

UDC 615.015:616.9-084

SUBSTANTIATION OF EFFECTIVENESS OF THE ANTISEPTIC AGENT - AMOSEPT IN PREVENTING NOSOCOMIAL INFECTIONS

G.K.Paly, V.P.Kovalchuk, V.G.Paly, N.M.Shevchuk, D.V.Paly

With the aim of enlargement of antiseptic remedies stock to fight with nosocomial infections the formulation, technology of manufacture, method of application of the film-forming, adhesive medicine - amosept have been developed on the basis of the domestic antiseptic — decamethoxine. The results of the experimental study have shown advantages of the medicine amosept developed by the spectrum of the antimicrobial activity and disinfectant action compared to the film-forming antiseptic cerigel, which basic active substance is cetylpyridinium chloride. The absence of the irritating action of amosept on the skin and the presence of desensibilizing properties have been shown in animals. The large-scale clinical observations have proven the high effectiveness of amosept as a remedy for preventing suppuration of microtraumas. The observations of 182 patients during the postoperative period and the results of the bacteriological research have substantiated the prophylactic effectivity of amosept as an antiseptic for disinfecting the hands' skin of the surgical personnel in the process of surgical operations.

УДК 615.015:616.9-084

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА “АМОСЕПТ” В ПРОФИЛАКТИКЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.К.Палий, В.П.Ковальчук, В.Г.Палий, Н.Н.Шевчук, Д.В.Палий

С целью пополнения арсенала антисептических средств для борьбы с госпитальными инфекциями разработана рецептура, технология изготовления, способ применения пленкообразующего адгезивного препарата “Амосепт” на основе отечественного антисептика декаметоксина. Результаты экспериментального изучения показывают преимущества разработанного препарата “Амосепт” по спектру противомикробной активности и обеззараживающему действию в сравнении с пленкообразующим антисептическим препаратом “Церигель”, основным действующим веществом которого является цетилпиридиния хлорид. На животных показано отсутствие у амосепта раздражающего действия на кожу и наличие десенсибилизирующих свойств. Широкомасштабными клиническими наблюдениями доказана высокая эффективность амосепта как средства профилактики нагноения микротравм. Наблюдениями за течением послеоперационного периода 182 больных и результатами бактериологических исследований обоснована профилактическая эффективность амосепта в качестве антисептического средства для обеззараживания кожи рук хирургического персонала в ходе хирургических вмешательств.

UDC 616.24-002.3-036.11-08]-053.2

THE WAYS OF IMPROVING THE RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN CHILDREN

A.Ya.Tsyganenko, M.M.Mishina, V.B.Davidenko, Yu.V.Pashchenko, N.V.Davidenko

The analysis of etiologic factors of acute lung destructions in children based on 202 observations has been carried out. The gram + flora has been found to prevail. The complex programme of the microbiological monitoring and efficient antibacterial therapy using interstitial diadynamophoresis has been suggested. The questions of the application of low-invasive videoscopic technologies in children with destructive pneumonia have been considered. The advantages of videothoracoscopy in comparison with traditional surgical operations have been shown, and the prospects for development of videoendoscopic technologies in the thoracic surgery in children have been outlined.

УДК 616.24-002.3-036.11-08]-053.2

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

А.Я.Цыганенко, М.М.Мишина, В.Б.Давиденко, Ю.В.Пашченко, Н.В.Давиденко

Проведен анализ этиологических факторов, вызывающих острые деструкции легких у детей на основе 202 наблюдений. Установлено превалирование грамположительной кокковой флоры. Предложена комплексная программа microbiологического мониторинга и рациональной антибактериальной терапии с использованием внутритканевого диадинамофореза. В статье рассмотрены вопросы применения малоинвазивных видеоскопических технологий при деструктивных пневмониях. Показаны преимущества использования видеоторакоскопической техники перед традиционными хирургическими вмешательствами, намечены перспективы развития видеоэндоскопических технологий в торакальной хирургии у детей.

UDC 615.28:615.33:577.352.24

LIPOSOMAL TECHNOLOGIES IN ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY: THE REVIEW OF THE LITERATURE

M.M.Velikaya, N.Yu.Shevelyova

The wide circulation of clinical pathogens strains that resistant to antibiotics is an important problem of the modern antimicrobial chemotherapy. One of the aspects for improving the antimicrobial chemotherapy is creation of high concentrations of medicines in the nidus of infection, which helps the rapid and complete death of pathogens. Modern pharmaceutical technologies allow strengthening the vector properties and bioavailability of medicines. The analysis of the literature has shown that one of the most successful and perspective modulators of medicines are liposomes possessing qualitatively new opportunities of realization of the chemotherapeutic activity at the cellular level. The review presents modern scientific data about various kinds and ways for obtaining liposomal forms of more than 30 antimicrobial medicines with various physical and chemical properties. The data of experiment and medical practice show that liposomal technologies integrate the solution of several problems: the directed delivery of an antimicrobial agent in the nidus of infection; decrease of its side effects, as well as immunostimulating, antitoxic and many other positive biological effects of liposomes related to the features of their chemical nature.

