

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА  
на тему: «СУЧАСНІ ПІДХОДИ К ВИЗНАЧЕННЮ  
АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи ЛДм22(1,5д)-01  
спеціальності 224 Технології медичної діагностики та  
лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

**Марина РОСЛАВЕЦЬ**

**Керівник:** професор закладу вищої освіти  
кафедри мікробіології, вірусології та імунології, професор  
Наталія ФІЛІМОНОВА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти  
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

**Харків – 2024 рік**

## **АНОТАЦІЯ**

Проаналізовано переваги та недоліки застосування антимікробних препаратів в т.ч. антибіотиків, обґрунтовано доцільність оцінки антибіотикорезистентності, представлена епідеміологічна характеристика розповсюдження антибіотикорезистентності у світі та України. Наведена характеристика загальноприйнятих методів визначення антибіотикочутливості. Обґрунтована доцільність впровадження стандартів EUCAST у роботу бактеріологічних лабораторій.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, бактерії, побічна дія.

Кваліфікаційна робота: вступ, 3 розділи, висновки, список використаних джерел, додатки; загальний обсяг 65 стор., 12 таблиць, 21 рисунок, 50 використаних джерел літератури.

## **ANNOTATION**

The advantages and disadvantages of the use of antimicrobial drugs, including antibiotics, are analysed, the expediency of assessing antibiotic resistance is substantiated, and the epidemiological characteristics of the spread of antibiotic resistance in the world and Ukraine are presented. The characteristics of commonly used methods for determining antibiotic susceptibility are given. The expediency of implementing EUCAST standards in the work of bacteriological laboratories is substantiated.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, bacteria, side effects.

Qualification work: introduction, 3 chapters, conclusions, list of references, appendices; total volume 65 pages, 12 tables, 21 figures, 50 references.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	5
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	8
1.1. Сучасні аспекти антимікробної терапії. ....	8
1.2. Побічна дія антибіотиків на макроорганізм.....	19
1.3. Побічна дія антибіотиків на мікроорганізм. Види та механізми формування антибіотикорезистентності. ....	24
1.4. Загальноприйняті методи визначення антибіотикочутливості. ....	29
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
2.1. Диско-дифузійний метод визначення антибіотикочутливості.....	31
2.2. Метод серійних розведень для визначення чутливості .....	34
2.3. Метод Е-тест для визначення чутливості.....	35
РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ ПІДХОДИ К ВИЗНАЧЕННЮ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ .....	37
3.1. Стан розповсюдження антибіотикорезистентності мікроорганізмів у світі. ....	37
3.2. Характеристика стану формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів в Україні та Харківській області. ....	44
3.4. Сучасні методи визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів..	49
ВИСНОВКИ .....	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ: .....	59
ДОДАТКИ .....	65

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

РНК – рибонуклеїнова кислота

EUCAST – європейський комітет з тестування чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

CLSI – інститут клінічних та лабораторних стандартів

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

MRSA – метицилінрезистентний золотистий стафілокок

ESCMID – європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб

ISO – міжнародна організація зі стандартизації

NCCLS – національний комітет з клінічних лабораторних стандартів

## ВСТУП

**Актуальність.** Сучасні протоколи лікування хворих з інфекційною патологією вимагають застосування антибактеріальних препаратів. Серед антимікробних препаратів особливе значення займають антибіотики, які представляють собою клас хімічних речовин, які володіють здатністю знищувати, або гальмувати ріст та розмноження бактерій та інших мікроорганізмів. Дія антибіотиків може мати різні напрямки: бактерицидні знищують бактерії, викликаючи їхню смерть; бактеріостатичні гальмують ріст та розмноження бактерій, не призводячи при цьому до їхньої смерті.

Антибіотики дуже важливі для лікування інфекційних захворювань, але вони можуть чинити і негативний вплив на організм людини. Розвиток побічних ефектів є складним процесом, на який впливає безліч чинників.

Побічна дія ліків на організм – це сукупність негативних ефектів, які виникають унаслідок прийому ліків. Ці ефекти можуть бути непередбачуваними і виникати в різних органах і системах організму.

За статистикою, найчастіше побічні ефекти спостерігаються під час прийому фторхінолонів, цефалоспоринів, аміноглікозидів і бета-лактамних антибіотиків.

Серед значущих проявів побічної дії на макроорганізм слід звертати увагу на алергічні реакції, які можуть виникати на всі відомі антибіотики. Однак, найчастіше така побічна дія виникає на прийом  $\beta$ -лактамних антибіотиків. За часом виникнення алергічні реакції поділяються на негайні(до 30 хв.), швидкі(1-48 год.) та сповільнені(більше ніж 48 год.) і класифікуються як тяжкі або помірні залежно від ступеня тяжкості. Не менш важливим є побічна дія у вигляді впливу на корисну мікрофлору. Враховуючи, що антибіотикам притаманна здатність впливати як на шкідливі так й корисні бактерії, це часто призводить до дисбалансу і спричинює низку побічних ефектів, особливо діарею.

У зв'язку з цим **метою дослідження** стало: проаналізувати стан поширеності стійкості до антимікробних препаратів в Україні та світі, вивчити закономірності формування антибіотикорезистентності та її наслідки.

Для досягнення мети було означено наступні **завдання**:

1. Проаналізувати стан формування антибіотикорезистентності в Україні та світі.
2. Дослідити наслідки застосування антимікробних препаратів на макро- та мікроорганізми .
3. Здійснити порівняльний аналіз методів визначення антибіотикочутливості.
4. Обґрунтувати доцільність впровадження стандартів EUCAST у роботу бактеріологічних лабораторій.

**Об’єкт дослідження:** формування та поширеність антибіотикорезистентності

**Предмет дослідження:** вивчення закономірностей формування та розвитку антибіотикорезистентності, аналіз епідеміологічних особливостей поширення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

**Методи досліджень:**

1. Бактеріоскопічний – вивчення морфологічних та тинкторіальних ознак виділених мікроорганізмів , забарвлених за методом Грама
2. Бактеріологічний – вивчення складу мікробіоценозу нижніх відділів сечостатевого тракту: виділення та біохімічна ідентифікація мікроорганізмів; визначення чутливості до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп.
3. Статистичний – обробка отриманих даних та експериментальних результатів .

**Новизна дослідження.** Науково обґрунтовано доцільність оцінки рівнів антибіотикорезистентності в лабораторіях мікробіологічного призначення.

Наведено дані мікробіологічного моніторингу за розповсюдженням ESBL – штамів в умовах бактеріальних лабораторій.

Робота була виконана у лабораторії мікробіології, що входить до складу лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» згідно договору про науково-практичне співробітництво.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведеного мікробіологічного дослідження можна використовувати в бактеріологічних лабораторіях медичного профілю.

Проаналізовано епідемічну ситуацію щодо формування та поширеності в Україні та світі. Обґрунтована доцільність впровадження стандартів EUCAST у роботу бактеріологічних лабораторій

Загальні положення магістерської роботи були представлені та опубліковані у вигляді тез на IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6-7 грудня 2023 р., Харків).

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### Сучасні аспекти антимікробної терапії.

Антибіотики представляють собою клас хімічних речовин, які володіють здатністю знищувати, або гальмувати ріст та розмноження бактерій та інших мікроорганізмів. Їхньою функцією є боротьба з інфекціями, які викликаються бактеріями. Дія антибіотиків може мати різні напрямки: бактерицидні знищують бактерії, викликаючи їхню смерть; бактеріостатичні гальмують ріст та розмноження бактерій, не призводячи при цьому до їхньої смерті.

До того, як були відкриті антибіотики, лікування інфекцій та хвороб було дещо важкою справою і обмежувалося засобами, які нам доступні сьогодні. Ось кілька методів та засобів, які використовувалися:

- Хірургічне втручання.

Видалення пошкоджених тканин дуже часто було єдиною ефективною процедурою в лікуванні серйозних інфекцій, але було пов'язано з ризиками і часто супроводжувалося виникненням ускладнень;

- Траволікування.

Багато рослин володіють антимікробними властивостями і тому використовувалися в традиційній медицині для боротьби з різними видами інфекцій [1];

- Лікування хімічними речовинами.

Парацельс був засновником хімічної теорії функцій організму, він вважав, що хвороби виникають через розлад хімічних процесів, тому максимальний лікувальний ефект можуть надати ті ліки, які виготовлені хімічним шляхом. Для лікування людей він використовував хімічні елементи: свинець, сурму, ртуть, цинк і золото. Ці методи були дуже токсичними для організму і зазвичай не мали ефективності [2];

- Вакцинація.

Була і є важливим кроком у профілактиці серйозних інфекційних захворювань;

- Антисептичні засоби.

Антисептики, такі як перекис водню, йод, фенол широко використовувалися для очищення поранень і уражених областей від бактерій, щоб попередити розвиток інфекцій;

- Використання сироваток.

До винайдення антибіотиків застосовувалися сироватки, що включали антитіла, отримані з тварин або інфікованих людей. Цей метод мав свої обмеження і не завжди виявлявся ефективним;

- Гігієнічні заходи та профілактика дотримання правил гігієни, чистоти, ізоляція інфікованих осіб з метою запобігання поширенню інфекцій.

Слід відзначити, що до появи антибіотиків для лікування інфекцій часто використовували різні комбінації методів та засобів, і ефективність такого лікування була обмеженою.

Людство бореться з інфекційними хворобами вже понад тисячі років, починаючи з самого свого походження. Актуальні дані свідчать про наявність унікальних антибактеріальних засобів в історії людства, які використовувалися вже з давніх часів. Відомості про їх використання налічують від 350 до 550 років нашої ери. Наприклад, червоний ґрунт Йорданського Хашимітського Королівства використовувався для лікування поранених і містив бактерії класу актиноміцетів (Рис. 1.1). Більшість лікарських рослин, використовуваних в нетрадиційній медицині, також виявляють антимікробну активність [1].

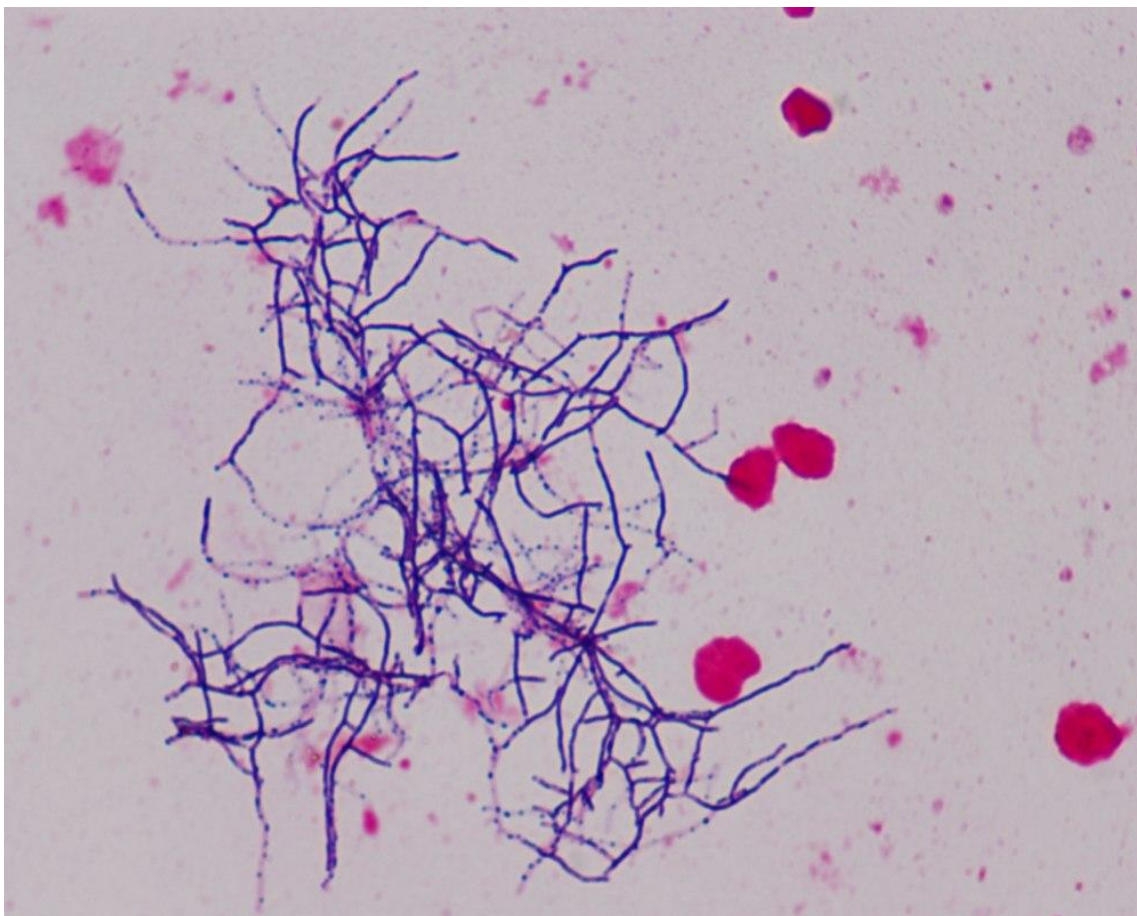


Рис. 1.1 Вигляд актиноміцетів під мікроскопом

Є історичні докази того факту, що давні цивілізації використовували різні природні засоби для лікування інфекцій, наприклад, мед, трави, відходи тваринного походження [3].

Одним з найефективніших методів лікування інфекцій було місцеве використання хліба, який був покритий пліснявою. Інформація про успішні результати його застосування зустрічається у давньоєгипетських, китайських, македонських, грецьких і римських текстах. Однак першим, хто задокументував цей ефект пліснявілого хліба, став Джон Паркінсон у своїй книзі "Theatrum Botanicum", яку він опублікував у 1640 році [1].

Однією з проблем медицини стародавніх часів був той факт, що люди навіть не мали уявлення про бактерії, які викликали хвороби, тому тільки в 17 столітті було вжито такий термін як "animalcule". Антоні Ван Левенгук, голландський вчений-натураліст, який жив у 17 столітті, був одним з перших, хто описав мікроорганізми, використовуючи свої власноруч зроблені мікроскопи. У 1674 році він відкрив та

описав мікроорганізми, які згодом були названі "animalcules". Левенгук виявив ці мікроорганізми в прісних та морських водоймах, а також у різних рідинах, включаючи власні біологічні рідини. Його спостереження відкрило світ найдрібніших живих істот та дало початок мікробіології як науки [4].

У 2010 році вчені зі Сполучених Штатів виявили, що залишки скелетів людей, які були знайдені на території Нубії за часів Римської окупації Єгипту, містять сліди тетрациклінових сполук. Теорія, запропонована Марком Л. Нельсоном, полягає в тому, що сполуки тетрацикліну містилися в раціоні цього населення [5].

До того, як Александр Флемінг відкрив пеніцилін, інші вчені також докладали зусиль для пошуку антибіотиків чи подібних препаратів для боротьби з бактеріальними інфекціями. Один із таких вчених, німецький лікар та бактеріолог П. Ерліх, працював у кінці 19 та на початку 20 століть. У 1909 році він створив та отримав патент на арсенобензол, пізніше відомий як Сальварсан (Рис. 1.2), який виявився ефективним у лікуванні сифілісу [6].



Рис. 1.2 Препарат Сальварсан, який мав ефективність при лікуванні сифілісу, викликаного бактерією *Treponema pallidum*.

