

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

На правах рукопису

БЕРЕЗА БОГДАН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 316.314:615.28:616.311.2

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ
АНТИСЕПТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТУ ТА
ПАРОДОНТИТУ**

03.00.07 – мікробіологія

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

**Науковий керівник
Палій Гордій Кіндратович
доктор медичних наук
професор заслужений
діяч науки і техніки України**

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

	<u>Стор.</u>
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	27
2.1. Методи вивчення властивостей лікарських антисептичних препаратів.....	27
2.2. Методика маспектрометричного дослідження декаметоксину.....	34
2.3. Характеристика біологічних властивостей мікроорганізмів.....	35
2.4. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антимікробних препаратів	40
2.5. Методика вивчення протимікробної активності антисептиків в несприятливих умовах дослідів.....	43
2.6. Методика формування стійкості до антимікробних препаратів у мікроорганізмів	44
2.7. Клініко-лабораторна характеристика хворих.....	46
2.8. Методика математико-статистичної обробки результатів дослідження.....	50
РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ З ЯСНЕВИХ КИШЕНЬ ПАЦІЄНТІВ І ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	51
3.1. Кількісна, якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень пацієнтів	51
3.2. Характеристика чутливості до антимікробних препаратів штамів мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень пацієнтів.....	56
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	64

4.1. Визначення бактерицидної активності ДКМ [®] , ДС [®] , ЛК з ДКМ [®] , ГС [®] , ПС [®] , МР, ХГ.....	65
4.2. Мікробоцидна антистафілококова активність ДКМ [®] , ДС [®] , ЛК з ДКМ [®] ГС [®] , ПС [®] , МР, ХГ.....	67
4.3. Дослідження впливу рН поживного середовища на протимікробні властивості антисептичних препаратів.....	71
4.4. Вивчення активності антисептичних препаратів в присутності білків сироватки крові.....	82
4.5. Дослідження формування стійкості до антимікробних препаратів у мікроорганізмів.....	88
РОЗДІЛ 5. МАССПЕКТРОМЕТРИЧНА, МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ	95
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИКІВ ДЕКАМЕТОКСИНУ [®] , ХЛОРГЕКСИДИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ ПАРОДОНТУ.....	105
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	121
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АНД – Аналітична нормативна документація
- АТСС – American taxonomic culture collection
- АС – асперсепт плюс
- АМК – антимікробна композиція
- ВНМУ – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
- ГІ – гінгівальний індекс
- ГС[®] – горостен[®]
- ДДМ – диско-дифузійний метод
- ДКМ[®] – декаметоксин[®]
- ДС[®] – декасан[®]
- ІГ – індекс гігієни
- КМК – карбоксиметилкромаль
- КУО – колонієутворююча одиниця
- ЛК з ДКМ[®] - лікувальна композиція з декаметоксином[®]
- МБцК (МФцК) – мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація
- МК – мінімальна інгібуюча концентрація
- МОЗ – міністерство охорони здоров'я
- МПА – м'ясо-пептонний агар
- МПБ – м'ясо-пептонний бульйон
- МР – мірамістин
- MRSA – метицилінрезистентний стафілокок
- НТД – нормативно-технічна документація
- ОЕЦ – оксиетилцелюлоза
- ПВА – полівінілацетатна дисперсія
- ПДМС – плазменно-десорбційна масспектрометрія
- ПС[®] – палісан[®]
- ПС – палісепт плюс
- СФ – септефрил

ХГ – хлоргексидину біглюконат

ХГКГ – хронічний генералізований катаральний гінгівіт

ХЗХП – хронічні запальні хвороби парадонту

ХГП – хронічний генералізований пародонтит

ХТП – хіміотерапевтичні препарати

М – середнє арифметичне значення вибірки

m^* – середня похибка середнього арифметичного

p – довірча вірогідність

«+» – наявність ознаки

«-» – відсутність ознаки

«±» – ознака варіабельна

ВСТУП

Актуальність теми. Запальні захворювання порожнини рота відносять до найпоширеніших інфекцій які виникають у людей протягом життя. Патологія пародонту є медичною проблемою, що обумовлено значною її розповсюдженістю серед населення нашої планети. Втрата значної кількості зубів, наявність джерел хронічної інфекції, сенсibiliзації організму людей призводить до зниження реактивності організму, збільшення соматичної патології порожнини рота, в тому числі запалення парадонта та ясен. Загально визнано, що основним етіологічним чинником патології ясен, парадонта залишається умовно-патогенна мікрофлора порожнини рота, яку характеризує її широке розповсюдження серед дорослого населення та нанесення соціально-економічних, медичних збитків здоров'ю людини. Мікрофлора порожнини рота ініціює виражену запальну реакцію, обумовлену секрецією понад 20 розчинних продуктів. Частину з них складають ферменти, іншу частину – еритрогенні токсини. Гіалуронідаза бактерій приймає участь у пошкодженні сполучної тканини порожнини рота. Стрептолізини руйнують лізосоми клітин, що призводить до місцевого пошкодження тканин [1].

В сучасній мікробіології відбувається поступовий перехід від класичного розуміння, що мікроорганізми як одноклітинні форми життя до уявлення про них як про соціальні істоти, що формують багатоклітинні асоціації. Так, більшість бактерій існують в природних екосистемах не як планктонні клітини, а у вигляді специфічно організованих і прикріплених до субстратів біоплівки. Бактеріальні клітини у біоплівках з'єднані складним міжклітинним зв'язком, що здійснює експресію генів у різних частках біоплівки. При цьому популяцію бактерій у біоплівці можна розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. Вважаємо, що утворення біоплівки, в тому числі на морфологічних структурах порожнини рота, є однією з основних стратегій виживання бактерій у зовнішньому

середовищі. Проте, утворення біоплівки реалізується тільки за умови досягнення бактеріальною популяцією певного рівня щільності. Такий феномен назвали «відчування кворуму» - Quorum Sensing (QS) [2-4].

Доведено, що бактерії здатні виділяти у зовнішнє середовище сигнальні молекули. Як тільки кількість мікроорганізмів сягає високої концентрації і вільний простір між молекулами зменшується настільки, що мікроби утворюють навколо себе захисну плівку та успішно охороняють себе від антимікробних препаратів, антисептиків, дезінфектантів і посилюючи хибні сигнали паралізують імунну систему людей [5,6]. Встановлено, що в складі біоплівки бактерії в 50-500 раз є більше стійкими до дії антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів, бактеріофагів, фагоцитів, антитіл.

На підставі наведених даних можна стверджувати, що непереборною перешкодою для ефективного лікування запальних захворювань пародонту, ясен залишається резистентність мікроорганізмів до лікарських антисептичних засобів, антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів [7-12]. Дослідниками доведено, що низька ефективність лікування запальних захворювань порожнини рота з застосуванням антисептиків, антибіотиків обумовлена нехтуванням ролі біоплівки у виникненні запальних захворювань пародонту, ясен. Необхідно підкреслити, що грампозитивні мікроорганізми для міжклітинної комунікації використовують олігопептидні сигнальні молекули, які діють в якості аутоіндукторів і регуляторів внутрішньовидової комунікації [13-17].