УДК 615.28:615.33:577.352.24

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.М.Великая, Н.Ю.Шевелёва

Широкое распространение антибиотикоустойчивых штаммов клинически значимых патогенов является важной проблемой современной антимикробной химиотерапии. Одним из аспектов совершенствования антимикробной химиотерапии является создание высоких концентраций препарата в инфекционном очаге, что способствует быстрой и полной гибели возбудителя. Современные фармацевтические технологии позволяют усилить векторные свойства и биодоступность препаратов. Анализ литературы показал, одним из наиболее успешных и перспективных модуляторов лекарственных средств являются липосомы, обладающие качественно новыми возможностями реализации химиотерапевтической активности на клеточном уровне. В обзоре представлены современные научные данные о различных видах и способах получения липосомальных форм более 30 антимикробных препаратов с различными физико-химическими свойствами. Данные эксперимента и медицинской практики показывают, что липосомальные технологии интегрируют решение нескольких задач: направленной доставки антимикробного агента в очаг инфекции; снижения его побочного действия, а также иммуностимулирующий, антиоксидантный и многие другие положительные биологические эффекты липосом, связанные с особенностями их химической природы.

UDC 615.03: 616 — 071 — 084:616.9
THE APPLICATION OF A NEW DOMESTIC ANTI-
SEPTIC AGENT — HOROSTEN FOR PREVENTING
NOSOCOMIAL INFECTIONS

G.K.Paly, V.P.Kovalchuk, I.N.Grabik, V.G.Paly, V.N.Kon-
dratyuk

The research results of the antimicrobial properties of the antimicrobial agent — horosten are given. It has been found that the new antiseptic possesses a high bactericidal action in relation to clinical strains of microorganisms isolated from the patients with suppurative and inflammatory complications. It has been demonstrated that horosten has a high activity as to contaminants isolated from the urethral and venous catheters. Horosten has been proven to meet the contemporary requirements for hygienic antiseptics. The comparative investigation of the antiseptic properties of horosten in the conditions of artificially contaminated hand's skin of volunteers has shown its high efficacy for removing of the allochthonic microflora.

УДК 615.03: 616 — 071 — 084:616.9
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННО-
ГО ДЕЗИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА “ГОРО-
СТЕН” ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ

Г.К.Палий, В.П.Ковальчук, И.Н.Грабик, В.Г.Палий,
В.Н.Кондратюк

Приведены результаты исследования обеззараживающих свойств антимикробного средства горостена. Установлено, что новый антисептический препарат обладает высокой бактерицидной активностью в отношении клинических штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с гнойно-воспалительными осложнениями. Продемонстрирована высокая активность горостена в отношении штаммов микроорганизмов, которые контаминировали сосудистые и уретральные катетеры. Доказано, что горостен соответствует современным требованиям к гигиеническим антисептикам. Проведенное сравнительное исследование антисептических свойств горостена в условиях искусственной контаминации кожи рук добровольцев продемонстрировало его высокую эффективность при удалении аллохтонной микрофлоры.

UDC 578.835.6:57.083.12.(477):578.52.575.21 / 22
PHENOTYPIC AND GENETIC SIGNS OF VIRU-
LENCE OF ECHO VIRUSES ISOLATED ON THE
TERRITORY OF UKRAINE

L.N.Gritsenko, V.P.Shirobokov

The virologic monitoring of the ECHO viruses circulation in different regions of Ukraine is given. Phenotypic and genetic signs of pathogens in interpretation of the estimation of their virulent potencies and capabilities to epidemiologic characteristics in their morbidity have been determined. In the virologic research of ECHO viruses strains of types 3, 6, 11, 13, 24 and 30 it has been found that strains isolated from healthy persons by the genetic marker rct40 were characterized as rct40⁻, and strains isolated from ill persons were as rct40⁺. In the genetic research of ECHO viruses strains of type 6 (by the method of sequenation), which were isolated in 1994-2004 from different regions of Ukraine, 13 pairs of nucleotide mutations between strains isolated from healthy and ill persons have been revealed.

УДК 578.835.6:57.083.12.(477):578.52.575.21 / 22
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНА-
КИ ВИРУЛЕНТНОСТИ ВИРУСОВ ЕСНО, ИЗОЛИ-
РОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ

Л.Н.Гриценко, В.П.Широбоков

Представлен вирусологический мониторинг циркуляции вирусов ЕСНО в различных регионах Украины. Определены фенотипические и генетические признаки возбудителей в интерпретации к оценке их вирулентных потенций и способностей к эпидемиологическим характеристикам в распространении заболеваемости. При вирусологическом исследовании штаммов вирусов ЕСНО 3, 6, 11, 13, 24 и 30 типов было установлено, что штаммы, которые были изолированы от здоровых людей по генетическому маркеру rct40, характеризовались как rct40⁻, штаммы, изолированные от больных людей, — как rct40⁺. При генетическом исследовании штаммов ЕСНО вирусов 6 типа (методом секвенирования), которые были изолированы в 1994-2004 гг. с разных регионов Украины, были выявлены 13 пар нуклеотидных мутаций между штаммами, которые были изолированы от здоровых и больных людей.

UDC 615.015:616.9-084

SUBSTANTIATION OF THE CHEMOTHERAPEUTIC DIRECTION IN IMPROVEMENT OF THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONTROL OVER NOSOCOMIAL INFECTIONS

I.L.Diky, N.I.Filimonova, Ye.A.Shakun, I.V.Senyuk

The chemotherapeutic direction of anti-epidemiological significant application of promedicines in the treatment-and-prophylactic control over nosocomial infections has been substantiated at the level of microbiological generalisation of antiseptic differences of hexamethylenetetramine and phenyl salicylate. It has been found that hexamethylenetetramine and phenyl salicylate possess the generalised differences in revealing the antimicrobial activity due to the partial isolation from the phenolic structure with the polar changes of the acid-basic balance and the ability to keep inactivity at the neutral pH values of the internal environment of an organism. The perspectiveness of using promedicines as medical products in nosocomial infections has been proven on the example of the comparative comparison of antimicrobial properties of hexamethylenetetramine and phenyl salicylate.