Сальварсан, незважаючи на свою корисність як лікарський засіб, мав свої недоліки, включаючи токсичність арсену та ризик виникнення алергічних реакцій. У пізніший період, у 1940-х роках, сальварсан був замінений антибіотиками, зокрема пеніциліном, які виявилися більш безпечними та ефективними засобами для лікування бактеріальних інфекцій.

Інші вчені також проводили дослідження різних хімічних сполук та препаратів у пошуках засобів для боротьби з інфекціями. Втім, багато з цих спроб не призвели до розробки ефективних ліків. Пеніцилін, відкритий Флемінгом у 1928 році, став першим справжнім антибіотиком, який виявився дійсно ефективним проти багатьох видів бактерій. Це відкриття розпочало нову еру в медицині та дало можливість врятувати безліч життів.

Александр Флемінг (1881–1955) був шотландським бактеріологом та фармакологом, він став відомим як один з винахідників антибіотиків. Головні події його життя та внесок в науку:

1. Відкриття першого антибіотику – пеніциліну [7].
2. Подальші дослідження та використання пеніциліну.

Флемінг провів подальші дослідження з метою виділення та вивчення пеніциліну. Він дав пеніциліну його назву і відкрив його потенційну важливість для лікування інфекційних захворювань [7];

3. Внесок у розвиток медицини.

Відкриття пеніциліну започаткувало нову еру в медицині та лікуванні інфекційних захворювань. Флемінг був ключовою фігурою в розробці антибіотиків, які стали важливими інструментами в боротьбі з бактеріальними інфекціями;

4. Нагороди та визнання.

Флемінг був удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини 1945 року разом з Ернстом Чейном і Говардом Флорі за відкриття і розробку антибіотиків [8];

5. Легенда і спадщина.

Він залишив помітний слід у медичній практиці. Зараз А. Флемінг вважається одним із засновників сучасної антибіотикотерапії і залишається легендою в історії медицини.



Рис. 1.3 Александр Флемінг

Флемінг відкрив пеніцилін випадково у 1928 році, працюючи в лабораторії. У вересні 1928 року він повернувся з відпустки і виявив, що чашка Петрі, в якій він культивував стафілококи, залишилася відкритою. Він помітив, що на плівці цвілі *Penicillium notatum* (Рис. 1.4) були ділянки, на яких бактерії не вирости. Це вказувало на те, що плісняві вдалося вбити бактерії. Флемінг продовжив свої зусилля з виділення та вивчення речовини, відповідальної за цей ефект, яку потім назвав пеніциліном [9,10].

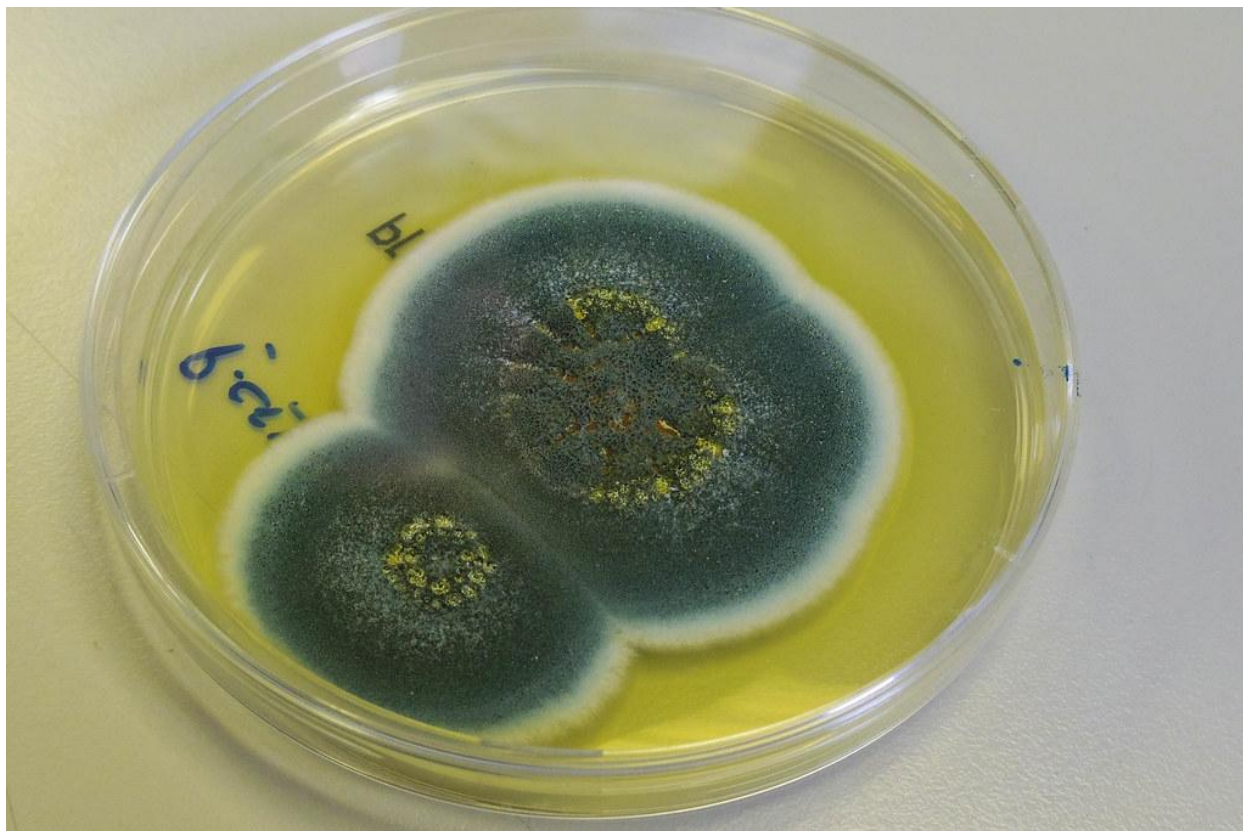
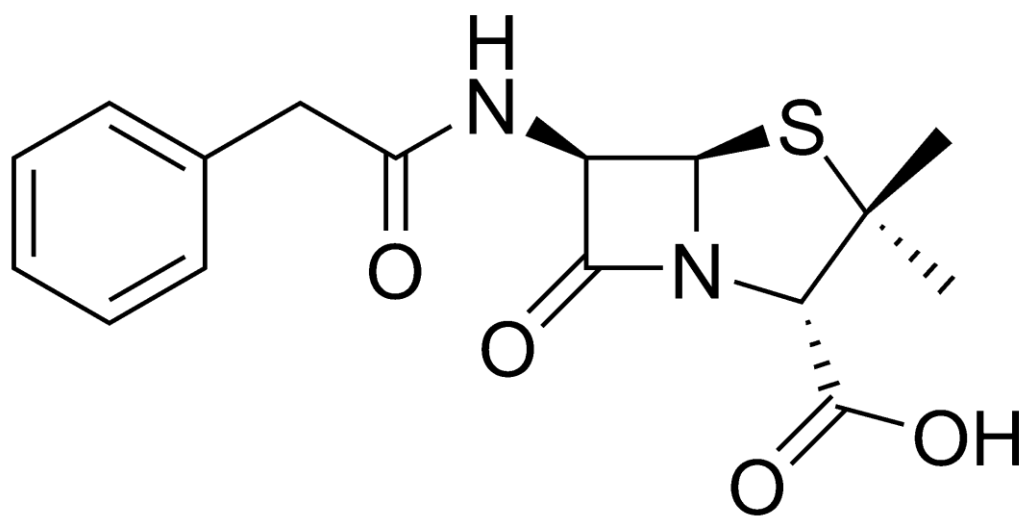
Рис. 1.4 Пліснява *Penicillium notatum*

Рис. 1.5 Хімічна структура бензилпеніциліну

І хоча відкриття пеніциліну було випадковим, Флемінг зміг помітити його потенційну важливість у лікуванні інфекційних захворювань, і це відкриття стало важливим у розробці антибіотиків та лікуванні інфекційних захворювань. Однак, оскільки пеніцилін є потужним антибактеріальним засобом, Флемінг не зміг

завершити свою роботу, оскільки не було розроблено методу виділення його в чистому вигляді в достатній кількості для використання пацієнтами. Однак у 1938 році двом британським хімікам-медикам Говарду Флорі та Ернсту Чейну вдалося виділити пеніцилін достатньої чистоти, щоб продемонструвати його ефективність і відносну відсутність токсичності. Потім вони розпочали комерційне виробництво пеніциліну в 1940 році. Згодом почалася ера досліджень і відкриттів нових антибіотиків [11].

Зробила свій внесок в історію пеніциліну та антибіотиків також і Зінаїда Єрмольєва. Вона була радянським мікробіологом, та відіграла важливу роль у впровадженні та подальшому виробництві пеніциліну в СРСР під час Другої світової війни. Спостерігаючи за пораненими бійцями Червоної армії під час битви при Сталінграді, Зінаїда Єрмольєва відзначила, що більшість бійців помирала не від самих поранень, а від ускладнень, пов'язаних із зараженням крові. Внаслідок цих спостережень її лабораторія розпочала дослідження, які були спрямовані на вирішення саме цієї проблеми. Єрмольєва приступила до вивчення властивостей плісняви, спираючись на відкриття Флемінга, тому що пеніцилін став справжньою революцією у фармакології на початку XX століття [12].

Флемінг не зміг розповсюдити своє відкриття масово через нестабільність штаму, який виділяв цінну речовину. Під час Другої світової війни західним вченим вдалося організувати виробництво пеніциліну, але технологію виробництва вони відмовилися продавати СРСР, тому це завдання було покладено на плечі Зінаїди. Разом із колегами мікробіолог приносила у лабораторію плісняву, яка була зібрана з дерев та газонів, та вирощувала її в умовах лабораторії. Вийшло так, що 93-й екземпляр цвілі зі стіни бомбосховища виявив необхідну активність, і вже у 1942 році з'явився перший радянський препарат пеніциліну під назвою "Крустозин". Цей препарат в подальшому рятував багатьох поранених від смерті та інвалідності. Через кілька місяців після цього в СРСР прибув професор Говард Флорі, якому вдалося досягти подібного успіху в США. Він привіз до Москви свої власні зразки ліків для порівняння. Аналіз обох препаратів показав, що пеніцилін, розроблений Єрмольєвою,

був набагато ефективніший. Незважаючи на це, у 1945 році Нобелівський комітет відзначив премією з фізіології та медицини саме Г. Флорі [12].



Рис. 1.6 Зінаїда Єрмольєва

Важливо виділити такі зміни в медичній практиці, після відкриття пеніциліну:

- Лікування інфекцій.

Спочатку пеніцилін був основним засобом для лікування бактеріальних інфекцій, хоча б тому, що альтернатив у вигляді інших класів антибіотиків ще не було. Він дозволяв лікувати широкий спектр захворювань, які раніше могли бути смертельними та важкими для лікування;

- Попередження смертності.

Відкриття пеніциліну, безумовно, змогло врятувати велику кількість людських життів;

- Вплив на хірургічні втручання.

За допомогою антибіотиків стало можливим проводити більше хірургічних втручань, оскільки вони зменшують ризик появи хірургічних інфекцій та полегшують процес загоєння [13];

- Зростання тривалості життя.

Тривалість життя зросла тому, що через винахід антибіотиків велика кількість інфекційних захворювань стала краще піддаватися лікуванню;

- Проблема резистентності.

Хоча відкриття антибіотиків принесло стільки користі, на превеликий жаль є і погані новини з приводу цього, оскільки із великим використанням антибіотиків з'явилася проблема антибіотикорезистентності, коли деякі бактерії набувають стійкості до дії антибіотиків;

Після відкриття пеніциліну почали розроблятися інші антибіотики з наступних причин:

- Резистентність бактерій.

Відкриття бактерій, стійких до пеніциліну та інших антибіотиків спонукало дослідників до пошуку нових препаратів, які були б ефективними проти цих резистентних бактерій;

- Розширення спектру дії.

Ранні антибіотики, включаючи пеніциліни, були ефективними проти деяких, але не проти всіх бактерій, тому розробка антибіотиків з різними механізмами та спектрами дії уможливила ефективне лікування широкого спектру мікроорганізмів;

- Мінімізація ризику бактеріальної резистентності.

Розробка різноманітних антибіотиків дозволяє поширювати різні класи препаратів, що ускладнює розвиток бактеріальної резистентності;

Ось декілька прикладів антибактеріальних препаратів, які з'явилися після пеніциліну:

1. Стрептоміцин (1946р).

Цей антибіотик був відкритий одним із перших після пеніциліну. Він виявився ефективним проти багатьох видів бактерій. Був виділений американським мікробіологом та біохіміком (родом з України) Зельманом Ваксманом [14];



Рис. 1.7 Зельман Ваксман

2. Тетрацикліни (1945р).

До цієї групи антибіотиків належать тетрациклін і доксициклін. Вони діють на бактерії та перешкоджають їхньому росту й розвитку;

3. Ампіцилін (1961р).

Відноситься до класу пеніцилінових антибіотиків з більш широким спектром дії, ніж звичайний пеніцилін [15];

4. Цефалоспорини (1948р.).

Ця група антибіотиків схожа на пеніциліни і діє на бактерії, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій [16];

5. Гентаміцин (1964р).

Цей аміноглікозидний антибіотик показав свою ефективність проти багатьох грамнегативних бактерій [17].

Механізм дії антибіотиків на мікроорганізми залежить від конкретного типу антибіотика та його специфічності. Різні класи антибіотиків впливають на різні стадії

життєвого циклу бактерій, грибів чи інших мікроорганізмів. Антибіотики можна класифікувати за механізмом дії на мікроорганізми таким чином:

- Антибіотики, що руйнують клітинні стінки (пеніциліни, цефалоспорини).

Механізм дії полягає в пошкодженні клітинної стінки бактерій, що призводить до лізису та смерті цих мікроорганізмів [16];

- Антибіотики, що впливають на синтез білка (аміноглікозиди, тетрацикліни).

Пригнічують синтез білка у бактеріях, що перешкоджає зчитуванню генетичної інформації [18];

- Антибіотики, що діють на ДНК і РНК (хінолони та фторхінолони).
- Антибіотики, що діють на мембрани (поліміксини).

Мають вплив на структуру і функціонування цитоплазматичних мембран бактерій [19];

- Антибіотики, які впливають на метаболізм нуклеїнових кислот (метронідазол).

Впливають на ДНК, викликаючи її розрив [20].

Антибіотики – одне з найважливіших досягнень сучасної медицини, яке врятувало безліч життів. Вони дали змогу лікарям ефективно лікувати і контролювати інфекції, які раніше призводили до летального результату або викликали серйозні ускладнення, також антибіотики відіграли вирішальну роль у боротьбі зі спалахами туберкульозу, сифілісу, пневмонії та інших інфекційних захворювань. Вони використовуються в хірургічних операціях, щоб запобігти післяопераційним інфекціям, знизити ризик ускладнень і прискорити одужання пацієнта. Такі препарати відіграють найважливішу роль у боротьбі з серйозними загрозами здоров'ю населення.

### **Побічна дія антибіотиків на макроорганізм.**

Антибіотики дуже важливі для лікування інфекційних захворювань, але вони можуть чинити і негативний вплив на організм людини. Розвиток побічних ефектів є складним процесом, на який впливає безліч чинників.

Побічна дія ліків на організм – це сукупність негативних ефектів, які виникають унаслідок прийому ліків. Ці ефекти можуть бути непередбачуваними і виникати в різних органах і системах організму [21].

За статистикою, найчастіше побічні ефекти спостерігаються під час прийому фторхінолонів, цефалоспоринов, аміноглікозидів і бета-лактамних антибіотиків [22].