Серед бактерій, що заселяють ротову порожнину, домінують умовно-патогенні грампозитивні, грамнегативні бактерії на слизовій оболонці, колонізують поверхню зубів. Мікроорганізми розкладають вуглеводи, викликають зсув рН в кислу сторону, що призводить до руйнування емалі зубів. З полісахаридів утворюють декстран, сприяють утворенню зубних бляшок, леван. Декстран розкладається з утворенням кислих продуктів. Запальні процеси, незадовільна гігієна порожнини рота приводять до

запалення. Так, асоціації лактобактерій сприяють розвитку карієсу зубів, утворюючи молочну кислоту. Грамнегативні бактероїди, фузобактерії, лептотрихи ферментують вуглеводи, розкладають пептон до амінокислот, провокуючи розвиток стоматиту, корневих гранульом, запалення ясенних тканин. Грибкову колонізацію порожнини рота, особливо спинки язика, виявляють у понад 60 % пацієнтів. Часто виявляють *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Geotrichum*. Як правило, кількість цих мікроорганізмів не перевищує 1×10^3 КУО/мл. У осіб з патологією ротової порожнини кількість грибів перевищує цей показник на 2-3 порядки [18-33]. Встановлено, що основним етіологічним чинником гінгівіту, пародонтиту є мікроорганізми, які колонізують анатомічні утворення порожнини рота. Значна кількість штамів умовно патогенних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, бактероїди, фузобактерії, лептотрихи та інші) володіє стійкістю до лікарських протимікробних препаратів [34-55].

Незважаючи на бурхливий розвиток досліджень властивостей бактеріальних ліпополісахаридів у різних напрямках, кардинальні питання діагностики, лікування хронічних запальних хвороб парадонту, спричинених умовно-патогенними бактеріями, залишаються до кінця нез'ясованими та потребують подальшого дослідження. Актуальність цієї проблеми обумовлена частотою та важкістю ХЗХП, спричинених умовно-патогенними бактеріями. Дана робота присвячена оптимізації діагностики, лікування, профілактики ХЗХП з використанням сучасних лікарських антисептичних засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у відповідності з комплексними науково-дослідними темами кафедри мікробіології, вірусології та імунології «Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності фармакодинамічних проявів властивостей нових антисептичних препаратів» (№ державної реєстрації 0104U006406); «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] та його

лікарських форм (№ державної реєстрації 0115U006000). Автор є співвиконавцем цих тем.

Тема дисертації затверджена республіканською проблемною комісією МОЗ, НАМН України зі спеціальностей вірусологія – 03.00.06 та мікробіологія – 03.00.07 МОЗ України (протокол № 15 від 19 червня 2013 р.) та вченою радою Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 1 від 24 жовтня 2013 р.).

Мета – мікробіологічно обґрунтувати використання антисептиків для лікування пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом.

Завдання дослідження:

1. На підставі мікробіологічних досліджень охарактеризувати властивості мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень хворих хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ), ХГП.

2. Дослідити чутливість до антибіотиків, антисептиків клінічних штамів мікроорганізмів ізольованих від хворих ХГКГ, ХГП; вивчити формування стійкості до антисептиків.

3. Вивчити вплив несприятливих умов на протимікробну активність ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ.

4. За допомогою маспектрометрії дослідити фізико-хімічні властивості антисептичних препаратів; з використанням рентгенографії провести діагностику ХГКГ, ХГП у пацієнтів.

5. Визначити ефективність антисептиків для місцевого лікування хворих ХГКГ, ХГП та обґрунтувати використання антимікробних препаратів у стоматологічній практиці.

Об'єкт дослідження: хворі на хронічний генералізований катаральний гінгівіт, хронічний генералізований пародонтит; вплив на мікрофлору порожнини рота антисептиків.

Предмет дослідження: видовий склад мікрофлори, що колонізує порожнину рота хворих на ХГКГ, ХГП чутливість мікрофлори до антибіотиків, антисептиків.

Методи дослідження: інформаційно-аналітичний – для визначення сучасного рівня знань про роль умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота в пацієнтів з ХГКГ, ХГП; мікробіологічні (вивчення властивостей клінічних штамів мікроорганізмів; мікроскопія, культивування, ідентифікація, чутливість до антимікробних препаратів; антимікробна активність антисептиків в несприятливих умовах; фізико-хімічні, рентгенологічне дослідження пацієнтів; масспектрометричне визначення властивостей і маси антисептичних лікарських препаратів; біохімічні (дослідження біологічних властивостей мікрофлори порожнини рота); статистично-аналітичні (оцінка достовірності відмінностей одержаних показників).

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані щодо видового складу мікрофлори порожнини рота, яка колонізує слизову оболонку хворих на ХГКГ. Вперше проведений моніторинг антибіотикочутливості, антисептикочутливості мікрофлори, виділеної у хворих на ХГКГ та доведено потенціюючий вплив малих концентрацій ДКМ[®] на специфічну дію антибіотиків, які застосовують в стоматології.

Новизною характеризуються результати визначення чутливості до антибіотиків, ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], ПС[®], хлоргексидину на музейних та клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих на ХГКГ.

Вперше доведено лікувальну ефективність застосування лікарських препаратів ДКМ[®], ХГ, ЛК з ДКМ[®] у пацієнтів з ХГКГ. На підставі клінічних, мікробіологічних даних обґрунтовано застосування антисептиків ДКМ[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ для лікування пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мікробіологічних досліджень є науковим обґрунтуванням їх практичного

застосування. На основі результатів досліджень рекомендовано для застосування лікарські форми антисептика ДКМ[®] з метою лікування ХГКГ, ХГП.

Лікарський антисептичний препарат декаметоксин[®] зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України (реєстраційні посвідчення № UA/12128/01/01 від 13.04.2012 р., наказ № 264; № UA/1218/01/01 від 01.06.2012 р., наказ № 418) у вигляді порошку (субстанція) для промислового виробництва лікарських антисептичних препаратів.

Лікарський антисептичний препарат декасан[®] у вигляді антисептичного розчину зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 р.), наказ № 2 МОЗ України. Лікарський антисептичний засіб декасан[®] виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Лікарський антисептичний препарат горостен[®] у вигляді розчину для зовнішнього застосування, зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України, дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 від 15.01.2015 р.) наказ № 11 МОЗ України. Лікарський антисептичний засіб горостен[®] виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Одержані дані досліджень впроваджено в навчальні програми кафедри мікробіології, вірусології та імунології, кафедри хірургії факультету вдосконалення лікарів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 28.01.2016 р.), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 10.02.2016 р.), ДВНЗ “Ужгородський національний університет” (акт впровадження від 7.02.2016 р.), ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (акт впровадження від 11.03.2016 р.), ВДНЗ України “Буковинський державний

медичний університет” (акт впровадження від 21.03.2016 р.).