UDC 616.921.5 - 085.24

THE INFLUENCE OF THE BILE RESISTANCE ON THE CHANGE OF MAIN PROPERTIES OF PROBIOTICS AND THEIR BACTERIOGENICITY

I.L.Diky, N.I.Filimonova, G.L.Velikodanov, N.Yu.Shevelyova, V.A.Misyureva

Some problems in the efficiency evaluation of probiotics therapy of the intestinal dysbacterioses have been studied on the example of the directed microbiological research of properties of bifidumbactetine, bificol, colibacterine and lactobacterine as probiotics of the wide clinical application. The selective ability of colibacterine, lactobacterine, bifidumbactetine and bificol as the active representatives of probiotics of the gastro-enteral application to form the resistance of bile has been studied. By results of the research performed resistant variants of probiotics have been proven to realize the cultivation potencies by utilizing uses of metabolically modified bile and fatty acids from the composition of the bile's structural components. It has been proven that the bile-resistant variants of probiotics lose naturally the antagonistic properties characteristic to them by integral signs of bacteriocinogenicity.

УДК 615.015:616.9-084

ОБОСНОВАНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В УСОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА ГОСПИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Е.А.Шакун, И.В.Сенюк

На уровне микробиологического обобщения анти-септических отличий гексаметилентетрамина и фенолсалицилата обосновано химиотерапевтическое направление противэпидемически значимого применения пролекарств в лечебно-профилактическом контроле госпитальных инфекций. Установлено, что гексаметилентетрамин и фенолсалицилату свойственны обобщенные отличия в проявлениях антимикробной активности за счет частичного отделения из структуры фенола при полярных изменениях кислотно-щелочного равновесия и способности сохранять интактность при нейтральных показателях рН внутренней среды организма. На примере сравнительного сопоставления антимикробных свойств гексаметилентетрамина и фенолсалицилата доказана перспективность использования пролекарств в качестве лекарственных препаратов при госпитальных инфекциях.

УДК 616.921.5 - 085.24

ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧЕРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ПРОБИОТИКОВ И ИХ БАКТЕРИОЦИНОГЕННОСТИ

И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Г.Л.Великоданов, Н.Ю.Шевелёва, В.А.Мисюрева

На примере направленного микробиологического исследования свойств бифидумбактерина, бификола, колибактерина и лактобактерина как биопрепаратов распространенного клинического применения исследованы некоторые проблемные вопросы в оценке эффективности пробиотикотерапии дисбактериозов кишечника. Изучена селективная способность колибактерина, лактобактерина, бифидумбактерина и бификола как действующих представителей пробиотиков гастроэнтерального применения к формированию желчезистентности. По результатам проведенных исследований доказано, что резистентные варианты пробиотиков осуществляют культивационные потенции путем утилизационного использования метаболично измененных желчных и жирных кислот из состава структурных компонентов желчи. Доказано, что желчезистентные варианты пробиотиков закономерно теряют по интегральным признакам бактериоциногенности присущие им антагонистические свойства.

UDC 615.28: 638.138.1:615.324

ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF MEDICINES ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS

L.F.Silayeva, I.L.Diky, A.A.Silayev, N.I.Filimonova

The results of the comparative study *in vitro* of the antimicrobial activity of medicines with the propolis tincture and its phenolic hydrophilic and phenolic hydrophobic fractions have been given. The medicines show a wide spectrum of the antimicrobial action, its level depends on the composition and the medicinal form of the medicine. The expediency of application of medicines with propolis tincture and its phenolic hydrophilic and hydrophobic fractions as antimicrobial medicines has been experimentally proven. It has been found that the medicines reveal the most marked activity in relation to gram-positive microorganisms. The parameters of the pharmacological and technological compatibility between propolis medicines and synergic antibiotics and antiseptics in creating the perspective nomenclature of antimicrobial medicines have been grounded. The results of the comparative study of the antimicrobial properties of "Anticept" suppositories, "Ciprofloxacin" and "Propolis tincture" medicines show that "Anticept" exceeds greatly "Ciprofloxacin" and "Propolis tincture" by its level of the antimicrobial activity relating to the whole spectrum of the test-strains used.

UDC 612.235:615.225:616.331.1

INFECTION-DEPENDENT DISORDERS OF THE ACID-BASIC STATE AND GASEOUS COMPOSITION OF BLOOD IN CONDITIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PERSPECTIVES OF THEIR CARBON CORRECTION

O.I.Naboka

The study of disorders of the acid-basic state and gaseous composition of blood in conditions of arterial hypertension and perspectives of their carbon correction has been presented in the paper. In conditions of arterial hypertension the pathogenetic influence of the infection factor on disorders of the acid-basic state and gaseous composition of blood has been identified. Disorders of the acid-base state in spontaneously hypertensive rats are revealed by the metabolic acidosis, namely reduction of the arterial and venous bed saturation with hemoglobin, increase of the partial pressure of CO₂ in the arterial blood, decrease of the oxygen partial tension in the arterial and venous bed and disorder of practically all buffer systems of the venous blood. Carbon in the dose of 10.8 mg/kg in conditions of arterial hypertension in spontaneously hypertensive rats normalizes hemoglobin, phosphate buffer systems and the blood plasma system. It should be noted that it has been previously identified that carbon has concomitant types of activity: antihypoxic and anti-oxidant one, and the compensation of the acid-basic state in spontaneously hypertensive rats has greatly influenced by these activities, to our mind.