Таблиця 1.1

Розподіл частоти випадків побічних реакцій на протимікробні засоби(%)

Код АТС	ЛЗ	2012	2013	2014	2015
J01D	Цефтріаксон	15	15	21	17
J01M	Офлоксацин, гатіфлоксацин	16	19	13	18
J01G	Аміноглікозидні антибіотики	7	11	6	10
J01C	Пеніциліни	5	3	7	9
J01E	Сульфаніламід	3	5	2	3
J01X	Метронідазол	12	16	10	8
J04	ПАСК	8	12	12	5

Алергічні реакції можуть виникати на всі відомі антибіотики. У більшості випадків алергічні реакції виникають на  $\beta$ -лактамні антибіотики. За часом виникнення алергічні реакції поділяються на негайні(до 30 хв.), швидкі(1-48 год.) та сповільнені(більше ніж 48 год.) і класифікуються як тяжкі або помірні залежно від ступеня тяжкості [23].

Таблиця 1.2

Найбільш поширені побічні ефекти антимікробної терапії

Група препаратів	Небажані ефекти
Пеніциліни	Алергічні реакції (анафілактичний шок), реакція Яриша-Герксгеймера
Цефалоспорины	Алергічна реакція (анафілактичний шок), гематологічна реакція (анемія, лейкопенія), розлади функції печінки (гіпопротромбінемія, підвищення активності трансаміназ), нефротоксичність
Аміноглікозиди	Ототоксичність (порушення функції вестибулярного і кохлеарного апаратів), нефротоксичність, нервово-м'язова блокада
Фторхінолони	Гематологічні реакції (цитопенія, гемолітична анемія), гематотоксичність, збудження ЦНС (підвищення судомного порогу), диспепсичні розлади (дисбактеріоз)
Тетрацикліни	Гепатотоксичність, нефротоксичність, диспепсичні розлади (дисбактеріоз), гематологічні зміни і вазопатія у дітей до 8-річного віку
Макроліди	Диспепсії (стимуляція моторики травного каналу), гепатотоксичність
Лінкозаміди	Диспепсії, псевдомембранозний коліт, гепатотоксичність, нефротоксичність, холестатична жовтяниця
Поліміксини	Нефротоксичність, нейротоксичність, нервово-м'язова блокада, тромбоцитопенія, гіпокальціємія, гіпокаліємія
Глікопептиди (ванкоміцин)	Алергічні реакції, панцитопенія, ототоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, флебіти, тромбофлебіти
Хлорамфенікол (левоміцетин)	Гематотоксичність (агранулоцитоз, апластична анемія та ін.), нейротоксичність (можливе ураження зорового нерва)
Рифампіцин	Гепатотоксичність, гематотоксичність (гемолітична анемія, тромбоцитопенія)

Таблиця 1.3

Кількість випадків, в яких були помітні побічні реакції після застосування антибактеріальних препаратів у закладах охорони здоров'я Харкова та області у 2017-2019 роках [24]

Аналіз карт-повідомлень	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Загальна кількість амбулаторних карт на антибактерійні препарати	718	738	816
Поширеність ПР на 100000 населення	27	28	31
Кarti з випадками призначення пеніцилінів	63	63	56
% випадків ПР на пеніциліни	8,8	8,5	6,8

Побічні ефекти антибіотиків можуть виникати з-за різних причин, таких як:

- Алергічні реакції.

У деяких людей може виникати алергічна реакція на антибіотики, яка проявляється у вигляді висипу (рис. 1.8), свербіжу, набряку або навіть анафілаксії (важкої алергічної реакції);



Рис. 1.8 Алергічна реакція на антибіотики у вигляді шкірних висипів

- Вплив на корисну мікрофлору.

Антибіотики не завжди розмежовують шкідливі та корисні бактерії і тому можуть впливати на нормальну мікрофлору в організмі, особливо на мікрофлору кишечника. Це часто призводить до дисбалансу і спричинює низку побічних ефектів, особливо діарею [25];

- Індивідуальна сприйнятливість.

Сприйнятливість до антибіотиків варіюється від людини до людини. Деякі люди є більш сприйнятливими до певних побічних ефектів через фізіологічні або генетичні особливості [23];

- Взаємодія з іншими ліками.

Деякі антибіотики можуть вступати у взаємодію з іншими препаратами, збільшуючи тим самим ймовірність виникнення побічних ефектів [23];

- Дозування та тривалість застосування препарату.

Неправильне дозування або невірне рішення лікаря щодо тривалості лікування можуть також спричиняти побічні ефекти;

- Застосування у вагітних та жінок, які годують груддю.

Деякі антибіотики мають певний вплив на розвиток плоду або можуть потрапляти в грудне молоко [23].

Таблиця 1.4

Дані щодо частоти виникнення побічних реакцій після застосування пеніцилінів в медичних закладах Харкова та області за 2017-19 роки [24]

Побічні реакції	Кількість карт-повідомлень		
	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Свербіння шкіри	15	22	4
Нудота	15	12	5
Діарея	5	5	8
Почервоніння шкіри	3	8	2
Головний біль	4	3	-
Анафілактична реакція	1	-	-
Запаморочення	2	2	3
Слабкість	2	1	1
Біль у горлі	1	-	-
Біль у животі	2	1	2
Набряк	4	6	1
Утруднене дихання та задуха	2	1	-
Блювання	-	2	1
Загальна кількість повідомлень про ПР	56	63	27

Потенціал побічних ефектів від антибіотиків можна зменшити, дотримуючись кількох правил: не використовувати антибіотики без рецепта або поради лікаря, приймати призначену дозу протягом встановленого терміну, не змінювати дозу без поради лікаря, не використовувати прострочені ліки, уникати алкоголю під час лікування антибіотиками, негайно повідомляти лікаря про будь-які побічні ефекти, обговорювати з лікарем комбінування декількох препаратів, використовувати пробіотики та пребіотики [21].

## **Побічна дія антибіотиків на мікроорганізм. Види та механізми формування антибіотикорезистентності.**

Антибіотики впливають на мікроорганізми, пригнічуючи їхній ріст і розмноження. Основний механізм дії антибіотиків полягає у націленості на специфічні структури та функції, характерні для бактерій.

Сьогодні стійкість до антибіотиків є надзвичайно актуальною і серйозною проблемою в галузі охорони здоров'я [26].

Стійкість до антибіотиків – це здатність бактерій та інших мікроорганізмів ставати менш чутливими або навіть невразливими до дії антибактеріальних препаратів, які раніше були ефективними для лікування. Це означає, що коли антибіотики застосовуються для лікування інфекцій, спричинених цими стійкими мікроорганізмами, вони більше не можуть ефективно вбивати ці бактерії або пригнічувати їхній ріст. Це ставить під загрозу ефективне лікування бактеріальних інфекцій і може призводити до збільшення смертності.

Важливо зазначити, що вже в самому початку розробки антибіотиків Александр Флемінг попереджав про можливу проблему антибіотикорезистентності. А у 1945 році коли отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини за відкриття пеніциліну, то у своїй промові чітко підкреслив те, що антибіотики слід використовувати обережно і відповідально, тому що ці препарати хоча і є чудовими інструментами для боротьби з інфекціями, але їх неконтрольоване використання загрожує виживанням бактерій, які завдяки цьому набувають резистентності до препарату [27].

Найстрашніше те, що передбачення Флемінга справдилося. Сьогодні стійкість до антибіотиків є серйозною проблемою для світової медичної спільноти. Вражає те, як швидко мікроорганізми стають стійкими до антимікробних препаратів. Антибіотики, які були ефективними донедавна, зараз втрачають свою дієвість і їх використання обмежується. Стійкість до антибіотиків може відкинути людство знову в минуле [26].

Якщо уявити те, що антибіотикорезистентність сягне катастрофічних масштабів, то стає зрозуміло, що це призведе до серйозних проблем для глобального здоров'я, економіки та суспільства, а саме:

- Збільшення числа смертей від інфекційних захворювань.

Найбільш очевидним наслідком буде збільшення числа смертей внаслідок інфекцій. На людей, які не зможуть бути ефективно вилікувані антибіотиками через резистентність, чекають тяжкі форми інфекцій, які часто призводять до ускладнень та смерті;

- Загроза лікуванню інших хвороб.

Антибіотики використовуються не тільки для лікування інфекцій, але й для підтримання імунітету під час хірургічних втручань, лікування раку та інших хвороб. Зростання резистентності ускладнить ці процедури та ефективність лікування;

- Загроза економіці.

Загроза загальній громадській безпеці та ефективності лікування призведе до значних економічних втрат. Збільшення витрат на охорону здоров'я, зменшення продуктивності праці через захворювання та смертність будуть мати вплив на економічний розвиток країн;

- Споживання ресурсів.

Збільшення резистентності призведе до збільшення споживання ресурсів суспільства, оскільки буде потрібно більше зусиль для боротьби з інфекціями та розробки нових антибіотиків;

- Зростання глобальної пандемії.

Резистентні мікроорганізми мають змогу швидше поширюватися та перетворюватися на глобальні пандемії, якщо ефективні методи контролю та лікування втратять свою ефективність.

Механізми антибіотикорезистентності представляють різноманітні шляхи, по яких мікроорганізми розвивають стійкість до антибіотиків, тобто вони виробляють здатність виживати та розмножуватися, навіть при впливі антибіотиків. Це становить серйозну загрозу для лікування інфекцій, оскільки ускладнює пошук ефективних методів боротьби з інфекційними захворюваннями. Механізми утворення

резистентності включають в себе генетичні, еволюційні та екологічні аспекти. Деякі з них представлені нижче:

- Генетичні мутації.

Інколи бактерії можуть випадково набувати генетичних змін, які роблять їх менш сприйнятливими до антибіотиків, що може закласти основу для подальшого розвитку стійкості до антибіотиків [28];

- Горизонтальне перенесення генів.

Бактерії можуть обмінюватися генами одна з одною в процесі, відомому як горизонтальне перенесення генів. Це включає в себе передачу генів стійкості від однієї бактерії до іншої (Рис. 1.9);

- Еволюційний тиск .

Представляє собою процес, за допомогою якого певні умови навколишнього середовища сприяють розвитку організмів з певними адаптаціями або ознаками, які тим самим сприяють виживанню або розмноженню в цих умовах. Коли певні форми антибіотикорезистентності присутні серед бактерій, антибіотики можна використовувати для лікування та знищення чутливих бактерій, однак стійкі до антибіотиків бактерії можуть виживати і розмножуватися далі [28];

- Виробництво інактивуючих ферментів.

Деякі мікроорганізми здатні виробляти ферменти, які можуть інактивувати антибіотики, розкладаючи їх або змінюючи їхню структуру.

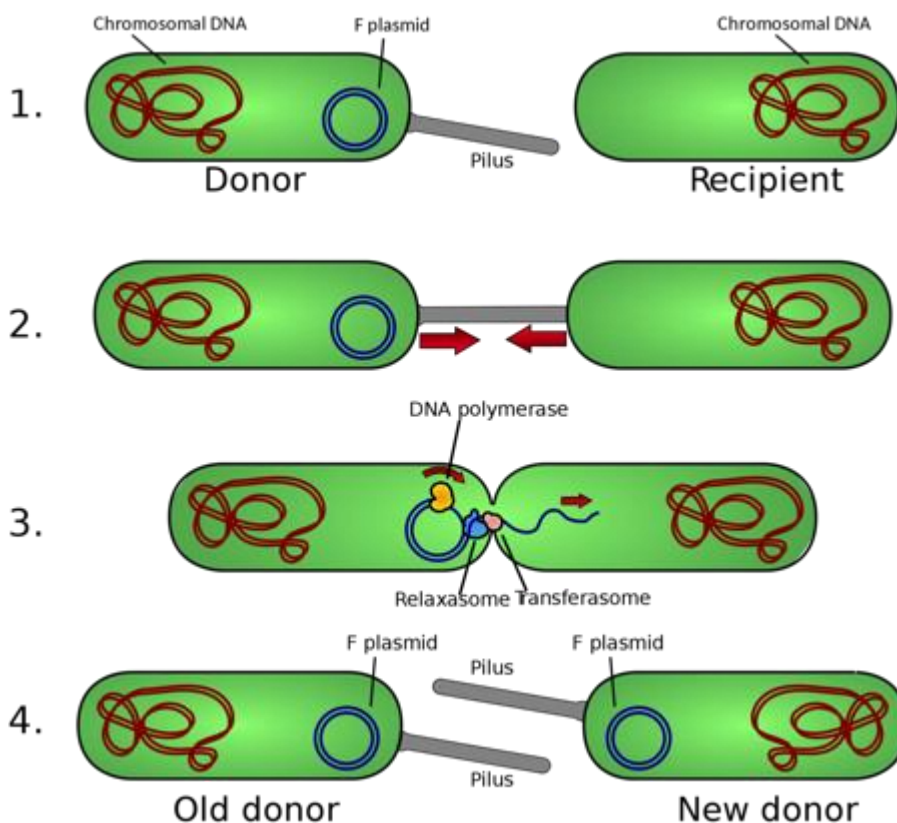


Рис. 1.9 Схема обміну генами, яка спостерігається у бактерій.

Ці механізми взаємодіють між собою, сприяючи розвитку стійкості бактерій до антибіотиків і становлячи серйозну загрозу для ефективного лікування інфекційних захворювань. Вчені та медична спільнота намагаються вирішити цю проблему, розробляючи нові стратегії запобігання антибіотикорезистентності та методики лікування.

Резистентність до антибіотиків виникає різними шляхами і за участю різних механізмів. Існують різні типи резистентності:

- Нативна резистентність.

Деякі бактерії можуть бути вже вроджено стійкими до деяких антибіотиків через свою природну біологію;

- Набута резистентність.

Бактерії можуть набувати здатності перешкоджати або уникати дії антибіотиків. Це може бути результатом мутацій або набуття генів стійкості через горизонтальне перенесення генів [29];

- Мультирезистентність.

Мультирезистентними називають ті бактерії, які є стійкими до кількох різних класів антибіотиків [30];

- Панрезистентність.

Такий термін використовується у випадках, при яких бактерії стають стійкими до всіх відомих антибіотиків [30];

- Антибіотиково-виживаність.

Це відбувається коли деякі бактерії не гинуть від антибіотиків і можуть розмножуватися під впливом низьких концентрацій препарату [31].

Подолання проблеми стійкості до антибіотиків потребує комплексного підходу та спільних зусиль працівників медичних закладів, наукової спільноти та суспільства загалом. Способи допомогти в досягненні цієї мети такі:

- Відповідальне використання препаратів.

Антибіотики слід призначати лише тоді, коли вони дійсно необхідні і діагноз підтверджено, повний курс антибіотиків потрібно проходити, навіть якщо симптомів захворювання вже немає, а також обов'язково дотримуватися рекомендацій щодо дозування та тривалості прийому [29];

- Сприяння дослідженням нових препаратів.

Означає пошук нових класів антибіотиків та розробку альтернативних методів боротьби зі збудниками інфекцій [26];

- Обмеження використання антибіотиків в сільському господарстві [32].
- Поширення вакцинації.

Дуже потрібно просувати вакцинацію, тому що вона допомагає запобігти багатьом інфекціям, тим самим зменшуючи необхідність використання антибіотиків [33];

- Реалізація програм епіднагляду за антибіотиками [34].
- Підвищення обізнаності медичних працівників і громадськості в цілому.

Включає в себе навчання правильному використанню антибіотиків, ознайомлення з можливими наслідкам їхнього неправильного застосування та важливістю боротьби з антибіотикорезистентністю [32].