Комплексне лікування хворих на ХГКГ, ХГП проводять з використанням антисептичних лікарських препаратів декасану[®], ЛК з ДКМ[®], хлоргексидину.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота являє собою самостійну завершену наукову працю. Автор самостійно обрав напрям дослідження, провів інформаційно-патентний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації. З участю наукового керівника визначено мету і завдання досліджень. Здобувачем самостійно проведено підбір методик дослідження, їх виконання та аналіз одержаних результатів. Дисертант самостійно вивчив антимікробну активність та визначив вплив несприятливих факторів на протимікробну активність антисептичних лікарських препаратів.

Автором самостійно проведено аналіз результатів дослідження, розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи, сформульовано висновки, практичні рекомендації.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено учасниками науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2010, 2014); XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 2013); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2014, 2016); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни (Львів, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні

питання хірургії» (Вінниця, 2014), Міжнародних наукових конференціях «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті (Київ, 2014, 2016), XV конгресі СФУЛТ (Чернівці–Київ–Чикаго, 2014); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми боротьби з інфекційними захворюваннями (Харків, 2015); IV науково-практичній конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти» (Вінниця, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт. Серед них 7 статей у фахових виданнях України, з них дві статті в журналах наукометричних баз (Scopus, Index Copernicus); одна стаття в зарубіжному наукометричному виданні (ВІНІТІ), 8 праць у матеріалах конгресу, з'їзду, наукових конференцій. Одержано два патенти на корисні моделі.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 161 сторінках комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (188 джерел, з яких кирилицею 111, латиницею 75 на 22 сторінках). Робота ілюстрована 21 таблицями (на 29 стор.) та 30 рисунками (на 29 стор.).

РОЗДІЛ 1

МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність хронічних запальних хвороб порожнини рота ґрунтується на їх поліетіологічності, значному розповсюдженні, неспецифічності, хронізації процесу, низькій ефективності антимікробного лікування, незважаючи на безліч методів, лікарських препаратів. Відповідно сучасній концепції патологію пародонту зумовлює персистенція в порожнині рота парадонтопатогенної мікрофлори. Доцільно наголосити, що проявом еволюції умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають захворювання, є постійне зростання місцевого ураження парадонту.

Враховуючи викладене вище, доцільно зазначити, що невід'ємною складовою лікування даної патології є використання антимікробних препаратів, які знизили захворюваність людей та збільшили тривалість життя. Широке застосування цих чудодійних препаратів висвітлило недоліки лікування хворих, ускладнення, які обумовлені формуванням резистентності до антибіотиків. Одночасно потрібно наголосити, що невід'ємною умовою етіологічного лікування залишається нормалізація мікробіологічної ситуації в порожнині рота пацієнтів з хронічною патологією парадонту [71-124,172].

Відомо, що антибіотики являють собою органічні сполуки, які утворюють мікроорганізми, мають здатність в маленьких концентраціях вибірково пригнічувати ріст або знешкоджувати бактерії. В даний час сотні препаратів, які синтезовані мікроорганізмами, можна придбати в аптеках. Хіміотерапія в широкому значенні слова являє собою лікування інфекційних захворювань різної локалізації, які мають специфічну дію на окремі види або цілі групи патогенних мікроорганізмів. Антибіотичні препарати здатні в низьких концентраціях (1-50 мкг/мл), нейтралізувати патогенні бактерії або зупиняти їх ріст, розмноження. Лікарський засіб володіє в дуже малій дозі бактерицидною або бактеріостатичною дією. Важливо, щоб протимікробна

активність антибіотиків, антисептиків не втрачалась по відношенню до патогенних бактерій під дією сироватки крові, лімфи, гною. Вплив на мікроорганізми проявляється повинен швидко, щоб патогенні мікроорганізми не сформували резистентність до антибіотиків, антисептиків швидше ніж препарати проявлять бактерицидну дію, затримку розмноження бактеріальних клітин.

Антибіотики, антисептики окрім медицини успішно застосовують для лікування хвороб у тварин, рослин для попередження інфікування продуктів в харчовій промисловості. Перед призначенням хворим лікарських антимікробних препаратів необхідно проводити всебічне мікробіологічне обстеження для визначення чутливості збудників до антибіотиків, антисептиків. Небезпека неефективного використання антимікробних лікарських препаратів супроводжується поширенням резистентних до ліків мікроорганізмів. Розвиток резистентності бактерій, які заселяють слизову оболонку порожнини рота, дихальні шляхи базується на постійній мінливості мікрофлори, нераціональному застосуванні антимікробних засобів, безконтрольному продажу протимікробних засобів [56, 59]. Проблема низької ефективності антимікробних засобів полягає в тому, що лікарі не враховують особливості фармакокінетики препаратів, що ускладнює створення ефективної концентрації лікарських засобів в відмежованому запальному валом вогнищі інфекції [26,30,35,36,42,52].

Важливо зазначити, що в антимікробних препаратів виявлено значну кількість побічних ефектів та високу вартість лікування пацієнтів. Сукупністю названих чинників можна пояснити різке обмеження застосування антибіотиків [20, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 39]. В таких умовах значно виросло використання лікарських антисептичних препаратів в стоматології та багатьох галузях клінічної медицини. Така ситуація виникла ще й тому, що антисептики є ефективними, доступними, безпечними

лікарськими засобами для лікування гнійно-запальних захворювань порожнини рота [38-55].

Лікування ХЗХП відносять до актуальних питань стоматології, незважаючи на безліч існуючих методів і схем їх лікування [56-61]. Відповідно сучасним концепціям, ХЗХП внаслідок постійного перебування в порожнині рота патогенної мікрофлори відносять до хронічних запальних інфекційних захворювань. Невід'ємною умовою їх етіологічного лікування є нормалізація мікрофлори порожнини рота [28, 63, 66, 67, 68, 69, 125]. На умовнопатогенні мікроорганізми порожнини рота впливає місцеве застосування протимікробних засобів. Існує ряд публікацій автори яких стверджують, що системне використання різних антимікробних препаратів разом з професійною гігієною порожнини рота забезпечує ефективність лікування ХЗХП [126,127].

Результати досліджень щодо порівняння загального і місцевого використання антибактеріальних препаратів, зокрема, антибіотиків викликають суперечки у дослідників. Так, протягом двох тижнів лікували пацієнтів з захворюванням зубів за допомогою тетрацикліну в одній групі; системного використання амоксициліну та клавуланової кислоти в іншій [128]. Через 12 місяців не було знайдено різниці в результатах лікування в групах при дослідженні глибини ясневих кишень і рівня прикріплення ясен. Подібні висновки отримані при використанні 25 % меронідазол-гелю та розчину метронідазолу системно. Однак, інші автори відмітили кращий ефект від місцевого використання 25 % метронідазолу. В першому випадку препарат накопичувався в кістковій тканині, що підтверджено радіологічним дослідженням [129].