УДК 615.28: 638.138.1:615.324

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА

Л.Ф.Силаева, И.Л.Дикий, А.А.Силаев, Н.И.Филимонова

Приведены результаты сравнительного изучения антимикробной активности в условиях *in vitro* препаратов с настойкой прополиса, его фенольной гидрофильной и фенольной гидрофобной фракциями. Препараты проявляют широкий спектр антимикробного действия, уровень которого зависит от состава и лекарственной формы препарата. Экспериментально доказана целесообразность применения препаратов с настойкой прополиса и его фенольной гидрофильной и гидрофобной фракциями как антимикробных препаратов. Установлено, что более выраженную активность препараты проявляют относительно грамположительных микроорганизмов. Обоснованы параметры фармакологической и технологической совместимости между препаратами прополиса и синергидными антибиотиками и антисептиками в создании перспективной номенклатуры антимикробных препаратов. Результаты сравнительного изучения антимикробных свойств суппозиторий "Антисепт", препаратов "Ципрофлоксацин" и "Настойка прополиса" показывают, что препарат "Антисепт" значительно превышает по уровню активности ципрофлоксацин и настойку прополиса, причем относительно всего спектра использованных тест-штаммов.

УДК 612.235:615.225:616.331.1

ИНФЕКЦИОННОЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО И ГАЗОВОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В УСЛОВИЯХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ КАРБОРЕНОМ

О.И.Набока

В работе представлено изучение нарушений кислотно-основного и газового состояния крови в условиях артериальной гипертензии и перспективы их коррекции карбореном. В условиях артериальной гипертензии выявлено патогенетическое влияние инфекционного фактора на закономерные нарушения кислотно-основного и газового состояния крови. Нарушения кислотно-основного состояния у спонтанно гипертензивных крыс проявляются субкомпенсированным метаболическим ацидозом, а именно: снижением насыщения гемоглобином артериального и венозного русла, увеличением парциального давления углекислого газа в артериальной крови, уменьшением парциального напряжения кислорода в артериальном и венозном русле и нарушением практически всех буферных систем венозной крови. Карборен в дозе 10,8 мг/кг в условиях артериальной гипертензии у спонтанно гипертензивных крыс нормализует гемоглобиновую, фосфатную буферные системы и систему плазмы крови. Необходимо отметить, что у карборена нами ранее выявлены сопутствующие виды активности: антигипоксическая и антиоксидантная, что значительно повлияло, на наш взгляд, на компенсацию кислотно-основного состояния у спонтанно гипертензивных крыс.

UDC 615.453.6:615.322:663.252.6

THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF INTERACTION OF STAPHYLOCOCCUS VACCINE AND TABLETS ON THE BASIS OF THE EXTRACTIVE MATERIAL FROM VITIS VINIFERA AND METHYLURACIL
I.L.Diky, N.A.Domar, A.A.Bocharov, A.A.Sichkar

The results of the immunologic research of tablets on the basis of combination of the biologically active substance of the plant origin from the extractive material of grapes (Caberne-Sovinion sort) and the synthetic substance (methyluracil) have been presented. The results obtained testify about the synergistic action of the powder's components of grapes extractive material and methyluracil on the ability to formation of antibodies. It has been stated that tablets conventionally called "Vitacil" activate postvaccine immune response, which realizes in the synthesis of antibacterial and antitoxic antibodies. The tablets developed have been proven to have the immunomodulatory activity, which reveals via stimulation of the antistaphylococcal immunity and polyclonal activation B-lymphocytes.

UDC 615.1.618.1:339.138

MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR TREATING GYNAECOLOGICAL DISORDERS AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

L.I.Vishnevskaya, V.K.Yakovenko, K.A.Dyachenko, A.V.Kolesnikov, Ye.A.Khokhlova

The state of development of the market for medicines treating gynaecological disorders in Ukraine has been studied by the method of analysis of the secondary marketing information. The structural analysis of the drug assortment and monitoring of average prices taking into account dosage forms, countries and manufacturers has been performed. Germany has the widest representation on this segment of the market, which drug assortment is 39%. Vaginal tablets prevail as a medicinal form comprising 46%. The sales volume of the medicines examined during 2007 has been analyzed. Climaxan possesses the leading position (26.6%) by the quantity of sold packages and the sum of retail prices. Genicokhel leads by the sales volume and the sum of medicines sold in retail price (18.86%). According to the results of the pharmacoeconomical analysis of the medicines studied by the expenses minimization method the optimal medicines for treating inflammatory gynaecological diseases have been determined on the example of the therapy of patients with vaginitis.