У сукупності перелічені заходи можуть сприяти розробці стратегій з подолання стійкості до антибіотиків і забезпечення більш ефективного лікування інфекційних захворювань у майбутньому. Загальною метою боротьби з антибіотикорезистентністю є забезпечення доступності ефективних антибіотиків для лікування інфекцій, збереження їхньої ефективності та мінімізація загроз для громадського здоров'я.

### **Загальноприйняти методи визначення антибіотикочутливості.**

Методи визначення чутливості до антибіотиків представляють собою лабораторні методи, які використовуються для визначення того, які антибіотики ефективні проти певних видів бактерій і грибів. Ці методики дозволяють визначати, чи реагують мікроорганізми на певний антибіотик і яка саме концентрація препарату необхідна для ефективного знищення або зменшення росту цих мікроорганізмів.

Визначення антибіотикочутливості проводиться з таких причин, як:

- Оптимізація лікування.

Дізнавшись, до яких антибіотиків мікроорганізм є чутливим, лікар може вибрати оптимальний препарат для лікування конкретної інфекції. Це допомагає уникнути непотрібного застосування антибіотиків та підвищує ймовірність успішного лікування;

- Запобігання резистентності мікроорганізмів.

Регулярне визначення антибіотикочутливості допомагає у виявленні та моніторингу випадків резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Це дозволяє вчасно реагувати на розвиток резистентності та приймати заходи для запобігання її подальшого поширення;

- Економія ресурсів.

Визначення антибіотикочутливості допомагає уникнути непотрібного використання широкого спектру антибіотиків, що може призвести до зайвого споживання медичних ресурсів і збільшення ризику розвитку резистентності.

Основні етапи визначення антибіотикочутливості включають в себе: отримання зразків (наприклад: кров, сеча, мокротиння), ізоляцію мікроорганізмів, вибір антибіотиків (лікар обирає антибіотики, які можуть бути ефективними проти певних видів мікроорганізмів), визначення чутливості до антибіотиків (використовуються різні методи, такі як диско-дифузійний метод, метод серійних розведень, Е-тест), інтерпретацію результатів, коли лікар оцінює дані про чутливість мікроорганізмів до різних антибіотиків і підбирає найбільш підходящий антибіотик для лікування конкретної інфекції [18].

Результати аналізів можуть бути представлені у вигляді таблиці, яка вказує, до яких антибіотиків мікроорганізм є чутливим, резистентним або сприйнятливим. Ця інформація стає основою для призначення лікування. Важливим є той момент, що антибіотикочутливість може змінюватися з часом, тому періодичне оновлення визначень є важливим аспектом для ефективного управління інфекціями.

EUCAST – це абревіатура, яка розшифровується як «Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості». Це незалежна наукова асоціація, яка була створена для розробки критеріїв і методів оцінки чутливості мікроорганізмів (бактерій і грибів) до антимікробних препаратів. EUCAST надає клінічні рекомендації та стандарти для лабораторій, які вимірюють чутливість мікроорганізмів до протимікробних препаратів. Це важливо для точного визначення ефективного лікування та зменшення поширення стійких до антибіотиків мікроорганізмів. У медицині та бактеріології рекомендації EUCAST можуть бути використані для визначення вибору антимікробних препаратів при лікуванні інфекційних захворювань, а також для моніторингу рівнів чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів [35].

Основні завдання EUCAST:

- Розробка стандартів антимікробної чутливості;
- Надання клінічних рекомендацій;
- Моніторинг стійкості до протимікробних препаратів;
- Комунікація та співпраця з міжнародними організаціями.

Диско-дифузійний метод є одним з основних методів визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. У цьому методі використовуються антимікробні диски, які покриті певною кількістю антибіотика. Ці диски розміщуються на поверхні агарового середовища, на якому вже вирощувалися мікроорганізми [18].

Метод серійних розведень передбачає ступінчасте розведення препарату для визначення тієї концентрації, при якій повинна спостерігатися інгібіція росту мікроорганізмів [36].

Метод Е-тест за своєю специфікою має велику схожість з диско-дифузійним, але передбачає використання тест-смужок із градієнтом антибіотика для визначення МІК [18].

## **РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **2.1. Диско-дифузійний метод визначення антибіотикочутливості**

Метод дискової дифузії (або метод Кірбі-Бауера) є одним з найбільш гнучких підходів до оцінки антимікробної чутливості. Його суть полягає в тому, що на поверхню агаризованого середовища, на якому вирощені бактерії, поміщається

паперовий диск, просочений антимікробним засобом. Після інкубації вимірюються зони інгібування навколо цих дисків.

Всі етапи процедури Кірбі-Бауера стандартизовані для отримання систематичних та точних результатів, і таким чином лабораторії повинні відповідати цим вимогам. Для проведення тесту Кірбі-Бауера використовується агар Мюллера-Хінтона, який виливають у чашку Петрі товщиною 100 мм або 150 мм, а глибина повинна дорівнювати 4 мм. Рівень pH агару повинен коливатися у межах від 7,2 до 7,4. Щоб отримати бактеріальні культури, бульйон розбавляють до потрібного стандарту помутніння, що відповідає приблизно 150 мільйонам клітин на один мл [37].

## Mueller Hinton Agar (MHA)



Рис. 2.1 Чашки Петрі з агаром Мюллера-Хінтона та дисками

Стандартна процедура проведення диско-дифузійного методу включає в себе такі етапи [18]:

1. Підготовлюється агарове середовище та заливається в чашку Петрі;
2. Після твердіння агару на його поверхню наноситься культура мікроорганізмів;
3. Наступним кроком є розміщення антибактеріальних дисків на поверхні агару. Кожен диск має містити свій конкретний антибіотик;

4. Чашки Петрі, що містять агар і диски, піддаються інкубації при оптимальних температурних (35-37 °C) і часових умовах (18-24 год) для сприяння росту мікроорганізмів. Протягом процесу культивування виникає зона інгібування, де антибіотик дифундує в агар, навколо диска формується область, де ріст мікроорганізмів пригнічується антибіотиком;

5. Діаметр зони пригнічення вимірюється навколо кожного диска, і більший розмір свідчить про більшу чутливість мікроорганізмів до антибіотиків.

6. Отримані результати порівнюються з параметрами чутливості, лікар визначає, який антибіотик є найбільш ефективним для лікування.

Зазвичай діаметр кожної зони інгібіції вимірюється за допомогою лінійки. Розмір зони інгібіції дозволяє оцінити чутливість мікроорганізмів до конкретного антибіотика, тому важлива правильність вимірювання зон, краще використовувати спеціальну лінійку, що покращує і полегшує можливість вимірювання (Рис. 2.2). Якщо лабораторія добре оснащена, то там є спеціальні системи, які здатні до вимірювання зон інгібіції зростання штаму навколо диска з антибіотиком (Рис. 2.3).



Рис 2.2 Вимірювання зон інгібіції.



Рис. 2.3 Система ProtoCOL2

## 2.2. Метод серійних розведень для визначення чутливості

Метод серійних розведень часто вибирають як найбільш точний метод визначення МІК. При проведенні методу антибіотик послідовно розводять у рідких культуральних середовищах, засівають стандартизованою кількістю мікроорганізмів та інкубують протягом зазначеного часу. Найбільше розведення антибіотика, яке запобігає утворенню каламуті, вважається мінімальною інгібуючою концентрацією.

У цьому методі використовується стерильний бульйон Мюллера-Хінтона. Проводиться подвійне розведення антибіотиків у бульйоні з концентраціями 2 мкг/мл, 4 мкг/мл, 8 мкг/мл, 16 мкг/мл і так далі. До отриманих розчинів додається культура бульйону (0,1 мл) мікроорганізму, що досліджується [38].

Етапи виконання методу серійних розведень [38]:

1. Розміщуються стерильні пробірки, в кожную додається 1 мл стерильного бульйону Мюллера-Хінтона;

2. Здійснюється підготовка розчину антимікробного засобу, потрібно розвести його згідно з серійним розведенням для тесту. Значення МІК згідно з CLSI;
3. Починати серійне розведення потрібно згідно з обраним значенням. Переноситься 1 мл розчину з першої пробірки до другої, двічі розводиться антибактеріальним засобом;
4. Потрібно продовжувати розводити серійно, до тих пір, поки весь діапазон не буде вичерпано. Остання концентрація в останній пробірці повинна становити 0,5 мкг/мл, потрібно залишити дві пробірки: першу залишити без додавання нічого якості контролю росту (позитивний контроль), другу лишити з бульйоном і антибіотиком, без додавання бактеріальної суспензії (негативний контроль);
5. Треба налаштувати мутність бактеріальної суспензії, вирощеної за ніч за стандартом МакФарланду 0,5;
6. Додавання по 0,1 мл цієї суспензії в кожную пробірку для розведення і контролю;
7. Інкубація пробірок протягом 16-18 годин при температурі 37 °C;
8. Результати порівнюються із контрольною пробіркою, потрібно перевірити всі пробірки на наявність видимого зростання, та зробити висновки. Найнижча концентрація без видимого зростання вважається МІК для досліджуваного організму.

### **2.3. Метод Е-тест для визначення чутливості**

Е-тест базується на створенні градієнту концентрації для кожного антибіотика на полімерній смужці. Значення концентрації показані на протилежній стороні смуги, для зручності знаходження відповідних концентрацій. Градієнт антимікробного агента негайно передається на агарову матрицю. Після інкубації протягом понад 16-18 годин вздовж смужки утворюється симетричний еліпс інгібування (Рис. 2.4). Значення МІК читається безпосередньо зі шкали в мікрограмах (мкг/мл) на один мл в

точці, де край еліпса інгібування перетинає тест-смужку МІК. Цей метод охоплює широкий спектр антибіотиків, є простим у використанні [38].

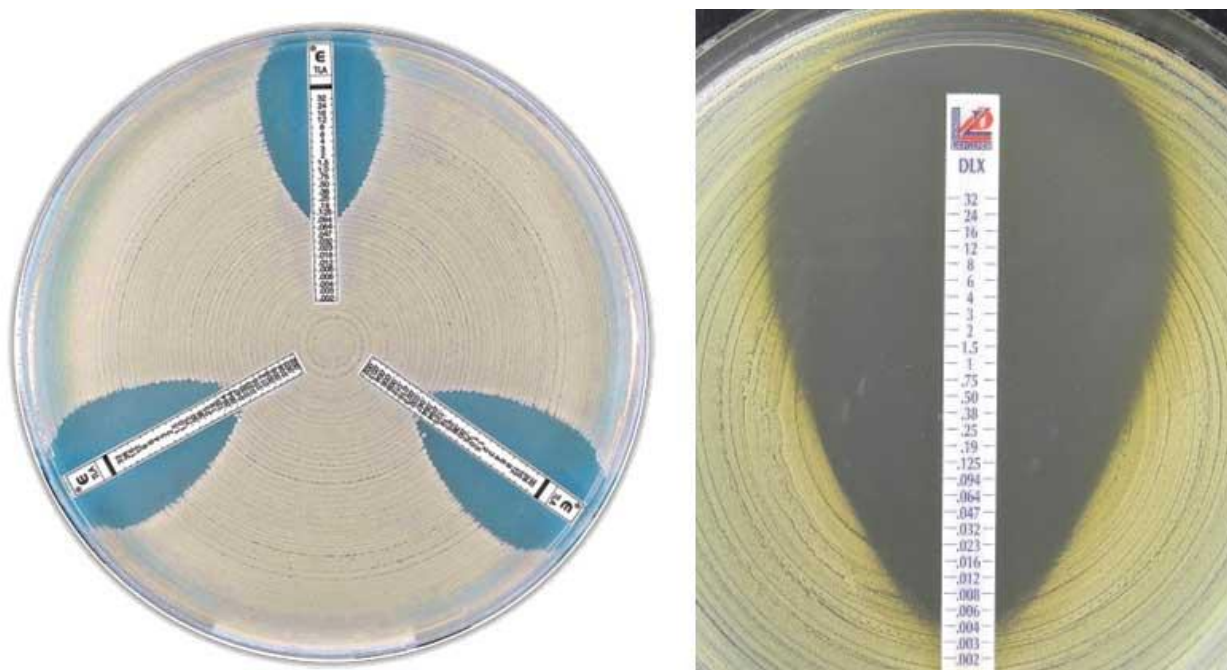


Рис. 2.4 Утворення зон інгібіції при використанні Е-тесту

Етапи проведення Е-тесту:

1. Чашки Петрі з агаром покриваються мікроорганізмами, на поверхню кладуться смужки із спеціальною стрічкою, на якій нанесено антибіотик (антибіотик розташований вздовж смуги, утворюючи градієнт концентрації) [18];
2. Інкубація пластини при оптимальних умовах для росту мікроорганізмів;
3. Після інкубації визначаються зони інгібіції на смугі. Точка, де зупиняється ріст мікроорганізмів, вказує на їхню чутливість до антибіотика. Чим більший діаметр зони інгібіції, тим менша МІК.

### **РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ ПІДХОДИ К ВИЗНАЧЕННЮ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ**

#### **3.1. Стан розповсюдження антибіотикорезистентності мікроорганізмів у світі.**

Стійкість до антибіотиків є глобальною трудностю, і ступінь її поширення варіює від країни до країни. Низка факторів, таких як лікування, споживчі звички, доступність безрецептурних антибіотиків, якість загальних медичних послуг та санітарні умови, впливає на рівень антибіотикорезистентності. Країни, які активно працюють над проблемою стійкості до антибіотиків, можуть мати менший рівень

резистентності, ніж ті, де заходи з контролю за використанням антибіотиків та запобігання резистентності не впроваджуються належним чином або взагалі відсутні.

У доповіді, яку уряд Великобританії представив у 2016 році, було відзначено, що щорічно у всьому світі внаслідок інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, гине 700 тисяч людей. Без негайних заходів до 2050 року ця кількість може зрости до 10 мільйонів осіб [39].

Приклади рівня антибіотикорезистентності у різних країнах:

- Європейський союз.

Деякі країни Європейського Союзу запровадили системи інформування та моніторингу високого рівня, які дозволяють їм ефективно управляти використанням антибіотиків і мінімізувати ризик виникнення антибіотикорезистентності [40];

- Канада та США.

У північноамериканських країнах виявляється висока освіченість населення щодо антибіотикорезистентності, однак також зафіксовані випадки високого використання антибіотиків у сферах медичної та ветеринарної практики [40];

- Китай та Індія.

У великих країнах з величезними національними популяціями, таких як Китай та Індія, питання антибіотикорезистентності може набувати особливої актуальності через великі обсяги використання антибіотиків та складнощі у контролі за їхнім використанням;

- Африканські країни.

У деяких африканських країнах виникають труднощі у протидії антибіотикорезистентності через ряд факторів, включаючи обмежені ресурси та обмеженість доступу до медичних послуг.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та інші міжнародні організації регулярно висловлюють обурення і серйозну стурбованість проблемою мультирезистентних мікроорганізмів, зокрема, мультирезистентного золотистого стафілокока (MRSA).

Мультирезистентний золотистий стафілокок представляє собою штам бактерії *Staphylococcus aureus*, що виявляє стійкість до численних антибіотиків. Зазвичай

*Staphylococcus aureus* (Рис. 3.1) може викликати різноманітні інфекції, такі як шкірні захворювання, пневмонія та інші інфекційні хвороби. На сьогоднішній час цей штам є стійким до ефекту антибіотика метициліну та інших бета-лактамних антибіотиків [41]. Зазвичай стафілококи представляють собою типові бактерії, що можуть бути присутніми на шкірі та в дихальних шляхах людини. Загалом, MRSA становить значущу загрозу громадському здоров'ю через його стійкість та здатність швидко поширюватися. Інфекції, спричинені MRSA, можуть викликати серйозні ускладнення.