Системне антимікробне лікування має переваги і недоліки. Серед перших: доставка препарату в основу ясневих кишень, санація потенційних джерел реінфекції, лікування всіх зон одночасно. Окрім того, для системної антимікробної терапії існує велике розмаїття препаратів. Системне

застосування антибіотиків – достатньо ефективний метод лікування при хірургічних втручаннях в порожнині рота, а також лікуванні в тих випадках, коли стандартна терапія неефективна [130,131].

До недоліків системного антимікробного лікування можна віднести неможливість досягнення високої концентрації препаратів в слині, розвиток алергічних реакцій, наявність дисбактеріозу, формування полірезистентних штамів мікроорганізмів. Виходячи з вищезгаданого невід’ємною складовою медикаментозної терапії в пародонтології в багатьох клінічних випадках є місцева фармакотерапія [132,136].

Місцеве медикаментозне лікування ХЗХП спрямоване на усунення симптоматичного гінгівіту, ясеневих і кісткових кишень, пригнічення умовно-патогенної мікрофлори, нормалізацію стану судинної системи, усунення гіпоксії, стимуляцію репаративних процесів в тканинах пародонта [138, 139]. В арсеналі місцевої медикаментозної терапії гінгівіту і пародонту обов’язково використовують антимікробні лікарські засоби [59,140-145]. Клінічна ефективність антибіотиків, антисептиків характеризується їх здатністю проникати через фізіологічні бар’єри організму людини, що розширює перспективу застосування їх при гнійно-запальних інфекційних захворюваннях різної локалізації.

Лікування ХЗХП проводять антисептичними лікарськими препаратами. Вони належать до різних хімічних сполук і суттєво відрізняються фізичними, хімічними, фармакологічними характеристиками, спектром і механізмом дії на збудників. Сучасні напрями, застосування в стоматології лікарських антисептичних препаратів сформулювали в наступних вимогах:

- високий антимікробний ефект в нетоксичних дозах для організму пацієнта;
- відсутність або повільне формування резистентності збудників до антисептика в процесі його застосування;

- збереження препаратом протимікробного ефекту в біологічних рідинах організму;
- низький рівень інактивації препаратів білками сироватки крові, тканинними ферментами;
- швидке досягнення і підтримання діючої концентрації ліків протягом тривалого періоду у вогнищі запалення;
- зручна лікарська форма антисептичного засобу для різних вікових груп, що забезпечує максимальний ефект і стабільність в звичайних умовах зберігання [19,54,55].

Потрібно підкреслити, що виконання цих вимог, при створенні нових антисептиків, є досить складним завданням, яке важко досягти цілком. Підвищення ступеню чистоти антисептиків, звільнення їх від супутніх домішок, розробка похідних, які володіють новими важливими властивостями (дія на резистентні форми бактерій, пролонгована дія), виготовлення у вигляді різних лікарських форм значно розширюють ділянку застосування антисептика і підвищують його ефективність [33,35,36]. Перераховані вище особливості, характерні для антимікробних препаратів, з одного боку, суттєво ускладнюють завдання вибору того чи іншого препарату, а з другого – роблять його надзвичайно актуальним. Одним із найважливіших компонентів вибору ліків є оцінка резистентності до нього збудників. Вибір препарату без врахування даних по чутливості мікроорганізмів до антибіотиків може призвести до зменшення клінічної ефективності ліків [34].

Місцеве застосування антисептиків показало переваги перед антибіотиками та іншими препаратами завдяки повільному формуванню резистентності у збудників, меншій резорбції. Автори вивчили сорбцію ДКМ, хлоргексидину, етонію на крохмалі і похідних з активними карбоксильними і фосфатними групами у вигляді волокнистих, плівкових і гелевих структур. Одержані матеріали декілька днів виділяли антисептик в оточуюче середовище і створювали діючі концентрації для збудників ХЗХП.

Механізм пролонгованої дії обумовлює повільне виділення декаметоксину. Застосування антисептиків пролонгованої дії викликало елімінацію бактерій із слизової рота на 7 діб швидше. Отже, встановлено, що швидше зникали ознаки запалення, інтоксикації в процесі лікування ХЗХП антисептиками з пролонговою дією на полімерних носіях. Недоліком публікації є те, що не наведено чутливість виділених штамів бактерій до антисептиків [36,41,42,45].

Головним збудником гнійно-запальних процесів залишаються стафілококи. На пізніх стадіях захворювання у підтриманні гнійного процесу важливу роль відігравали кишкові палички, псевдомонади, які були резистентні до антибіотиків, антисептиків. В роботі описано активність декаметоксину в порівнянні з активністю інших антисептиків. Виявлено, що ДКМ в концентрації 0,625 мкг/мл проявляв бактеріостатичну дію на стафілокок, протей (80 мкг/мл), псевдомонади (160 мкг/мл) [45,146,147].

Молекулярна структура ДНК – знаменита подвійна спіраль стабілізується молекулами води, іонами металів, а також може змінюватись при підвищенні температури, іонних умов, кислотності та ін. Можливі декілька структурних форм подвійної спіралі (конформації) – А-, В-, Z-форми, які відрізняються ступенем закручування, орієнтацією площин основ відносно осі спіралі і біологічними функціями. ДНК може існувати в розчині з розділеними нитками. В утворенні біологічно активної структури нуклеїнових кислот (НК), ферментів суттєву участь приймають іони металів, хімічні біологічно активні речовини, які можна використовувати для створення нових лікарських препаратів протимікробної, противірусної, протипухлинної дії.

Вибіркове зв'язування біологічно активними речовинами патогенних мікроорганізмів приводить до зупинки їх розмноження, репродукції. Доведено, що лікарські препарати декаметоксин і етоній, взаємодіють з фосфатними групами і атомами основ, які знаходяться в борозенках.

Асоціація таких молекул з ДНК відбувається за рахунок взаємодії з їх позитивними зарядами фосфатів ДНК і з допомогою водневих зв'язків.

В декаметоксину велику роль відіграють гідрофобні сили. Механізм дії декаметоксину обумовлює зміцнення структури ДНК при зв'язуванні, інтегруванні дії ферментів, які забезпечують функціонування генетичного апарату мікробних клітин. Встановлено, що антисептик декаметоксин проявляв лікувальну дію за рахунок приєднання молекули препарату до ДНК, яке стабілізувалось простими фізичними або хімічними зв'язками [148,149]. Перевагою лікарських антисептичних препаратів перед антибіотиками є те, що до них повільно розвивається резистентність умовно-патогенних мікроорганізмів.

Для антисептиків, які застосовують для лікування ХЗХП, є важливими доступність, дешевизна сировини, простота виготовлення, екологічна чистота і низька собівартість. Важливо підкреслити, що антисептики, які застосовують для лікування і профілактики, мають наступні властивості: локалізують збудника і гальмують його проникнення в кров і лімфу; блокують адгезію мікробів до слизової рота; пригнічують фактори патогенності збудників.