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТАФИЛОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ И ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО И МЕТИЛУРАЦИЛА
И.Л.Дикий, Н.А.Домар, А.А.Бочаров, А.А.Сичкар

Представлены результаты иммунологического исследования таблеток на основе комбинации биологически активной субстанции растительного происхождения из выжимок винограду сорта Каберне-Совиньон и субстанции синтетического происхождения — метилурацила. Полученные результаты свидетельствуют о синергическом действии компонентов порошка выжимок винограда и метилурацила на способность к антителообразованию. Установлено, что таблетки под условным названием "Витацил" активизируют поствакцинальный иммунный ответ, который реализуется в синтезе антибактериальных и антитоксических антител. Доказано, что разработанные таблетки имеют иммуномодулирующую активность, которая проявляется через стимуляцию противостафилококкового иммунитета и поликлональную активацию В-лимфоцитов.

УДК 615.1.618.1:339.138

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Л.И.Вишневская, В.К.Яковенко, К.А.Дяченко, А.В.Колесников, Е.А.Хохлова

Методом анализа вторичной маркетинговой информации исследовано состояние развития рынка препаратов для лечения гинекологических заболеваний в Украине. Проведено структурный анализ их ассортимента и мониторинг средних цен с учетом форм выпуска, а также стран и фирм-производителей. Наиболее широко представлена на данном товарном сегменте рынка Германия, ассортимент препаратов которой составляет 39%. Как лекарственная форма преобладают таблетки вагинальные — 46%. Проанализирован объем продаж за 2007 г. исследуемых препаратов. По количеству реализованных упаковок и сумме в розничных ценах позицию лидера занимает климаксан — 26,6%, по объему продаж и сумме реализованных препаратов в розничных ценах занимает препарат "Геникохель" — 18,86%. По результатам фармакоэкономического анализа исследуемых лекарственных препаратов методом минимизации затрат на примере лечения больных вагинитом определены оптимальные препараты для лечения гинекологических воспалительных заболеваний.



Соловійов Михайло Миколайович — дійсний член Академії медичних наук СРСР, заслужений діяч наук УРСР, доктор медичних наук, професор, засновник кафедри мікробіології НФаУ

ЕТАПИ СТАНОВЛЕННЯ КАФЕДРИ МІКРОБІОЛОГІЇ НФаУ

У підготовці фармацевтичних кадрів значне місце належить фундаментальним медико-біологічним наукам, серед яких мікробіологія займає одну з провідних позицій. Як базова дисципліна для природознавства мікробіологія спирається на складну інформаційну систему, яка інтегрує весь спектр теоретичних досягнень молекулярної біології, генетики, біохімії, екології від структури макромолекул до рівня біосфери і питань еволюції та впроваджує їх у такі практичні галузі медицини і фармації як хіміотерапія, імунотерапія та імунопрофілактика інфекційних захворювань, біотехнологія тощо.

Кафедра мікробіології заснована в 1932 р. академіком АМН СРСР М.М.Соловійовим — видатним ученим в області мікробіології та епідеміології. Очолюючи організацію протиепідемічної служби в Україні, М.М.Соловійов створив епідеміологічну концепцію боротьби з холерою. Йому належить розкриття шляхів розповсюдження цієї інфекції, розробка методів її специфічної профілактики та лікування. Пріоритетним науковим напрямком роботи кафедри на той час були розробки високоефективних дезінфектантів, антисептиків та інших антимікробних засобів. Фундаментальні наукові дослідження співробітників кафедри під керівництвом академіка М.М.Соловійова були ефективно впроваджені в практичну епідеміологію. На кафедрі, а також у суміжних закладах, які очолював академік М.М.Соловійов (епідеміологічний відділ Харківського бактеріологічного інституту ім. І.І.Мечнікова, кафедра епідеміології Харківського медичного інституту та Український інститут удосконалення лікарів), проходили підготовку та підвищували кваліфікацію лікарі-мікробіологи та епідеміологи. Під науковим керівництвом академіка М.М.Соловійова було виконано 10 докторських та 50 кандидатських дисертацій.

З 1934 по 1941 рік кафедрою мікробіології керував професор С.А.Блінкін, з діяльністю якого пов'язана профілізація мікробіології відносно спеціальності провізора; набули також подальшого розвитку наукові напрямки, визначені М.М.Соловійовим, сформовані програми розробки антибактеріальних препаратів та вивчення антибіотиків.

У передвоєнний, воєнний і післявоєнний періоди діяльність кафедри мікробіології під керівництвом доцента О.В.Чуйко характеризує розробка нових антибактеріальних препаратів, стерилізуючих рідин та дезінфектантів на основі мікробіологічного скринінгу синтезованих в ХФІ речовин, які було використано на фронтах та в тилу.

З 1968 р. кафедру мікробіології очолив доцент А.І.Гончаров — послідовник чл.-кор. АМН СРСР В.С.Деркача та акад. АМН СРСР М.М.Соловійова. Формуючи наукову школу з обґрунтованого мікробіологічного скринінгу, співробітники кафедри мікробіології в цей період не тільки розробили об'єктивні оціночні критерії для відбору синтезованих у ХФІ речовин, але і сформулювали напрямки по створенню антибактеріальних та імунологічних препаратів з рослинної та тваринної сировини. Саме в цей період на кафедрі було розроблено препарат "Альдоцид" та імуностимулятор "Полісахарид", проведені фундаментальні дослідження впливу імуностимуляторів на процес запалення, виконані дві кандидатські дисертації, що мали суттєве значення для практичної медицини.