Рис. 3.1 Колонії *Staphylococcus aureus*

Таблиця 3.1

Поширеність MRSA серед всіх штамів *S. aureus* в Україні та країнах Європи,  
що межують з нею [42]

Країна	MRSA, %
Польща	15,9
Словаччина	26,6
Угорщина	23,1
Румунія	43,0
Україна	27,2

Проблема мультирезистентності полягає у тому, що бактерії стають стійкими до дії антибіотиків, що значно ускладнює процес лікування інфекцій і становить серйозну загрозу для здоров'я населення. Мультирезистентні штами MRSA представляють більш велику загрозу через обмежений вибір ефективних антибіотиків, доступних для лікування.

Зараз резистентність MRSA до метициліну складає 49,3 % у Північній Америці, 30,2 % у Латинській Америці, 42,9 % у країнах Європи [43].

Таблиця 3.2

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *E. faecalis* у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Амінопеніциліни	Ванкоміцин	Гентаміцин
Польща	1,4	3,5	41,6
Словаччина	1,3	0,4	40,0
Угорщина	0,5	0,4	38,0
Румунія	1,8	1,1	37,5
Україна	11,2	1,9	68,2

Таблиця 3.3

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *E. Faecium* у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Амінопеніциліни	Ванкоміцин	Гентаміцин
Польща	96,1	35,8	54,5
Словаччина	98,6	32,3	68,3
Угорщина	96,4	39,5	51,5
Румунія	94,2	40,3	76,0
Україна	93,3	0	76,7

Можна виділити декілька країн, в яких зараз фіксується дуже високий рівень антибіотикорезистентності:

- Індія.

Велика населеність, високий рівень інфекцій та недоцільне та надмірне використання антибіотиків у медицині та сільському господарстві призводять до серйозної проблеми антибіотикорезистентності;

- Китай.

Економічне зростання, приріст населення та інтенсивне використання антибіотиків в цій країні призводять до проблем зі стійкістю до антибіотиків;

- Росія.

В Росії також є високий рівень резистентності до антибіотиків, особливо через покупку та використання антибіотиків без рецепту;

- Південна Африка.

Проблема антибіотикорезистентності виявляється особливо актуальною у країнах Південної Африки через високий рівень поширення інфекцій та часте використання антибіотиків.

Таблиця 3.4

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *E. coli* у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Аміно- пеніциліни	Карба- пеними	Фтор- хінолони	Цефало- спорини 3-го покоління	Аміно- глікозиди
Польща	64,3	0,1	34,7	17,6	15,1
Словаччина	61,7	0	42,1	30,1	21,6
Угорщина	62,7	0	33,2	22,6	17,4
Румунія	62,2	0	29,1	20,2	12,8
Україна	42,5	8,5	60-66	54,3-57,4	17-36,2

Таблиця 3.5

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *K. pneumoniae* у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Карбапенеми	Фтор- хінолони	Цефалоспорини 3-го покоління	Аміноглікозиди
Польща	8,1	68,2	64,6	54,2
Словаччина	3,5	61,0	55,9	54,8
Угорщина	0,2	38	40,2	32,7
Румунія	29,5	57,4	61,4	50,9
Україна	25-45	70,4-75	66-67,9	35-62,7

Важливо відзначити, що існує прямий зв'язок між рівнем антибіотикорезистентності та політикою продажу антибіотиків. Таким чином, у країнах, де антибіотики доступні без рецепта, існує ризик надмірного використання цих препаратів. Люди можуть самостійно лікувати інфекції, що може призвести до невірного вибору антибіотика та недостатньо тривалого лікування [44].

Сприяти поширенню резистентних штамів можуть також люди, які подорожують або мігрують з однієї країни в іншу [45]. Також може відбуватися неправильне використання антибіотиків під час подорожей.

Таблиця 3.6

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *P. aeruginosa* у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Піпера- Цилін/та- зобактам	Карба- пенеми	Фтор- хінолони	Цефта- зидим	Аміно- глікозиди
Польща	36,9	33,2	39,1	26,9	26,0
Словаччина	36,9	44,0	52,4	32,1	37,4
Угорщина	24,3	37,3	26,0	22,5	17,9
Румунія	49,3	55,1	52,3	46,7	50,7
Україна	78,4	76-78,4	82,9-84	76,9	73,3-77,1

Таблиця 3.7

Поширеність резистентності до антибіотиків серед *Acinetobacter* spp. у відсотках в Україні та деяких країнах Європи [42]

Країна	Карбапенеми	Фторхінолони	Аміноглікозиди
Польща	67,3	86,9	67,4
Словаччина	44,0	56,0	44,4
Угорщина	55,2	66,0	48,7
Румунія	85,3	88,1	80,0
Україна	65,8-82,7	94,2-94,7	65,3-76

Країни, де антибіотики продаються лише за рецептом, зазвичай встановлюють більш суворі норми та здійснюють більш ефективний контроль над використанням антибіотиків. Медичні працівники у цих країнах призначають антибіотики лише у разі наявності відповідного медичного висновку, що суттєво зменшує ризик неправильного та надмірного використання цих препаратів.

### **3.2. Характеристика стану формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів в Україні та Харківській області.**

Як і в багатьох інших країнах світу, антибіотикорезистентність була і є серйозною проблемою в Україні. Взагалі в Європі відзначається виражена тенденція до зростання поширеності антибіотикорезистентності клінічно значущих бактерій, яка спрямована з півночі на південь і з заходу на схід. Україна розташована на південному сході Європи, тому потрібно було очікувати тривожну ситуацію з поширенням резистентності в нашій країні, що виявляється, особливо щодо грамнегативних бактерій [42].

Проблема антибіотикорезистентності в нашій країні, так само як і в інших країнах, є складною та зумовленою численними факторами, які сприяють її поширенню:

- Неправильне використання антибіотиків та поширена в нашому суспільстві практика самолікування;
- Низький рівень освіченості серед населення;
- Використовування антибіотиків у сільському господарстві;
- Проблеми з фінансуванням системи охорони здоров'я.

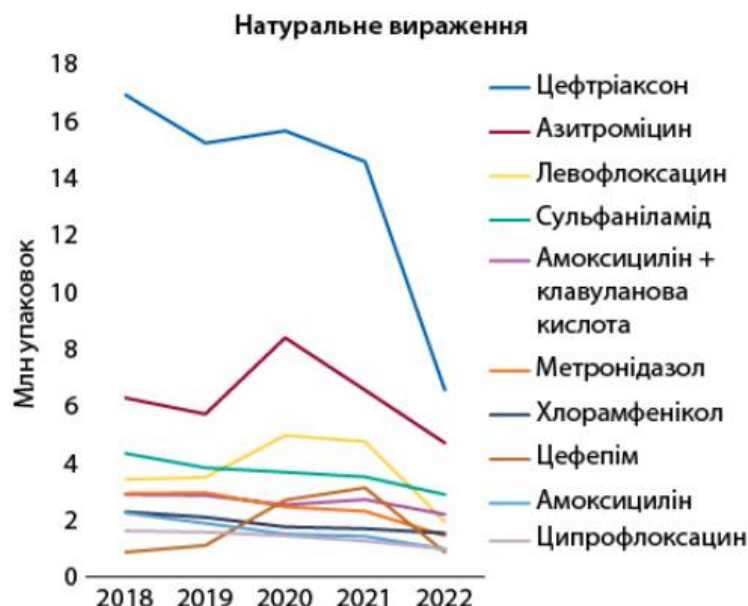


Рис. 3.2 Тенденції споживання антимікробних препаратів у 2018-2022 роках

В Україні також ведуться дослідження, які спрямовані на вивчення чутливості бактерій до антибактеріальних препаратів. Наприклад, дослідження циркулюючих штамів *E. coli* до антибіотиків. Вченими були представлені дані, які свідчать про високий рівень стійкості клінічних штамів *E. coli*, які були виділені в хірургічних стаціонарах. Виявлена низька ефективність  $\beta$ -лактамних антибіотиків, оскільки 100% ізолятів виявили стійкість до ампіциліну, а 66,7% - до карбеніциліну та цефалоспоринів II-III поколінь. Щодо фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин), їх нечутливість спостерігалася у 33,3% випадків, а до аміноглікозидів (гентаміцин) - у 66,7% досліджуваних штамів. Висновки свідчать про те, що найбільш ефективними проти вивчених штамів *E. coli* виявились меропенем та цефалоспорино IV покоління.

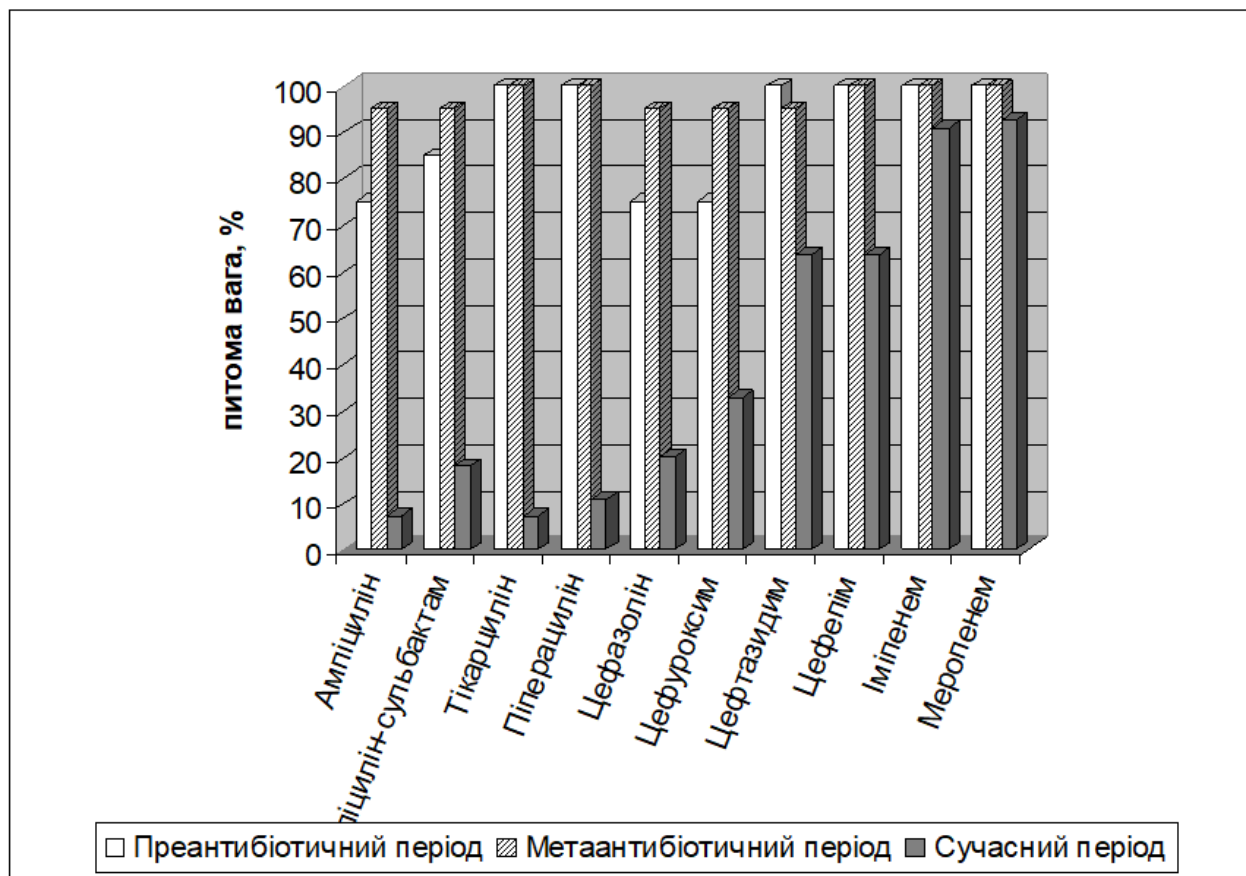


Рис. 3.3 Чутливість штамів *E. coli* до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у різні історичні періоди

Також є інформація щодо досліджень стафілококів. Для лікування стафілококових інфекцій зазвичай використовують бета-лактамні антибіотики. В результаті досліджень було виявлено високий рівень стійкості стафілококів до пеніцилінів. Конкретно, кількість штамів, які не реагують на бензилпеніцилін, амінопеніциліни, карбоксіпеніциліни, уреїдопеніциліни та захищені амінопеніциліни, коливається від 70,0% до 80,0%.

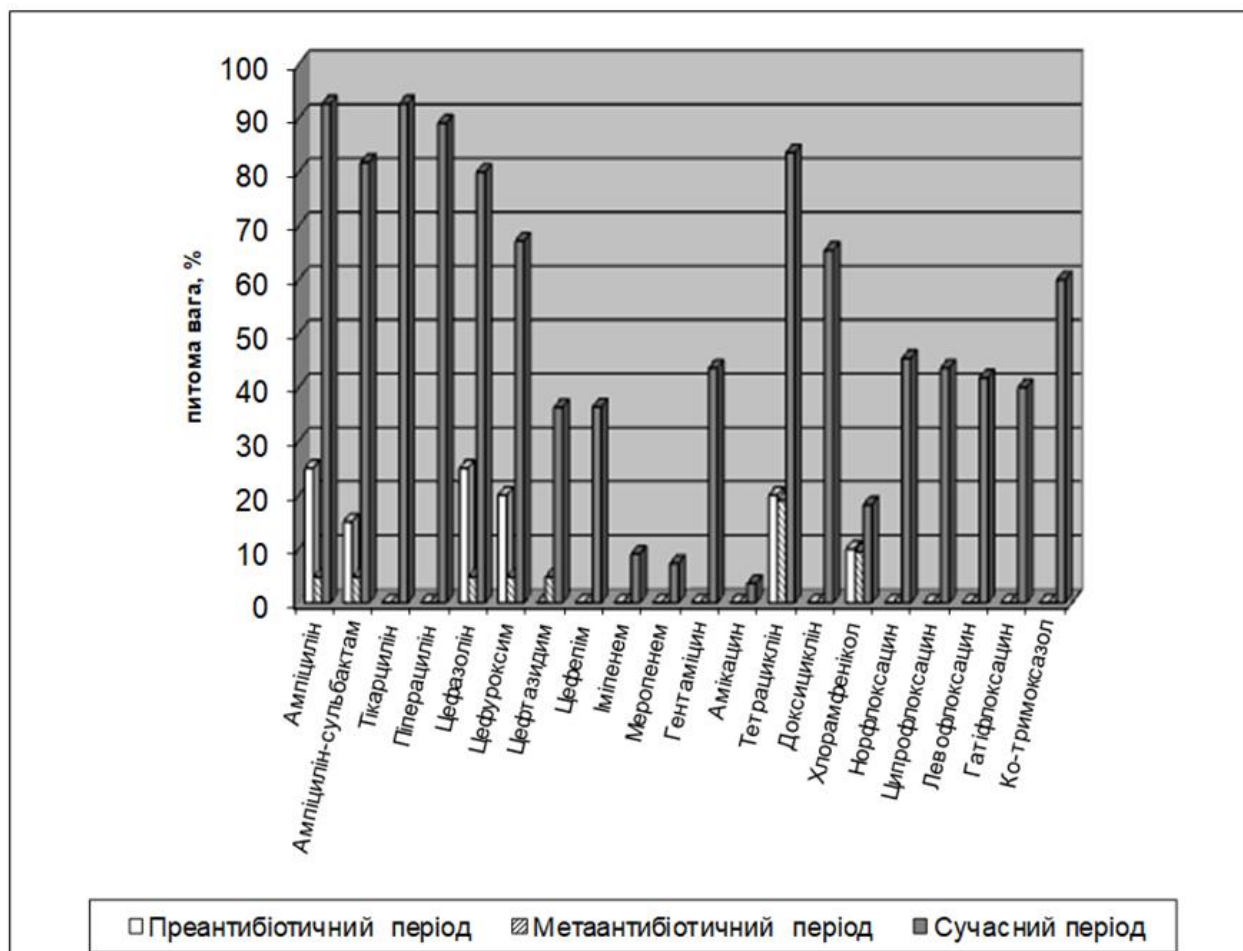


Рис. 3.4 Частка штамів *E. coli*, які виявилися нечутливими до антибіотиків (стійкі та помірно стійкі), вилучених у різні історичні періоди

### 3.3. Ризики, що сприяють формуванню антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

Антибіотикорезистентність представляє серйозну проблему для сучасної медицини і виникає в результаті різноманітних чинників, зокрема неправильного використання антибіотиків. Формування антибіотикорезистентності є наслідком природних еволюційних процесів мікроорганізмів, які стають стійкими до дії антибіотиків. Цей процес може відбуватися природним шляхом або бути викликаним втручанням людей.