Критеріями пошуку нових антисептиків можна назвати наступні:

- гостра медична потреба;
- наявність можливості розробити новий або покращений курс лікування;
- антисептичний препарат принесе відчутну користь здоров'ю хворих.

Розгляд ключових факторів визначення пріоритетів наукових досліджень - це динамічний процес, який часто може мінятися в залежності від різних обставин. Наприклад, за три або чотири роки розробки лікарського антисептичного засобу можуть з'явитись нові конкурентоздатні лікарські препарати. Відомо, що в вигляді аплікацій іригацій, інгаляцій, ін'єкцій, ясенних лікувальних пов'язок, ротових ванночок в якості патогенетичного і

симптоматичного лікування використовують антисептики, сульфаніламідні препарати, антибіотики [150,151,152].

Для лікування гінгівіту і пародонтиту використовують протимікробний препарат метронідазол, який має бактерицидну дію. Механізм його лікувальної дії пов'язують з блокуванням ферментних систем мікроорганізмів, з протизапальною дією на біохімічному рівні. Введення метронідазолу в склад комплексів з полівінілпірролідом, полівініловим спиртом, акриловими смолами дало можливість створити ефективні лікарські форми для місцевого використання. Згідно даних багаторічних досліджень використання гелю «Метрогіл-Дента» у хворих з захворюванням зубів призвело до значного зменшення кількості мікроорганізмів в яснах [21,68,136,141,146,153,154]. Лікування пародонтиту різного ступеню важкості рекомендують проводити гелями «Метрогіл-Дента професійний», «Елізол», в яких концентрацію метронідазолу доведено до 25 % [68,155,156].

Клініцистів цікавить гель «Гіалудент», який в своєму складі має метронідазол, хлоргексидин, гіалуранову кислоту, які зв'язують значну кількість метронідазолу та хлоргексидину, створюючи депо в місці аплікації, забезпечуючи транспортування антимікробних засобів в тканини [157,158].

Метронідазол містять також в своєму складі лікувально-профілактичні гелі та бальзам «Асепта», які тривалий час фіксують ліки на яснах [142]. Ефективність метронідазолу може супроводжувати побічна дія, металічний привкус, сухість, гіперемія, набряк, стоматит [138].

Сульфаніламідні препарати місцевої дії використовують в комплексній терапії ХЗХП самостійно, так і в поєднанні з іншими ліками. Сульфаніламідні мають бактериостатичну дію на грампозитивні і грамнегативні бактерії. Шляхом конкуренції препарати перешкоджають утворенню мікробами необхідного для їх росту і розвитку дигідрофолієвої кислоти, пригнічують утворення тетрагідрофолієвої кислоти, отже синтез

азотистих основ. Для лікування гінгівіту використовують препарат «Інгаліпт», що містить стрептоцид, та 30 % розчин сульфацил-натрію. Препарат «Регіосиг», має в своєму складі сульфаніламід, рослинні препарати, перуанський бальзам і антисептики. Сульфаніламідні препарати при місцевому використанні викликали симптоми місцевого подразнення (печія, біль), уповільнювали процеси регенерації [26,125,159].

Антибіотики на сучасному етапі використовують в різних лікарських формах, які забезпечують тривале і порівняно рівномірне вивільнення препарату в оточуюче середовище, створюючи його місцеву ефективну концентрацію без підвищення рівня. До таких лікарських форм відносять самоклеючу біополімерну плівку «Диплен-дента Л», тетрациклінові нитки «Actisit», гелі «Priocline», «Dentomycin», доксициклін-полімер «Atridox». Перевагою таких систем є мінімальні побічні ефекти [37,160,164]. Проте, лишається багато питань, пов'язаних з використанням пролонгованих лікарських форм з антимікробними засобами. Наприклад, небезпека розвитку в подальшому резистентності мікрофлори до антибіотиків [58,165].

Тривале використання антибіотиків супроводжує формування резистентності мікрофлори, алергічних реакцій, дисбактеріозу порожнини рота. Швидкий ріст стійкості до антибіотиків у мікроорганізмів в процесі місцевого застосування знижує ефективність антибіотикотерапії. Антибіотики у пацієнтів пригнічують гуморальний імунітет. Необґрунтоване використання цих ліків є причиною виникнення хронічних захворювань [21,138,153,166,167,168]. Вищеперераховані ускладнення можна уникнути, використовуючи антисептики [130,131,140,148,161,169,170,171]. До останніх повільніше розвивається стійкість мікроорганізмів. Вони рідше викликають алергічні реакції [168,172,173]. Антисептики взаємодіють з білками мікробних клітин, викликаючи інактивацію, інші грубі порушення, спричиняючи зупинку їх росту, загибель мікроорганізмів [26]. Антисептики мають переваги перед іншими антимікробними препаратами: мінімальне

всмоктування, високу бактерицидну дію на мікроорганізми на поверхні тканин.

Широке застосування для лікування ХЗХП має препарат хлоргексидин. В стоматології цей препарат рекомендували для попередження утворення зубного нальоту [156,165,174,175]. Найбільш яскраво виражені бактерицидні та бактеріостатичні властивості. Ця субстанція поверхнево активна, знижує поверхневий натяг води. В результаті абсорбції на стінку клітин бактерій порушується її проникність [177]. Встановлено низьку токсичність хлоргексидину. Спостереження над тваринами показали, що щоденні полоскання порожнини рота протягом 6 тижнів не змінювали гематологічні і біохімічні показники [178]. Використання хлоргексидину знижує розвиток резистентності до антибіотиків [179].

Ефективність хлоргексидину для лікування ХЗПТ довели багато авторів. Для місцевого використання в пародонтології застосовують препарати хлоргексидину «Елюдрил», «Пародіум», «Себідин», «Корсодил» [18,64,148]. Згідно досліджень деяких авторів, хлоргексидин не володів високою проникністю в тканини [180]. Цей препарат має побічну дію у вигляді коричневої окраски зубів, неметалічних пломб, поверхні язика. Через 5 днів після початку використання препарату спостерігали порушення смакових відчуттів та чутливості [179].

Антисептичний препарат етоній володіє протимікробною, регенеруючою, місцево анестезуючою дією. Його застосовують як 0,1 % розчин, 0,5 % емульсію на вініліні, 0,5 – 1 % мазь. Окрім протимікробної дії ДКМ[®] має здатність підвищувати чутливість бактерій до антибіотиків [38-40].