У 1976-1979 рр. кафедрою мікробіології керували д.м.н. Л. М.Кислякова та проф. Н.М.Мадієвська. У цей період кафедра мікробіології була тимчасово об'єднана з кафедрою біохімії, що значно сприяло розвитку наукових програм з мікробіології, дозволило вивчити біохімічні процеси бактеріальної клітини та їх зв'язок із впливом антибіотиків.

У 80-х роках наукова тематика кафедри розширюється. З 1983 по 1988 рік завідувачкою кафедри була професор Т.І.Захарова — відомий спеціаліст у галузі мікології та дерматології. У цей період на кафедрі створено новий науковий напрямки з синтезу протигриб-

кових речовин та розроблена наукова програма їх скринінгу. Науково-теоретичні програми мали безпосередній зв'язок з клінічною медициною. Результати пошуків були апробовані не тільки в експерименті, але і у клінічних умовах. Суттєве значення набули нові напрямки мікологічної діагностики.

З 1987 р. кафедру мікробіології очолює д.м.н., академік АНТК, професор І.Л.Дикий. Зараз на кафедрі працює 11 викладачів, з яких 3 доктори і 7 кандидатів наук; викладаються дванадцять дисциплін.

З розширенням матеріально-технічної бази кафедри значно зріс її науковий потенціал, що дало можливість збільшити обсяг досліджень у галузі технологічних розробок нових лікарських форм антибіотиків та інших препаратів у ліпосомах. По результатах цієї роботи захищені 1 докторська і 2 кандидатські дисертації. На цей час під керівництвом проф. І.Л.Дикого виконано 11 докторських та 27 кандидатських дисертацій. За результатами проведених досліджень співробітниками кафедри розроблено 30 препаратів антимікробного та іншого клінічного призначення. Кафедра систематично надає консультативну допомогу населенню стосовно імунодіагностики інфекційних, гнійно-запальних захворювань та імунопатологічних станів.

Основними науковими напрямками діяльності кафедри сьогодні є: мікробіологічне та імунологічне визначення природних і синтезованих сполук, перспективних для створення відповідних лікарських форм; отримання вакцин, анатоксинів, діагностичних антигенів та алергенів мікробного і тканинного походження; створення по авторській технології ліпосомальних форм антибіотиків, імуномодуляторів і протизапальних речовин зовнішнього, інгаляційного, внутрішнього та парентерального призначення; удосконалення розробленої комплексної схеми імунодіагностики інфекційних, інфекційно-алергічних, гнійно-запальних, соматичних та аутоімунних хвороб.

Кафедра пропонує:

- впровадження у ветеринарію протитуберкульозної вакцини “БК-Харків”;
- протисиньогнійний антиген у вигляді сульфокислоти піоціаніну для специфічної профілактики захворювання та виготовлення лікувальних сироваткових препаратів;
- методологію мікробіологічних досліджень при створенні нових препаратів та лікарських форм;
- захищену патентами технологію ліпосомальних лікарських форм антибіотиків;
- “Ектеризоль” — аерозольну лікарську форму ектерициду для санації менінгококових да дифтерійних носіїв, прийняту для промислового виробництва;
- метод консервативного лікування хронічного тонзиліту з використанням захищеного патентом ін'єктора;
- оригінальні схеми імунокорекції.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. Журнал видається чотири рази на рік українською мовою.

2. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоеконіміки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку розгляду даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім — латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 2/3 сторінки машинописного тексту. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів.

6. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 7, 8, 9; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw 7, 8, 9; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градаций сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

7. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

8. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотній стороні кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.

9. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення ри-

сунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

10. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

10.1. Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

10.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах — до 50.

10.3. До списку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

10.4. Список літератури друкується на окремому аркуші.

10.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

10.6. Нумерація джерел у списку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

10.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікацій.

10.8. На кожен роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсылка в тексті рукопису.

10.8.1. Якщо стаття написана одним, двома, трьома або чотирма авторами, вказують всіх авторів і розміщують їх прізвища за алфавітом, починаючи з прізвища першого автора.

10.8.2. Якщо стаття написана колективом авторів, яких більше чотирьох, то наводять прізвища трьох авторів, а далі пишуть: “та ін.”.

Приклади: *Парновський Б.Л. // Вісник фармації. — 1993. — №1(2). — С. 143-145.*

Soczewinsky E., Matysik C. // J. Chromatogr. — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 458-471.

Гринкевич Н.И., Самылина И.А., Ермакова В.А. и др. // Фармація. — 1987. — №4. — С. 6-11.

10.8.3. У статтях зі збірників вказують вихідні дані у такій послідовності:

Приклад: Прохватило Е.И. // Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — Х., 1991. — С. 6.

10.8.4. Вихідні дані монографій вказують у такому порядку:

Приклад: *Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.*

Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.

10.8.5. У монографіях, написаних колективом від двох до чотирьох авторів, вказуються прізвища всіх авторів. Така монографія у бібліографічному списку розміщується в алфавітному порядку за прізвищем першого автора.

Приклад: *Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.*

10.8.6. Монографії, написані колективом більше чотирьох авторів, розміщують у списку літератури за прізвищем першого автора, потім наводять прізвища ще двох авторів, а далі пишуть: “та ін.” Назву книги та її вихідні дані оформляють у відповідності до п. 10.8.4.

10.8.7. У монографіях іноземних авторів, виданих російською мовою, після заголовка книги ставлять двокрапку і вказують прізвище автора та з якої мови зроблено переклад.