Основні фактори, які сприяють розвитку антибіотикорезистентності, включають неконтрольоване та неефективне використання препаратів, практику

самолікування, доступність антибіотиків без рецепта, неправильне вживання препаратів пацієнтами, недозавершення курсу лікування, а також використання антибіотиків широкого спектру, коли можна обійтися препаратами із зазначеним обмеженим спектром дії.

За інформацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), до 50% випадків призначення антибактеріальних препаратів не мають обґрунтування [44].

Важливу роль у поширенні антибіотикорезистентності відіграє сільське господарство, а саме:

- У багатьох країнах антибіотики використовуються у тваринництві для профілактики захворювань та щоб стимулювати ріст тварин. Їх використання у великих кількостях призводить до розвитку резистентних штамів бактерій, які можуть передаватися від тварин до людей;
- Сільськогосподарські відходи, що містять антибіотики та стійкі до них бактерії, можуть потрапляти в навколишнє середовище, зокрема в ґрунт і воду. Це може призвести до поширення стійких бактерій у природних екосистемах;
- Резистентні бактерії можуть поширюватися через міжнародну торгівлю продуктів сільського господарства та міграцію тварин.

За оцінками деяких дослідників, до 80,0% антибіотиків, що продаються у США, використовуються для стимуляції росту, профілактики і лікування інфекційних захворювань у тварин. У Китаї щорічно в якості ростової добавки у птахівництві та свинарстві використовується близько 8 тисяч тон колістину, препарату, який у більшості країн світу визначається як антибіотик резерву [46].

Інші причини, які сприяють розвитку антибіотикорезистентності:

- Надмірне та неконтрольоване використання антибіотиків.

Коли антибіотики використовуються без відповідного розгляду або без реальної потреби на це [33];

- Недотримання дозування та тривалості прийому.

Зупинка застосування антибіотика передчасно може призвести до того, що деякі бактерії виживуть і стануть менш чутливими до цього препарату [33];

- Недостатність розробки нових антибіотиків.

Останнім часом спостерігається значне зменшення кількості нових антибіотиків, які надходять на ринок [26].

### 3.4. Сучасні методи визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів.

Для встановлення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків існує декілька методів, вибір певного методу залежить від виду мікроорганізму та конкретних умов проведення дослідження. Ці методи поділяються на дифузійні (метод дискової дифузії, Е-тест) та серійних розведень.

Метод дискової дифузії включає в себе використання антибіотиків, які містяться на дисках, розташованих на агарі з мікроорганізмами. На останньому етапі проведення методики вимірюється зона інгібіції, яка утворюється навколо кожного диска.



Рис. 3.5 Утворення зон інгібіції при використанні диско-дифузійного методу

Метод дискової дифузії залишається одним із широко використовуваних методів оцінки чутливості мікроорганізмів до антибіотиків у клінічній практиці в наш час завдяки своїм перевагам:

1. Швидкість виконання.

Цей метод відзначається своєю відносною швидкістю та простотою порівняно з іншими методами визначення чутливості до антибіотиків. Це має важливе значення для отримання оперативних результатів і визначення оптимального лікування [18];

## 2. Широкий спектр антибіотиків.

Метод може служити для оцінки чутливості до різних класів антибіотиків. Застосування великої кількості дисків із різними антибіотиками робить його універсальним для використання з широким спектром досліджуваних зразків [47];

## 3. Доступність.

Цей метод відзначається прийнятною доступністю з точки зору витрат на матеріали та обладнання, що робить його популярним для лабораторій із різним технічним обладнанням [18].

Важливо враховувати, що, незважаючи на переваги методу дискової дифузії, у нього також є свої обмеження та недоліки, а саме:

### 1. Стандартизація і варіація результатів.

Результати можуть варіюватися в залежності від техніки виконання тесту, якості використаного агару, кількості антибіотика на дисках і інших факторів. Це може ускладнити стандартизацію та порівняння результатів між різними лабораторіями [18];

### 2. Неоднозначність результатів.

Зони інгібіції можуть бути неоднозначними, особливо при визначенні чутливості на межі зон. Це може призвести до труднощів у тлумаченні результатів, особливо коли потрібно визначити, чи слід вважати мікроорганізми чутливими чи резистентними до антибіотика;

### 3. Обмеженість антибіотиків.

Деякі препарати можуть демонструвати меншу ефективність при визначенні чутливості за допомогою диско-дифузійного методу, оскільки їхня концентрація може бути недостатньою для виявлення резистентності у деяких штаммах мікроорганізмів.

Е-тест (Epsilometer test) – метод визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, який використовує чашки Петрі із спеціальними смужками антибіотика

(Рис. 3.6), що змінюють свою концентрацію вздовж смуги. Цей метод відноситься до дифузійних методів як і диско-дифузійний.



Рис. 3.6 Смужки Е-тесту

Е-тест є ефективним інструментом у клінічній практиці для визначення чутливості до антибіотиків та вибору оптимальної схеми лікування, він має такі переваги:

1. Визначення МІК.

Значною перевагою є те, що цей метод може безпосередньо визначати МІК;

2. Градієнт концентрації.

При проведенні Е-тесту використовується спеціально розроблений тестовий папір з градієнтом концентрації антибіотиків, який може одночасно перевіряти різні концентрації вздовж однієї лінії [18];

### 3. Широкий спектр антибіотиків.

Цей метод можна використовувати для різних класів антибіотиків, розширюючи можливості для визначення мікробної чутливості [48];

### 4. Швидкість і простота.

Процес використання відносно швидкий і простий. Він не вимагає ніякого складного обладнання і тому може проводитися в різних лабораторних умовах [47];

5. Здатність визначати антимікробні властивості в реальному часі. Завдяки оперативності та зручному формату Е-тест є важливим інструментом для визначення чутливості мікроорганізмів у реальному часі, особливо це актуально для лабораторій швидкого реагування [47].

Як і диско-дифузійний метод, який вже був описаний вище, Е-тест також має перелік своїх недоліків:

### 1. Обмежена глибина концентрації.

Обмежена глибина концентрації антибіотика в даному методі інколи може ускладнювати точне визначення МІК у деяких зразках;

### 2. Обмеження кількості антибіотиків.

Кількість антибіотиків, які можуть бути протестовані в кожному тесті, обмежує одночасне визначення чутливості до різних препаратів;

### 3. Вартість.

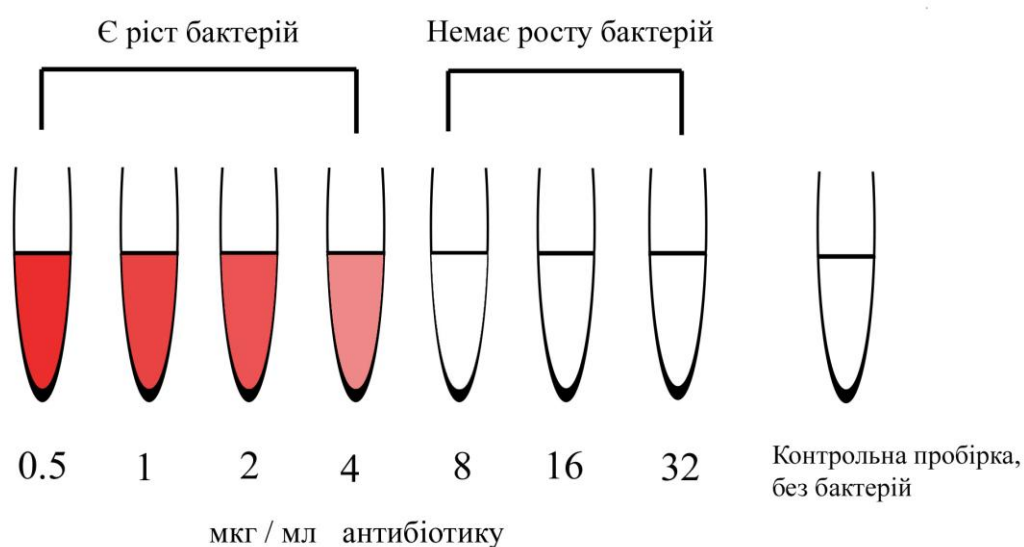
З точки зору вартості Е-тест є дорогим порівняно з деякими іншими методами визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, зокрема, диско-дифузійним методом [18].

Метод серійних розведень є також одним з методів визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів. Даний метод заснований на розведенні антибіотика в низці концентрацій і визначенні мінімальної інгібуючої концентрації, тобто найменшої концентрації антибіотика, за якої пригнічується ріст мікроорганізмів [36].

Таблиця 3.8

Приклад зміни концентрацій антибіотика в кожній пробірці при проведенні методу серійних розведень

Складники	№ пробірки									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
МП-бульйон, мл	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Антибіотик Од/мл	50	25	12,5	6,3	3,2	1,6	0,8	0,4	0	50
Суспензія бактерій, мл ( $10^5$ /мл)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0



У цьому прикладі МІК = 8 мкг/мл

Рис. 3.7 Знаходження МІК при використанні методу серійних розведень

Цей метод має низку переваг і є ефективним інструментом для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків завдяки таким критеріям:

1. Точність визначення МІК.

Цей метод добре визначає МІК, тобто точну концентрацію антибіотика, яка пригнічує ріст мікроорганізмів. Визначаючи конкретну концентрацію антибіотика, цей метод може надати більш детальну інформацію про чутливість мікроорганізму, ніж інші методи. Також це є важливим критерієм для визначення оптимального дозування антибіотика для лікування конкретного захворювання [47];

2. Визначаючи конкретну концентрацію антибіотика, метод може надати більш детальну інформацію про чутливість мікроорганізму, ніж інші методи.

3. Можливість тестування різних концентрацій.

Метод серійних розведень дозволяє тестувати багато різних концентрацій антибіотиків, завдяки чому полегшує визначення оптимальної дози;

4. Метод можна використовувати для вивчення взаємодії антибіотиків, особливо сумісності та антагонізму.

5. Визначення чутливості до широкого спектру антибіотиків.

Серійні розведення можна використовувати для визначення чутливості мікроорганізмів до різних класів антибіотиків і це дозволяє розглядати різні препарати при виборі лікування.

Щодо типових недоліків методу серійних розведень:

1. Витрати часу.

Визначення чутливості мікроорганізмів за допомогою цього методу може займати багато часу, особливо в порівнянні з швидкими методами, такими як метод дискової дифузії [47];

2. Варіативність результатів.

Різні партії антибіотиків або різні методи приготування агару або бактеріальної суспензії можуть призводити до варіативних результатів у різних лабораторіях та серіях експериментів;

3. Потреба в сучасному обладнанні.

Для отримання достовірних результатів може знадобитися сучасне обладнання та досвід працівників.

### **3.5 Впровадження стандартів EUCAST у роботу бактеріологічних лабораторій.**

У 1997 році Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) заснувало Європейський комітет з тестування чутливості до

протимікробних препаратів (EUCAST), який повинен виконувати функції Європейського комітету з нагляду за чутливістю до протимікробних препаратів [35].

Правила тестування чутливості до антимікробних препаратів, що розроблені експертами EUCAST та вперше опубліковані у 2008 році [49], розділяються на внутрішні правила резистентності, виняткові фенотипи та правила інтерпретації.

Деякі етапи діяльності організації EUCAST за останні 10 років включають в себе:

- Введення рекомендацій щодо виявлення механізмів резистентності (2013 р.);
- В 2015 році було розпочато процес громадського консультування. Був заснований підкомітет з ролі секвенування повного геному в тестуванні чутливості до антимікробних засобів;
- Формування підкомітету з тестування чутливості до антимікобактерій (2018 р.);
- Був сформований підкомітет з приводу тестування чутливості до анаеробів (2020 р.);
- Введення нового програмного забезпечення для відображення МІК та діаметрів інгібіційних зон (2020-2021 р.).

Європейському комітету з визначення стійкості до протимікробних препаратів було доручено гармонізувати порогові значення МІК у Європі та рекомендувати єдиний метод визначення. На той момент ще не існувало прийнятного методу визначення значень МІК. Під егідою Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) та у співпраці з NCCLS (тепер CLSI) було досягнуто спільної згоди щодо розроблення спільного міжнародного стандарту на основі двох наявних описів проведення методу дифузії бактеріального бульйону та щодо створення міжнародного спільного методу визначення через ISO. Для диско-дифузійного методу EUCAST вирішив розробити метод на основі агарового середовища Мюллера-Хінтона з пороговим діаметром зони, який відповідає клінічному порогу EUCAST [35].