Відомий лікарський препарат мірамістин взаємодіє з ліпідним біошаром мембран мікроорганізмів, збільшуючи проникність їх клітинних стінок і цитоплазматичних мембран, індукує цитоліз; знижує резистентність мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Мірамістин застосовують для

аплікацій, інстиляцій, промивання ясневих кишень використовують 0,01 % розчин [181]. Антимікробні речовини, які наносять на шкіру, слизові оболонки, в серозні порожнини, правильно віднести до антисептиків. У визначення термінів «антисептики», «хіміотерапевтичні препарати» необхідно включати лише ознаки, які дозволяють виділити в них загальне, специфічне, особливе. Загальним для них є хімічна природа, протимікробна дія, застосування для профілактики, лікування захворювань. Особливим для антисептиків є ділянка застосування і локалізація патологічного процесу. Отже, антисептики є хімічні речовини, які володіють протимікробною дією; використовують для нанесення на пошкоджену, непошкоджену шкіру, слизові оболонки порожнин тіла для лікування, попередження виникнення місцевих інфекційних уражень [174]. Більшість антисептиків належить до синтетичних сполук, в тому числі, сполуки, що містять чотирьохвалентний азот.

Важливо підкреслити, що дослідники нових антисептичних засобів мають бути переконані в наступному:

- новий антисептичний препарат буде безумовно ефективним і надійним;
- лікування, профілактика за допомогою нового антисептичного препарату забезпечить ефективні результати при незначних витратах;
- новий антисептичний препарат ефективніший, ніж відомі засоби;
- новий антисептичний препарат є доступним позитивно впливає на якість життя.

Для визначення пріоритетності, перспективності дослідження нових антисептиків серед четвертинних амонієвих сполук необхідно чітко формулювати до них такі вимоги як відсутність токсичності, алергенної, мутагенної, онкогенної, подразнюючої дії. Нові антисептики володіють високою протибактеріальною, противірусною, протигрибковою дією, пригнічують життєдіяльність збудників в маленьких дозах. Важливо, щоб розрив між мінімальною концентрацією препарату в макроорганізмі, яка

проявляє протимікробну дію, і максимальною концентрацією, що не проявляє побічної дії на організм хворого, був максимальним. Вимогою до антисептиків є кінцевий результат протимікробної дії. Для більшості антисептиків є достатньою затримка розмноження мікроорганізмів. Після зупинки росту, розмноження збудника захворювання починають діяти фактори імунної системи, які знищують пошкоджені антисептиком мікробні особини.

Вимогою до антисептиків є те, що практична медицина має антисептичні препарати короткотривалої і довготривалої дії. Антисептики короткотривалої дії застосовують для профілактичної, довготривалої дії – для лікування хвороб. Дію антисептика можна продовжити за допомогою лікарської форми препарату. Лікарські антисептичні форми не забарвлюють шкіру пацієнта, не забруднюють перев'язувальні матеріали, білизну, одяг, не виділяють неприємний запах. Субстанція антисептика, його готові лікарські форми мають стійкість до світла, температури, активні в присутності біоорганічних субстратів, в процесі стерилізації та зберігання.

Антисептики добре розчиняються в ліпідах; погано, помірно в воді, тому що розчинність у воді ускладнює створення на тривалий час достатньої протимікробної концентрації в ділянці аплікації антисептичного препарату. Крім цього, збільшується ризик токсичної дії та селекції стійких до препарату форм мікроорганізмів, виникнення дисбактеріозу. Погана розчинність антисептика в воді і гарна в ліпідах забезпечують кумуляцію антисептика в місці нанесення.

Антисептичні препарати, проявляють на макроорганізм інші фармакологічні ефекти, тому вони мають обмежуватись терапевтичною дією. Антисептик, допоміжні речовини, що входять в його лікарську форму, не володіють антигенними властивостями. Наявність таких властивостей призводять до втрати ефективності препарату в процесі застосування викликають алергічні захворювання. Допоміжні речовини в складі

лікарських форм антисептиків не знижують протимікробну активність, не посилюють негативну побічну дію.

Успішна наукова дослідна діяльність з пошуку нового лікарського препарату є результатом довготривалої стратегії, яка вимагає значних інвестицій в нові технології, залучення значних фінансових ресурсів. Необхідно «просіяти» приблизно 300 – 600 хімічних сполук, щоб відібрати один засіб-кандидат. Приблизно 15 таких кандидатів потрібно всебічно дослідити, щоб запропонувати на фармацевтичний ринок один лікарський препарат. Процес розробки і просування на ринок нового препарату вимагає в середньому 12-15 років. Витрати на дослідження, освоєння промислового випуску нового препарату в середньому складають 450 млн. доларів США [183].

Отже, в основі створення лікарських антисептичних засобів лежить одержання потенційно активних антимікробних препаратів. Згідно з такою програмою на кожному етапі досліджень бажано одночасно розвивати декілька напрямів дослідження антибактеріальних, противірусних, протигрибкових лікарських антисептичних засобів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи вивчення властивостей лікарських антисептичних препаратів

Декаметоксин[®] відповідає АНД, затвердженій наказом МОЗ України від 13.04.2012 р. № 264. Реєстраційне посвідчення № UA/12128/01/01.

Хімічна назва: Декаметоксин - [1,10-Декаметилен-біс(N₁N₁-диметилментоксикарбонілметил) амонію хлорид] належить до четвертинних амонієвих сполук.

Державна реєстрація лікарського протимікробного препарату ДКМ[®] для промислового виробництва та медичного застосування проведена в МОЗ України.