10.8.8. Титульних редакторів книг (вітчизняних та іноземних) вказують слідом за заголовком книги через косу риску після слів: “Под ред., Ed., Hrsg.” (відповідно до видань російською, англійською та німецькою мовами). Ініціали проставляють перед прізвищем редактора.

Приклади: *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ: Пер. с нем. / Под ред. А.Б.Томчина. — Л. — ЛО: Химия, 1981. — 621 с.*

Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ./ Под ред. М.Вудли, А.Уэлана. — М.: Практика, 1995. — 832 с.

10.8.9. При описанні дисертації та автореферату дисертації проставляють послідовно такі вихідні дані:

Приклади: *Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дисс. ... д-ра. фарм. наук. — Х., 1983. — 45 с.*

Коваленко С.М. Синтез, будова та властивості дво- і триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками: Дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1993. — 452 с.

10.8.10. Опис авторських свідоцтв і патентів здійснюють у такій послідовності:

Приклади: *А.с. 1489778 СССР, МКИ³ А 61 К 31/425 // Открытия. Изобретения. — 1989. — №24.*

Пат. 1741, Україна, МКИ³ А 61 К 35/64. — Оубл. 25.10.94. — Бюл. №3.

10.8.11. Опис депонованих рукописів здійснюють таким чином:

Приклад: *Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. // Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. №266-Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.*

11. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

12. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

13. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, Е-mail.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

15. Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

16. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті у форматі MS Word.

Літературний редактор А.Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білинська
Перекладач О.Ю.Гурко

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Клінічна фармація”. Тел./факс (057) 706-30-63. Е-mail: press@ukrfa.kharkov.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Міністерство України у справах преси та інформації
Реєстраційний №13192-2076ПР. Серія КВ від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 28.11.2008 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76
Тираж 160 прим.

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ІСТОРИЧНІ І СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ О.Г.Гейдеріх, І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова	4-7
РЕЗИСТЕНТНІСТЬ СТАФІЛОКОКІВ ДО ФТОРХІНОЛОНІВ: МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ, ВИДІЛЕНИХ НА ПРИКАРПАТТІ У 1990-2006 рр. Р.В.Куцик, Л.М.Куровець	8-12
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ЕНТЕРОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ А.Я.Циганенко, М.М.Мішина, Ю.А.Мозгова, О.С.Дубовик, О.А.Броше.	13-18
ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ “АМОСЕПТ” У ПРОФІЛАКТИЦІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, В.Г.Палій, Н.М.Шевчук, Д.В.Палій	19-24
ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ НАСЛІДКІВ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ДЕСТРУКТИВНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ А.Я.Циганенко, М.М.Мішина, В.Б.Давиденко, Ю.В.Пашенко, Н.В.Давиденко	25-28
ЛІПОСОМАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ В АНТИМІКРОБНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ М.М.Велика, Н.Ю.Шевельова	29-33
ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ВІТЧИЗНЯНОГО ДЕЗІНФЕКЦІЙНОГО ЗАСОБУ ГОРОСТЕНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСПІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, І.М.Граб'юк, В.Г.Палій, В.М.Кондратюк	34-38

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ФЕНОТИПОВІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ОЗНАКИ ВІРУЛЕНТНОСТІ ВІРУСІВ ЕСНО, ІЗОЛЬОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ Л.М.Гриценко, В.П.Широбоков	40-42
ОБГРУНТУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО НАПРЯМКУ В УДОСКОНАЛЕННІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗА ГОСПІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, О.А.Шакун, І.В.Сенюк	43-45
ВПЛИВ ЖОВЧОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА ЗМІНУ ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОБІОТИКІВ ТА ЇХ БАКТЕРІОЦИНОГЕННОСТІ І.Л.Дикий, Н.І.Філімонова, Г.Л.Велікоданов, Н.Ю.Шевельова, В.О.Місюрьова	46-49
АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА Л.Ф.Сілаєва, І.Л.Дикий, А.О.Сілаєв, Н.І.Філімонова	50-54
ІНФЕКЦІЙНОЗАЛЕЖНІ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО І ГАЗОВОГО СТАНУ КРОВІ В УМОВАХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КОРЕКЦІЇ КАРБОРЕНОМ О.І.Набока	55-58
ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ ВЗАЄМОДІЇ СТАФІЛОКОКОВОЇ ВАКЦИНИ І ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ВИЧАВОК ВІНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО ТА МЕТИЛУРАЦИЛУ І.Л.Дикий, Н.А.Домар, О.А.Бочаров, А.А.Січкара	59-61

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ Л.І.Вишневська, В.К.Яковенко, К.А.Дяченко, О.В.Колесніков, К.О.Хохлова	62-66
---	-------