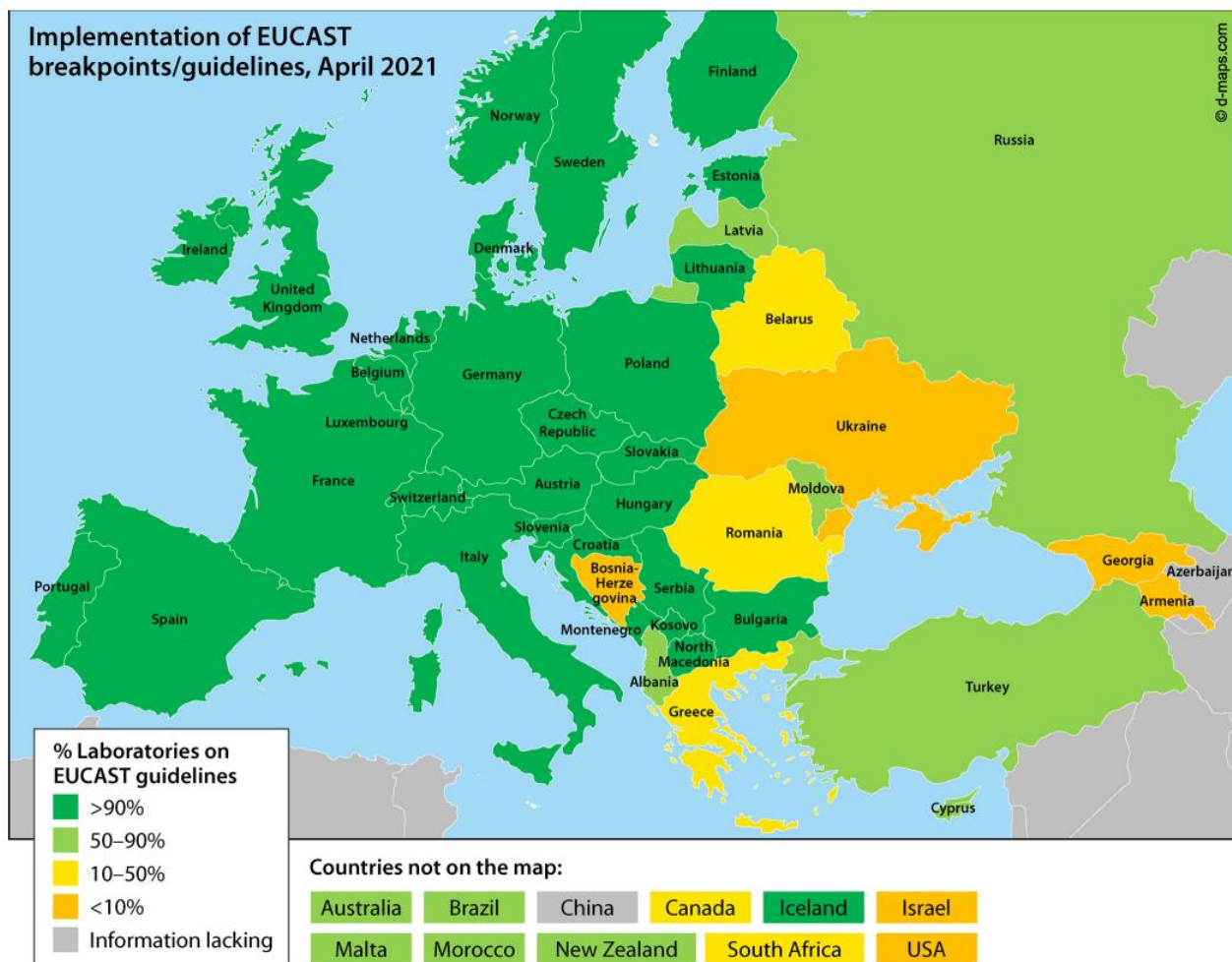


Рис. 3.8 Міжнародне впровадження рекомендацій EUCAST станом на 2021 рік

Одним з останніх ключових змін стало введення нових визначень категорій S, I та R. Ця модифікація, в результаті кількох консультацій, фактично перетворила дві категорії, які вказують на резистентність (I і R), часто об'єднуючи їх під загальною назвою "несприйнятливі", в дві категорії сприйнятливості (S і I) та одну категорію резистентності (R). Ці нові визначення акцентують взаємозв'язок між експозицією та ефектом, де експозиція визначається способом введення, дозою, інтервалом дозування, часом інфузії, а також розподілом та виведенням антимікробного агента в інфекційному джерелі. Детальніше [35;50]:

- S: Означає те, що мікроорганізм визначається як "сприйнятливий, стандартний режим дозування", якщо він, імовірно, буде успішно лікуватися стандартним режимом дозування препарату.

- I: Мікроорганізм визначається як "чутливий, підвищена експозиція", якщо коригування режиму дозування або концентрації препарату в місці інфекції збільшує експозицію препарату і ймовірність успішного лікування.

- R: Мікроорганізм вважається "резистентним", якщо, навіть за підвищеної експозиції, лікування не призведе до очікуваного результату.

EUCAST займає впливову позицію в міжнародній клінічній мікробіології. Рекомендації комітету впроваджуються в рутинне мікробіологічне тестування та догляд за пацієнтами в багатьох частинах світу, а особливо в країнах Європи. Професійна та наукова доброчесність EUCAST є загальновизнаною.

## ВИСНОВКИ

1. Антибіотики – одне з найважливіших досягнень сучасної медицини, які відіграють вирішальну роль у боротьбі зі спалахами інфекційних захворювань. Такі препарати відіграють найважливішу роль у боротьбі з серйозними загрозами здоров'ю населення.
2. Встановлені наслідки негативної дії антибіотиків на макроорганізм, проаналізовані фактори, що сприяють виникненню побічної дії антимікробних препаратів.
3. Визначені групи хіміотерапевтичних препаратів до яких найчастіше формується антибіотикорезистентність. За статистикою, найчастіше побічні ефекти спостерігаються під час прийому фторхінолонів, цефалоспоринів, аміноглікозидів і бета-лактамних антибіотиків.
4. Обґрунтовано фактори, що сприяють приросту випадків виявлення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.
5. Проаналізовано ефективність загальноприйнятих методів визначення антибіотикочутливості. Наведені переваги та недоліки використовуваних методів.
6. Доведена доцільність введення в практику бактеріологічних лабораторій EUCAST, яка займає впливову позицію в міжнародній клінічній мікробіології. Професійна та наукова доброчесність EUCAST є загальновизнаною.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Яковлева, Л. В. Використання протимікробних препаратів від стародавнього часу до відкриття пеніциліну / Л. В. Яковлева, Т. О. Баглай // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. – Харків, 2019. – Вип. 6. – С. 516-520.
2. Довбенко, Т. О. "Генезис безпеки життєдіяльності та охорони праці." Bulletin National University of Water and Environmental Engineering 4.80 (2017): 122-130.
3. Kate Gould. Antibiotics: from prehistory to the present day. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 71, Iss. 3, 2016. P. 572–575, <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>.
4. Davis, Ian M. "Antoni van Leeuwenhoek and measuring the invisible: the context of 16th and 17th century micrometry." Studies in History and Philosophy of Science Part A 83 (2020): 75-85.
5. Neelam T., Shveta S., Ajay K. T. and Yashwant K. (February 13th 2019). Introductory Chapter: Stepping into the Post-Antibiotic Era — Challenges and Solutions, Antimicrobial Resistance - A Global Threat, Yashwant K., IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.84486.
6. Міхєєв А.О. Антибіотики: історія винаходу on-line стаття 2023 <https://www.bsmu.edu.ua/blog/antybiotyky-istoriya-vynahodu/>
7. Еволюція антибіотиків: історія з давніх-давен до нашого часу. Частина 2 URL: <https://www.imena.ua/blog/history-of-antibiotics-part-2/> (дата звернення 18.12.2019)
8. Alos, Juan-Ignacio. "Antibiotic resistance: A global crisis." Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica 33.10 (2014): 692-699.
9. Matvienko Y. Alexander Fleming. Medicine of the world. Retrieved from: <http://msvitu.com/archive/2015/february/article9.php>. [in Ukrainian].

10. Alharbi, Sulaiman Ali, et al. "What if Fleming had not discovered penicillin?." *Saudi journal of biological sciences* 21.4 (2014): 289-293.
11. Кучер, Дмитро, and Юлія Карпенко. "ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ." Матеріали конференцій МНЛ 23 вересня 2022 р., м. Дніпро (2022): 101-103.
12. Три ювілеї пеніциліну: бізнес-кейс світового впровадження Аптека online № 37 (1208) 30 Вересня 2019 р. URL: <https://www.apteka.ua/article/516244>
13. Якобчук С.О. Сучасні питання використання антибіотиків при інфекції шкіри та м'яких тканин у хірургії // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2014. - Т. 13, № 2. - С. 99-104
14. Зельман Абрахам Ваксман – один із п'яти геніїв світової мікробіології та імунології, які народжені в Україні (до 130-річчя від дня народження і 45-річчя від дня смерті)/ S. Ye. Deineka та інш. Буковинський медичний вісник. Том 22 № 2 (86) (2018)
15. Ткаченко, Т. "Пеніциліни—антибіотики, з яких усе починалось." *Фармацевт Практик* 1 (2019): 14-15.
16. Іщенко, М. П., and Н. С. Канівець. "Цефалоспорины на сучасному ринку ветеринарних препаратів України." *ББК 48 С 91* (2021): 68.
17. Дмитрієв Д., et al. "Клініко-мікробіологічне дослідження ефективності аміноглікозидів при гнійно-запальних процесах." / Д. В. Дмитрієв, О. А. Назарчук, Ю. М. Бабіна, С. Б. Майструк // *Annals of Mechnikov institute*. - 2020. - № 2. - С. 77-85. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami\\_2020\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2020_2_14)
18. Біотехнологія антибіотиків: Лабораторний практикум [Текст] : навч. посіб. для студ. спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітня програма «Біотехнології» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: Л. Б. Орябінська, Л. П. Дзигун, В. Ю. Поліщук. –Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. – 40 с.
19. Сандіровський, В. С. "Відбір змісту для вивчення фармакокінетики антибіотиків та алкалоїдів в курсі фармацевтичної хімії." Херсон, 2020.-50 с.

20. Uzlikova, Magdalena, and Eva Nohynkova. "The effect of metronidazole on the cell cycle and DNA in metronidazole-susceptible and-resistant Giardia cell lines." *Molecular and biochemical parasitology* 198.2 (2014): 75-81.
21. Побічні ефекти ліків: темна сторона антибіотиків: Ліки та хвороби. URL <https://www.vz.kiev.ua/pobichni-efekty-likiv-temna-storona-antybiotykyiv/> (дата звернення 20.07.2020)
22. Бабич, Д. О. Побічна дія антибіотиків на організм людини / Д. О. Бабич, Д. О. Лугова, О. В. Шаповалова // *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : III наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 листоп. 2020 р. – Харків, 2020. – С. 51-52.*
23. Грицко, Р. Ю., et al. "Побічна дія антибіотиків." *Інфекційні хвороби* 3 (2015): 86-91.
24. "Моніторинг побічних реакцій у хворих на тлі застосування пеніцилінів у закладах охорони здоров'я харкова та харківської області." / Бутко, Я. О., Меленченко Н.О., Ткачова О.В., Костюченко Т.Л. // *Львівський медичний часопис* 2021. Т. 27. № 3-4.- 150-159 с.
25. Лиманська, А. Ю., et al. "Відновлення рівноваги піхвового та кишкового біотопу в прекоцепційний період після антибіотикотерапії." *Перинатологія і педіатрія* 1 (2017): 33-38.
26. Свіжак, В. К., and С. Є. Дейнека. "Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми." // *Клінічна та експериментальна патологія*, 2014.-222-224
27. Кравченко, В. Г., et al. "Історичні медичні паралелі: антисептичні засоби на тлі зростання антибіотикорезистентності." *Українські медичні вісті* 3-4 (2022): 180-183.
28. Попов, М. М., О. Г. Перетятко, and Ю. А. Ягнюк. "Антибіотикорезистентність бактерій: причини, механізми розвитку, наслідки." *Південноукраїнський медичний науковий журнал* 20 (2018): 55-58.
29. Бондар, М. В., et al. "Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання." *Медицина неотложных состояний* 3 (74) (2016): 11-17.

30. Скляр Тетяна, Ніна Курагіна, and Євген Вікулін. "Плазмідні профілі полірезистентних клінічних штамів кишкової палички." *Fundamental And Applied Researches: Contemporary Scientifical and practical Solutions and Approaches. Interdisciplinary Prospects*/[Editors: A. Dushniy, M. Makhmudov, M. Strenacikova, V. Ilnytskyi, I. Zymomrya].—Banska Bystrica—Baku—Uzhhorod—Kherson—Kryvyj Rih: Posvit, 2019.—372 p. ISBN 978-617-7401-47-5 (2019): 354.
31. Meredith, Hannah R., et al. "Collective antibiotic tolerance: mechanisms, dynamics and intervention." *Nature chemical biology* 11.3 (2015): 182-188.
32. Чоловіки, Жінки. "Статистика прийому антибіотиків серед населення м. Тернополя." Науковий редактор—д. г. н., проф. Царик ЛП: 162.
33. Гаморак, Галина. "Антибіотикорезистентність бактерій: вивчення причин формування та можливі шляхи їх подолання." *Věda a perspektivy* 8 (27) (2023).- 236 – 246 с.
34. Zhang, Yu-Zhi, and Suveer Singh. "Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us." *World journal of critical care medicine* 4.1 (2015): 13.
35. Giske, Christian G., et al. "Update from the European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST)." *Journal of Clinical Microbiology* 60.3 (2022): e00276-21.
36. Покрокова методика визначення мінімальної інгібуючої концентрації гідрофобної біологічно-активної сполуки методом розведення з бульйоном / Л. Антипенко та ін. // Міжнародний науковий журнал «Грааль науки». – 2022. - № 17. - С. 468-474. - DOI 10.36074/grail-of-science.22.07.2022.082.
37. EUCAST (January 2021). "Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disk diffusion method" (PDF). [www.eucast.org](http://www.eucast.org). EUCAST. Retrieved March 16, 2021.
38. [http://www.liofilchem.net/en/pdf/mic\\_brochure.pdf](http://www.liofilchem.net/en/pdf/mic_brochure.pdf)
39. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drugresistant infections globally: final report and rec ommendations [Електронний ресурс] / Ed: Jim O'Neill // UK Government and Wellcome Trust, 2016. Режим доступу: [https://amrreview.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf).

40. Л.Б. Романюк, Н.Я. Кравець, С.І. Климнюк, В.С. Копча, О.Й. Дронова Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: Актуальність, умови виникнення, шляхи подолання // ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ 4(98)2019 – 63-71с.
41. Федоренко, А. Є., and Я. О. Сулик. "Психічний статус хворих на хронічні дерматози та його вплив на соціальну ситуацію."//Український журнал дерматології, венерології, косметології 1 (2016): 113-114.
42. Березняков, І. Г. "Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА." Здоров'я України 5 (2020): 21-23.
43. Шаповал, С. Д., et al. "Ефективність тайгецикліну у хворих на ускладнений синдром діабетичної стопи при мультирезистентних штаммах збудників інфекційних ускладнень." Харківська хірургічна школа 3 (2014): 88-91.
44. Сергієнко, Т. В. Причини виникнення та шляхи подолання антибіотикорезистентності мікроорганізмів / Т. В. Сергієнко, О. Г. Гейдеріх // Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» : матеріали III наук.-практ. міжнар. дистанц. конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. – Харків : НФаУ, 2023. – С. 106-108.
45. Салманов, А. Г., et al. "Антимікробна резистентність глобальна проблема." International journal of antiibiotics and probiotics 4-5 (2018): 6-19.
46. Spellberg B. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett [Text] / B. Spellberg, D. N. Gilbert // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 59 . – P. 71-75.
47. Клименко, К. О. "Антибіотикочутливість різних штамів бактерій під впливом похідних теофіліну." Херсон : ХДУ, 2020. – 37 с
48. Thung, I., et al. "the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance." Alimentary pharmacology & therapeutics 43.4 (2016): 514-533.
49. <http://www.eucast.org/>
50. Kahlmeter, G. "EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'." Clinical Microbiology and Infection 23.12 (2017): 894-895.



## ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **YOUTH PHARMACY SCIENCE**

МАТЕРІАЛИ  
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2023

синдрому. Системні лікарські засоби, враховуючи форми та тяжкості реакції. При анафілактичних проявах вище місця ін'єкції препарату накладається джгут, саме місце обколуються 0,1% розчином адреналіну, внутрішньом'язово вводяться антигістамінні препарати: димедрол, супрастин. При системних проявах анафілаксії, залежно від стану внутрішньовенно, застосовуються глюкокортикостероїдні препарати: дексазон (4-8 мг), преднізолон (15-30 мг). Якщо стан не покращується, краплинно внутрішньовенно вводиться 125-250 мг гідрокортизону на 250-500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, повторно внутрішньовенно – антигістамінні препарати, серцеві глікозиди, при бронхоспазмі – еуфілін. У міру клінічного поліпшення дозу ін'єкційних глюкокортикостероїдних препаратів знижують до повної відміни на фоні їхнього перорального прийому. У міру покращення стану на фоні відміни ін'єкцій пероральний прийом препаратів продовжують із поступовим зменшенням дози.