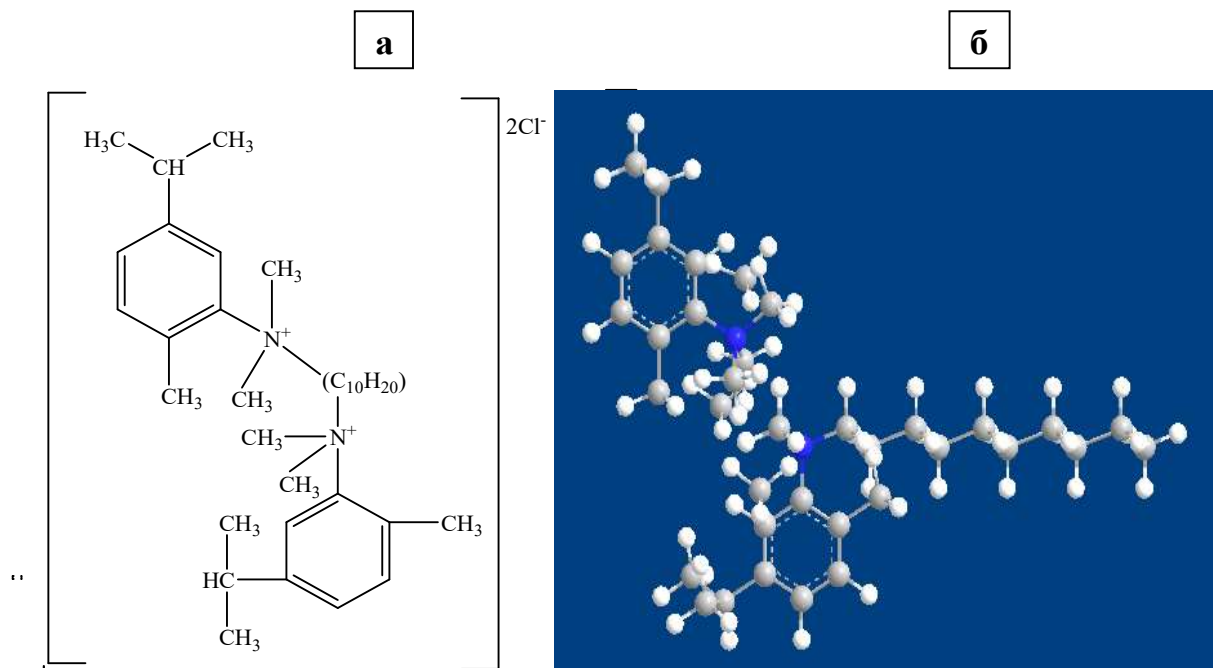


Рис 2.1. Декаметоксин (Decamethoxinum): а - структурна хімічна формула; б – просторова будова ДКМ[®] (формат 3D)

ДЕКАМЕТОКСИН

Лікарська форма: капсули 120 мг блістер, № 10.

Виробник, країна: ТОВ «Фармхім», м. Шостка, Сумська обл., Україна.

Форма випуску: порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для виробництва стерильних та нестерильних лікарських форм.

Діючі речовини: декаметоксин; допоміжні речовини: відсутні.

Фармакотерапевтична група: субстанції. Показання: виробництво готових лікарських форм.

Номер реєстраційного посвідчення: № UA/12128/01/01.

Термін дії посвідчення: з 13.04.2012 по 13.04.2017 р.

Наказ МОЗ України: 264 від 13.04.2012 р.

ДЕКАМЕТОКСИН

Лікарська форма капсули 120 мг блістер, № 10.

Виробник, країна: Шандонг Лекангксін Фармасьютікал Ко., Лтд, Китай.

Форма випуску: порошок (субстанція) у двошарових поліетиленових пакетах для виробництва стерильних та нестерильних лікарських форм.

Діючі речовини: декаметоксин.

Фармакотерапевтична група: субстанції. Показання: Для виробництва стерильних та нестерильних лікарських форм.

Номер реєстраційного посвідчення: № UA/12180/01/01.

Термін дії посвідчення: з 01.06.2012 по 01.06.2017 р.

Наказ МОЗ України: 418 від 01.06.2012 р.

ДЕКАСАН®

Назва: Декасан®. Decasanum.

Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна.

Лікарська форма: розчин

Форма випуску: Розчин, 0,2 мг/мл по 50 мл, 100 мл, 200 мл, 400 мл у пляшках, по 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл, 5000 мл у контейнерах, по 2 мл або 5 мл у однодозових контейнерах № 10.

Діючі речовини: 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину.

Допоміжні речовини: Натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група: Антисептичні препарати.

Показання: лікування гнійничкових бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, мікробної екземи, гнійно-запальних уражень м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони, фурункули, гнійні рани, панариції); стоматологічні захворювання (стоматити, виразково-некротичний гінгівіт, дистрофічно-запальна форма пародонтозу I-II ступеня у стадії загострення). Також, показаний при абсцесі легенів, хронічному тонзиліті, ангіні, бактеріоносійстві стафілококів та дифтерійних паличок, виразковому коліті, парапроктиті. У гінекологічній практиці – для лікування кандидозу слизової оболонки піхви, запальних захворювань геніталій мікробного походження, передпологової санації пологових шляхів, лікування післяпологового ендометриту. Гігієнічна дезінфекція шкіри рук медперсоналу та гумових рукавичок під час обстеження хворих та виконання медичних маніпуляцій та малих хірургічних втручань, передстерилізаційної дезінфекції медичних інструментів та діагностичного обладнання з металів, гуми, полімерних матеріалів та скла.

Термін придатності: 3 р.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/5364/01/01.

АТ код: D08A.

Наказ МОЗ України: 2 від 03.01.2012 р.

Лікарська антимікробна композиція (ЛК ДКМ®) – відповідає патенту України [185].

Рецепт полімерної АМК (в г/100 г розчину):

декаметоксин 0,08-0,12

натрієва сіль кароксиметилкромхмаль (КМК) 0,8-0,9

оксиметилцелюлоза (ОЕЦ) 0,3-0,4

полівінілацетатна дисперсія (ПВА) 0,1-0,2

вода дистильована до 100

Для виготовлення композиції у ємності з мішалкою при температурі від 20 до 30°C згідно рецептури розчиняють послідовно полімерні

компоненти і ДКМ, що виступає у якості діючої речовини. КМК і ОЕЦ відіграють роль «депо» для ДКМ.

Антимікробний засіб палісепт плюс [187].

Антимікробний засіб, що містить антисептичний препарат ДКМ, який відрізняється тим, що в своєму складі має модифіковані полісахариди (КМК, ОЕЦ), полівінілацетатну дисперсію, тальк та воду, в такому співвідношенні компонентів, мас %:

ДКМ 0,08-0,12

натрієва сіль КМК 0,8-0,9

ОЕЦ 0,3-0,4

полівінілацетатна дисперсія 0,1-0,2

тальк 54,5-56,5

вода до 100

Полівінілацетатна дисперсія (ПВА) – продукт полімеризації вінілацетату у водному середовищі в присутності емульгатора (ОЕЦ) і ініціатора реакції полімеризації (ГОСТ 18992-80). В'язка біла однорідна рідина з питомою вагою 1,1 г/см³. Емперічна формула: - [-CH₂-C(OH)H-]_n. Володіє універсальними адгезивними і зв'язуючими властивостями, стійкістю в процесі зберігання, екологічністю, широким спектром застосування. МРТУ 6-99-4004 (ГОСТ 10779-78).

ГОРОСТЕН®

Назва: Горостен®.

Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна.

Лікарська форма: Розчин для зовнішнього застосування.

Форма випуску: Розчин для зовнішнього застосування 0,25 мг/мл по 30 мл у банках № 1 у пачці; по 100 мл або по 400 мл у банках; по 2 мл у контейнерах № 10 у пачці.

Діючі речовини: 1 мл розчину містить 0,25 мг декаметоксину. Термін придатності: 2 роки.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/2048/01/01.

Термін дії посвідчення: з 19.05.2014 по 19.05.2019 р.

АТ код: D08AJ.

Наказ МОЗ України: 11 від 15.01.2015 р.

Методика кількісного визначення декаметоксину[®] в складі лікарських форм. До 1 мл препарату додавали 9 мл води і перемішували. 1. мл одержаного розчину вносили в мірну колбу ємністю 25 мл, додавали 2 мл 0,1 % розчину спирту полівінілового, один мл 0,07 % розчину еозину, 1,5 мл по 0,05 М розчину хлористоводневої кислоти, доводили об'єм розчину водою до мітки і перемішували (розчин А).