РЕФЕРАТИ	68-74
--------------------	-------

ЕТАПИ СТАНОВЛЕННЯ КАФЕДРИ МІКРОБІОЛОГІЇ НФаУ	75-76
--	-------

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	77-78
--	-------

CONTENTS

HISTORICAL AND MODERN ASPECTS OF THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NOSOCOMIAL INFECTIONS O.G.Geyderikh, I.L.Diky, N.I.Filimonova	4-7
FLUOROQUINOLONE-RESISTANT STAPHYLOCOCCI: MONITORING OF CLINICAL STRAINS ISOLATED IN THE PRECARPATHIAN REGION IN 1990-2006 R.V.Kutsyk, L.M.Kurovets	8-12
PATHOMORPHOLOGIC PROPERTIES OF THE EXPERIMENTAL GENERALIZED ENTEROCOCCUS INFECTION TREATED WITH MONO- AND COMBINED THERAPY A.Ya.Tsyganenko, M.M.Mishina, Yu.A.Mozgova, Ye.S.Dubovik, Ye.A.Broshe	13-18
SUBSTANTIATION OF EFFECTIVENESS OF THE ANTISEPTIC AGENT — AMOSEPT IN PREVENTING NOSOCOMIAL INFECTIONS G.K.Paly, V.P.Kovalchuk, V.G.Paly, N.N.Shevchuk, D.V.Paly	19-24
THE WAYS OF IMPROVING THE RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN CHILDREN A.Ya.Tsyganenko, M.M.Mishina, V.B.Davidenko, Yu.V.Pashchenko, N.V.Davidenko	25-28
LIPOSOMAL TECHNOLOGIES IN ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY: THE REVIEW OF THE LITERATURE M.M.Velikaya, N.Yu.Shevelyova	29-33
THE APPLICATION OF A NEW DOMESTIC ANTISEPTIC AGENT — HOROSTEN FOR PREVENTING NOSOCOMIAL INFECTIONS G.K.Paly, V.P.Kovalchuk, I.N.Grabik, V.G.Paly, V.N.Kondratyuk	34-38
PHENOTYPIC AND GENETIC SIGNS OF VIRULENCE OF ECHO VIRUSES ISOLATED ON THE TERRITORY OF UKRAINE L.N.Gritsenko, V.P.Shirobokov	40-42
SUBSTANTIATION OF THE CHEMOTHERAPEUTIC DIRECTION IN IMPROVEMENT OF THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONTROL OVER NOSOCOMIAL INFECTIONS I.L.Diky, N.I.Filimonova, Ye.A.Shakun, I.V.Senyuk	43-45
THE INFLUENCE OF THE BILE RESISTANCE ON THE CHANGE OF MAIN PROPERTIES OF PROBIOTICS AND THEIR BAKTERIOGENICITY I.L.Diky, N.I.Filimonova, G.L.Velikodanov, N.Yu.Shevelyova, V.A.Misyureva	46-49
ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF MEDICINES ON THE BASIS OF APICULTURE PRODUCTS L.F.Silayeva, I.L.Diky, A.A.Silayev, N.I.Filimonova	50-54
INFECTION-DEPENDENT DISORDERS OF THE ACID-BASIC STATE AND GASEOUS COMPOSITION OF BLOOD IN CONDITIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PERSPECTIVES OF THEIR CARBON CORRECTION O.I.Naboka	55-58
THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF INTERACTION OF STAPHYLOCOCCUS VACCINE AND TABLETS ON THE BASIS OF THE EXTRACTIVE MATERIAL FROM VITIS VINIFERA AND METHYLURACIL I.L.Diky, N.A.Domar, A.A.Bocharov, A.A.Sichkar	59-61
MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR TREATING GYNAECOLOGICAL DISORDERS AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE L.I.Vishnevskaya, V.K.Yakovenko, K.A.Dyachenko, A.V.Kolesnikov, Ye.A.Khokhlova	62-66

СОДЕРЖАНИЕ

ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ О.Г.Гейдерих, И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова	4-7
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СТАФИЛОКОККОВ К ФТОРХИНОЛОНАМ: МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ПРИКАРПАТЬЕ В 1990-2006 гг. Р.В.Куцык, Л.М.Куровец	8-12
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭНТЕРОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ А.Я.Цыганенко, М.М.Мишина, Ю.А.Мозговая, Е.С.Дубовик, Е.А.Броше	13-18
ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА “АМОСЕПТ” В ПРОФИЛАКТИКЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ Г.К.Палий, В.П.Ковальчук, В.Г.Палий, Н.Н.Шевчук, Д.В.Палий	19-24
ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ А.Я.Цыганенко, М.М.Мишина, В.Б.Давиденко, Ю.В.Пашченко, Н.В.Давиденко	25-28
ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ М.М.Великая, Н.Ю.Шевелёва	29-33
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ДЕЗИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА “ГОРОСТЕН” ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ Г.К.Палий, В.П.Ковальчук, И.Н.Грабик, В.Г.Палий, В.Н.Кондратюк	34-38
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВИРУЛЕНТНОСТИ ВИРУСОВ ЕСНО, ИЗОЛИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ Л.Н.Гриценко, В.П.Широбоков	40-42
ОБОСНОВАНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В УСОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА ГОСПИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Е.А.Шакун, И.В.Сенюк	43-45
ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧЕРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ПРОБИОТИКОВ И ИХ БАКТЕРИОЦИНОГЕННОСТИ И.Л.Дикий, Н.И.Филимонова, Г.Л.Великоданов, Н.Ю.Шевелёва, В.А.Мисюрева	46-49
АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА Л.Ф.Силаева, И.Л.Дикий, А.А.Силаев, Н.И.Филимонова	50-54
ИНФЕКЦИОННОЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО И ГАЗОВОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В УСЛОВИЯХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ КАРБОРЕНОМ О.И.Набока	55-58
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТАФИЛОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ И ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО И МЕТИЛУРАЦИЛА И.Л.Дикий, Н.А.Домар, А.А.Бочаров, А.А.Сичкар	59-61
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ Л.И.Вишневская, В.К.Яковенко, К.А.Дяченко, А.В.Колесников, Е.А.Хохлова	62-66