**Висновки.** Сироваткова хвороба є серйозним патологічним станом, обумовленим системною алергічною реакцією на введення сироваток, вакцин або інших білкових антигенів. Основою цього захворювання є складний імунологічний комплекс, який призводить до ураження суттєвої частини внутрішніх органів. Розуміння причин, механізмів виникнення та методів лікування сироваткової хвороби є важливими для забезпечення ефективної та швидкої медичної допомоги пацієнтам з цим захворюванням.

## АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Рославець М.Е.

Науковий керівник: Філімонова Н.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
microbiology@nuph.edu.ua

**Вступ.** Ера відкриття антибіотиків призвела не тільки до створення ефективних засобів боротьби з інфекційними патогенами, але й сприяла еволюційним здатностям мікроорганізмів пристосовуватись до дії антимікробних препаратів. До кінця 50-х років минулого століття міжнародна медична спільнота вважала, що боротьба з інфекційними хворобами була виграна. Але аналіз даних чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, показав, що протягом останніх 30 років реєструються зростаючі показники антибіотикорезистентності. І на сьогодні за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), проблема стійкості до антибактеріальних препаратів являє собою глобальну загрозу для здоров'я і розвитку населення. Наслідками поширення стійкості до антимікробних препаратів слід, перш за все, назвати більш тривалий перебіг інфекційних захворювань, подовження терміну госпіталізації і, що веде до значних економічних витрат. Первісними причинами цього явища є фактори навколишнього середовища, які сприяють генетичній мутації бактеріальної клітини, тим самим пригнічуючи активний інгредієнт антибіотиків, а також нераціональне застосування антибіотиків у ветеринарії, в закладах охорони здоров'я, самолікування та останнім часом – брак інвестицій у розробку нових ліків.

**Мета дослідження.** Вивчення етіологічної структури та антибіотикорезистентності умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження були використані системний і контент-аналіз (вивчення вітчизняних та іноземних публікацій щодо причин розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, механізмів формування стійкості до антимікробних препаратів), а також метод узагальнення (формулювання висновків).

**Результати дослідження.** Сучасні дані моніторингу антибіотикорезистентності з початку цього десятиліття продемонстрували значне зростання резистентності до дії антибіотиків тих мікроорганізмів, які викликають внутрішньолікарняні та позалікарняні інфекції в усьому світі. За оцінками експертів, 1,27 мільйона смертей стали прямим результатом антибіотикорезистентних бактеріальних інфекцій. Згідно з метою вивчення особливостей формування та подолання антибіотикорезистентності, ВООЗ визначила 12 найнебезпечніших бактерій. Перше місце серед них, із критичним рівнем пріоритетності, займають карбапенем-резистентні штами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та представники *Enterobacteriaceae*, такі як *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*, що продукують β-лактамази розширеного спектра дії.

Стосовно ситуації в Україні слід відзначити, що на сьогодні перше місце серед збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії займає *A. baumannii*, у порівнянні зі статистикою 12-15 річної давності, коли домінуючим патогеном була синьогнійна паличка. На даний час реєструється зростання питомої ваги резистентних до карбапенемів штамів *E. coli*. Останнє підтверджується даними ВООЗ з епіднадзора за стійкістю до антимікробних препаратів у Центральній Азії та Європі (CAESAR), в Україні частота виявлення *E. coli*, резистентної до карбапенемів, у 2018 році становила менше 1%, а у 2019 році питома вага її виявлення зросла до 10-25%.

Аналіз мікробіологічного пейзажу гнійно-запальних інфекцій показав перерозподіл основних патогенів зі зміною класичних збудників інфекцій на умовно-патогенні. Крім того, рівень антибіотикорезистентності набуває тривожних ознак. Так, кількість штамів, які резистентні до одного антимікробного препарату, на сьогодні, за середньою оцінкою становить 70,7 %, до антибіотиків 2-3 класів – 37,5 % (*S. aureus* – 31,4 %, *E. faecalis* – 37,5 %, *E. coli* – 34,9 %, *Enterobacter spp.* – 47,3 %, *P. aeruginosa* – 67,8 %), до антибіотиків 4 і більше класів – 34,4 % (*S. aureus* – 25,9 %, *E. faecalis* – 31,0 %, *E. coli* – 26,3 %, *Enterobacter spp.* – 30,3 %, *P. aeruginosa* – 50,2 %), до всіх антибактерійних засобів – 29,6 %

**Висновки.** Таким чином, аналіз даних щодо проблеми антибіотикорезистентності, дозволяє зробити наступні висновки: формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, як глобальна проблема, характеризується постійним зростанням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів; лікування інфекцій, що викликані такими збудниками, створює значну медичну та економічну проблему; шляхи подолання розвитку антибіотикорезистентності серед збудників інфекційної патології та ускладнень, які викликані резистентними штамми, потребують вдосконалення.

### КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Селезняова О.Ю., Матвійчук О.П.

Науковий керівник: Карабут Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

karabutlara@gmail.com

**Вступ.** Цукровий діабет – це хронічне захворювання, при якому підшлункова залоза не виробляє достатньої кількості інсуліну (гормону, який регулює рівень цукру (глюкози) у крові)

Ф А 2.2.1–25-366

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології  
Рівень вищої освіти другий магістерський (перший бакалаврський)  
Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування  
Освітня програма Лабораторна діагностики

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач(ка) кафедри  
Наталія ФІЛІМОНОВА

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ року

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ  
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Марини РОСЛАВЕЦЬ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості», керівник кваліфікаційної роботи: Наталія ФІЛІМОНОВА, д.мед.н., професор, затверджений наказом НФаУ від “\_1\_” листопада \_\_\_\_\_ 2023 року №\_242\_
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: \_\_\_\_\_
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вступ, 3 розділи, висновки, список використаних джерел (50 найменувань), додаток. Загальний обсяг роботи складає – 65 сторінок, основний зміст викладений на 59 листах, містить 12 таблиць, 21 рисуноків.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Проаналізувати стан формування антибіотикорезистентності в Україні та світі; дослідити наслідки застосування антимікробних препаратів на макро- та мікроорганізми; здійснити порівняльний аналіз методів визначення антибіотикочутливості; обґрунтувати доцільність впровадження стандартів EUCAST у роботу бактеріологічних лабораторій..
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): таблиці та рисунки відповідно до тексту кваліфікаційної роботи.

## 6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Епідеміологічний аналіз розповсюдженості антибіотиккорезистентності в світі та в Україні	Ольга ГЕЙДЕРІХ, к.біол., доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології		
Характеристика результатів бронхологічного обстеження хворих на пневмонію дітей різного віку.	Ольга ГЕЙДЕРІХ, к.біол., доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології		
Аналіз схеми лікування та основні принципи антибіотикотерапії пневмонії різної етіології	Ольга ГЕЙДЕРІХ, к.біол., доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології		

7. Дата видачі завдання: 02.09.2020

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Підготовка плану роботи та вступу	вересень	<b>виконано</b>
2	Робота з літературою за темою роботи, підготовка огляду літератури	вересень	<b>виконано</b>
3	Виконання експериментальної частини	жовтень	<b>виконано</b>
4	Обговорення результатів, висновки	жовтень	<b>виконано</b>
5	Написання роботи	листопад	<b>виконано</b>
6	Створення мультимедійної презентації до захисту та підготовка доповіді	грудень	
7	Представлення кваліфікаційної роботи до захисту	грудень	

Здобувач вищої освіти

                     Марина РОСЛАВЕЦЬ

Керівник кваліфікаційної роботи

                     Наталія ФІЛІМОНОВА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Рославець Марина Едуардівна	Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості	Modern approaches to determining antibiotic susceptibility	проф. Філімонова Н. І.	проф. Деримедвідь Л. В.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій \_\_\_\_\_ О.І. Набока

**ВИСНОВОК****Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача  
вищої освіти**

№ 124470 від «23 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Рославець Марини Едуардівни, 2 курсу, 1\_групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики талікування, на тему: «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості / Modern approaches to determining antibiotic susceptibility», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,  
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**0%**

**13%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування**

**Марини РОСЛАВЕЦЬ**

**на тему: «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості»**

**Актуальність теми.** Інфекційна патологія наразі посідає одне з провідних місць у сучасній медицині. Серед базових препаратів, що застосовують при терапії цієї категорії захворювань, головне місце належить антибіотикам. Ця група препаратів володіє здатністю знищувати, або гальмувати ріст та розмноження бактерій та інших мікроорганізмів, а дія антибіотиків може мати різні напрямки: бактерицидні знищують бактерії, викликаючи їхню смерть; бактеріостатичні гальмують ріст та розмноження бактерій, не призводячи при цьому до їхньої смерті. Однак, протягом останніх десятиріч реєструються негативні прояви антимікробної терапії, як на макроорганізм, так й на мікроорганізми.

Серед проблем інфектології на сучасному рівні є високий рівень формування резистентності до антимікробних препаратів у збудників інфекцій. У зв'язку з цим актуальним є визначення антибіотикочутливості збудників інфекції для ефективної терапії інфекційних захворювань.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

За результатами досліджень здійснені послідовні та логічні висновки. Автором науково-обґрунтовані та розроблені методичні підходи щодо оцінки чутливості мікроорганізмів. В роботі означені окремі фактори, що сприяють розвитку стійкості збудників інфекцій до антимікробних препаратів. Проаналізовані сучасні методи визначення рівней чутливості до антибіотиків. Результати досліджень антибіотикограм можна використовувати в мікробіологічних лабораторіях.

**Оцінка роботи.** За актуальністю, наукової новизною, високим рівнем проведених досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики, а також обґрунтованістю висновків кваліфікаційна робота відповідає вимогам щодо кваліфікаційних робіт такого рівня.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

РОСЛАВЕЦЬ Марина повністю опанувала методи забору матеріалу для проведення досліджень, професійно засвоїла методи та етапи лабораторних та статистичних досліджень з метою вивчення антибіотикочутливості мікроорганізмів.

В процесі виконання роботи магістрант гідно навчилася систематизувати, узагальнювати та аналізувати отримані результати дослідницької роботи, продемонструвала здатність самостійно

сформувати наукову мету та вирішити серйозні наукові завдання за рахунок використання відповідних методів.

За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота РОСЛАВЕЦЬ М. «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути представлена у Державну екзаменаційну комісію для захисту.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА

« 09» грудня 2020 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Марини РОСЛАВЕЦЬ

на тему: «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості»

**Актуальність теми.** На даний час однією з провідних проблем сучасної інфектології є формування та поширеність антибіотикорезистентності у збудників інфекцій. Ця проблема, на даний час, стала глобальною й спричиняє серйозні загрози людству. Останнє обумовлено ще й тим, що антибіотикорезистентність призводить до зниження ефективності ліків у доступних варіантах лікування, а отже, і до збільшення смертності. Первісними причинами цього явища є фактори навколишнього середовища, які сприяють генетичній мутації бактеріальної клітини, тим самим пригнічуючи активний інгредієнт антибіотиків, а також нераціональне застосування антибіотиків у ветеринарії, в закладах охорони здоров'я, самолікування та останнім часом - брак інвестицій у розробку нових ліків. Антибіотикорезистентність є причиною більшої кількості летальних випадків, ніж ВІЛ/СНІД та малярія щорічно. За прогнозами експертів, потенційно, до 2050 р. антибіотикорезистентність може стати причиною 10 млн смертей на рік. Особливу небезпеку при цьому викликає формування антибіотикорезистентності поміж збудників, які домінують у клініці. Так, серед 12 найнебезпечніших бактерій, які віднесені ВООЗ до критичних, особливу увагу привертає триада: карбапенемрезистентні штами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacteriaceae*.

Одним з напрямків боротьби з розповсюдженням антибіотикорезистентності є своєчасне визначення чутливості мікроорганізмів до певних антимікробних препаратів, що включені до схеми лікування пацієнта. Саме тому серед методів лабораторної діагностики інфекційних хвороб, значущу роль відіграють методи визначення чутливості/стійкості збудників до обраних антибіотиків. Отже, удосконалення методів діагностики є вельми актуальною задачею сьогодення.

**Теоретичний рівень роботи.** Автором опрацьовано достатня кількість закордонних та вітчизняних літературних джерел за темою роботи, розкрито та обгрунтовано вибір методичних підходів до виконання роботи. Здобувачка розкрила тему роботи на достатньому теоретичному рівні, в повному обсязі з'ясувавши основні поняття та терміни, що стосуються головної мети кваліфікаційної роботи. Здобувачка проаналізувала сучасні методи, які застосовують з метою визначення антибіотикочутливості у збудників інфекційної патології, акцентувавши увагу на нових методах.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** На основі проведених досліджень зроблені конкретні обгрунтовані пропозиції щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Проаналізовано ефективність загальноприйнятих методів визначення антибіотикочутливості. Наведені переваги та недоліки використовуваних методів. Отримані дані можливо використовувати для визначення оптимально-ефективної терапії пацієнтів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обгрунтованість.**

За результатами проведеного дослідження були зроблені відповідні висновки, які логічно завершують роботу. Результати дослідження можуть бути використанні як у навчальному процесі, так і в методичних рекомендаціях при викладанні тем «Інфекція», «Основи хіміотерапії інфекційних захворювань». Матеріали досліджень були апробовані на науково-практичній конференції.

**Недоліки роботи.** Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення кваліфікаційної роботи немає. У роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, деякі роботи зі списку використаної літератури виходять за межі десятирічного рекомендованого періоду аналізу літератури за проблемою дослідження. Вказані зауваження в цілому не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** За актуальністю, обсягом досліджень, практичною значущістю кваліфікаційна робота Рославець М. «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості» відповідає вимогам, які висуваються до

кваліфікаційних робіт та може бути представлена у Державну екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент \_\_\_\_\_ проф. Людмила Дериведмідь

« 14» грудня 2020 р.

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11**  
**засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології**  
**від 20.12.23**

м. Харків

« 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.  
Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: **«Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості»** магістрантки спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску Марини РОСЛАВЕЦЬ  
(прізвище, ім'я, по-батькові)

**Науковий керівник:** доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к. фарм н., доцент Наталія ФІЛІМОНОВА

**Рецензент:** проф ЗВО кафедри фармакології та фармакотерапії, д. мед. н., професор Людмила ДЕРИВЕДМІДЬ

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:  
проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

**ПОСТАНОВИЛИ:** Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки 2 курсу Марини РОСЛАВЕЦЬ  
(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: **«Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості»**

Голова  
Секретар

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Наталія ФІЛІМОНОВА  
Олена КОШОВА

# НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Марина РОСЛАВЕЦЬ

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування  
(шифр і назва спеціальності)

Освітньою програмою Лабораторна діагностика

на тему: «Сучасні підходи к визначенню антибіотикочутливості»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА  
(підпис)

### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Марина РОСЛАВЕЦЬ продемонструвала здатність самостійно формувати наукову мету та вирішувати серйозні наукові завдання, використовуючи відповідні методи. За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота відповідає вимогам, які ставляться до кваліфікаційних робіт другого (магістерського) ступеня та може бути представлена у Екзаменаційну комісію для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія ФІЛІМОНОВА

(підпис)

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ року

### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти

Марина РОСЛАВЕЦЬ

допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Наталія ФІЛІМОНОВА  
(прізвище та ініціали)

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ року

Магістерську роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,  
доктор медичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Ірина РИЖЕНКО/