Вимірювали оптичну густина розчину А на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм в кюветі з товщиною слою 10 мм, використовуючи в якості розчину порівняння розчин, виготовлений аналогічно розчину А.

Паралельно вимірюють оптичну густина розчину робочого стандартного зразок (РСЗ) декаметоксину.

Вміст ДКМ[®] (X) в одному мл в грамах враховували по формулі:

$$x = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 25}{D_0 \cdot 500 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot m_0}{D_0 \cdot 50},$$

де D_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

D_0 – оптична густина розчину РСЗ ДКМ[®];

m_0 – маса наважки РСЗ ДКМ[®] в грамах.

Вміст $C_{38}H_{74}CL_2N_2O_4$ (декаметоксин) в одному мл ГС[®] повинен мати 0,25 мг.

Приготування розчину РСЗ ДКМ[®]. 0,05 г (точна наважка) ДКМ[®] (ФС 42У-46-152-97), в перерахунку на суху речовину, клали в мірну колбу ємністю 500 мл, розчиняли в 100 мл води, доводили об'єм розчину до мітки і перемішували (основний розчин). Термін придатності основного розчину – один місяць. Один мл основного розчину вносили в мірну колбу ємністю 25 мл, додавали 2 мл 0,1 % розчину спирту, 1,5 мл 0,05 мл розчину

хлористоводневої кислоти, доводили об'єм розчину водою до мітки і змішували.

Методика виготовлення 0,1 % розчину спирту полівінілового. Спочатку 0,1 г спирту полівінілового (ГОСТ 10779-78) розчиняють при нагріванні з температурою 60⁰С в 60 мл води. Потім охолоджують, доводять об'єм розчину водою до 100 мл і змішують. Термін придатності – один місяць.

Методика виготовлення 0,07 % розчину еозину. Спочатку 0,07 г еозину Н (ТУ 6-09-183-75) розчиняють у воді, доливають об'єм розчину водою до 100 мл і змішують. Термін придатності розчину – не обмежений.

Мірамістин (Myramistinum) – мірістамідопропілдиметилбензол амонію хлорид (рис. 2.2). Емпірична формула препарату: Вміст C₂₆H₄₇CLN₂O. Молекулярна маса – 439,117. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Гарно (повільно) розчиняється у воді, спирті, хлороформі. Форма випуску: 0,01 % водний розчин; 0,5 % мазь.

Має таку хімічну формулу:

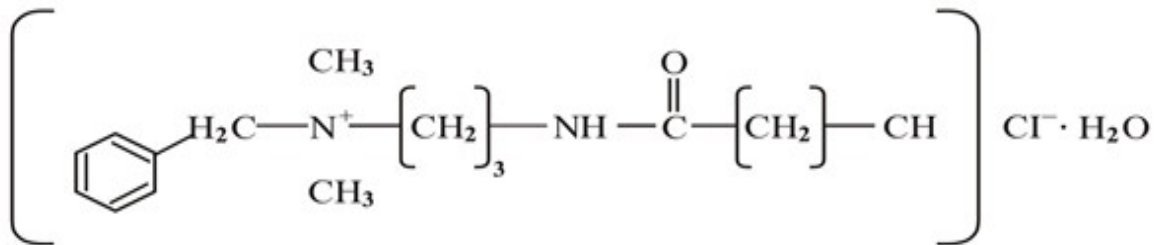


Рис. 2.2. Мірамістин (Myramistinum)

Для вивчення мірамістину використовували його лікарську форму 0,1% спиртовий розчин мірамідезу, виготовлений КОДКП «Фармацевтична фабрика», м. Київ для ЗАТ «Інфамед-Україна». Реєстраційний № UA/0237/01/01. Водний розчин мірамістину (МР) являє прозору, безбарвну рідину, без запаху. Протимікробна дія МР зменшується в умовах зберігання при звичайних умовах. МР проявляє виражену антимікробну активність на стафілококи, стрептококи, гонококи, менінгококи, етеробактерії, анаеробні

резистентні штами збудників нозокоміальних інфекцій. МР проявляє згубну дію на вірус імунодефіциту, герпесу людини. Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, патогенні дерматофіти (тріхофітон, мікросорум, епідермофітон) зберігають виражену чутливість до МР, який підвищує чутливість антибіотикорезистентних бактерій до антибіотиків. МР чинить вплив на цитоплазматичну мембрану бактерій, викликає її руйнування. Препарат застосовують для лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань.

Хлоргексидин (Chlorxidinum) – 1,6-Ді (пара-хлорфенілбігуанідогексан (рис. 2.4). Емпірична формула препарату: $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$. Молекулярна маса – 505,446. Хлоргексидин відноситься до класу гуанідинів. Синоніми хлоргексидину: 1,1-гексаметиленбіс (5-(4-хлорфеніл)-бігуанід) (рис. 2.3).

В групі сполук гуанідина хлоргексидин належить до катіонних бігуанідів. Він є сильною основою, і фактично не розчинний у воді. З кислотами утворює солі, розчинність яких в воді залежить від радикалів. На практиці використовують переважно хлоргексидину біглюконат, який отримують при реакції хлоргексидину з глюконовою кислотою.

Має хімічну формулу:

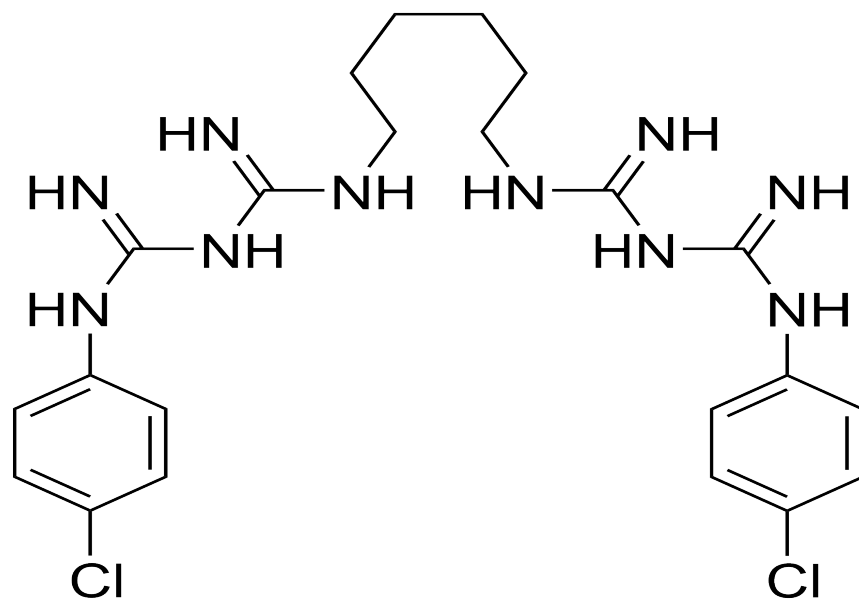


Рис. 2.3. Хлоргексидину біглюконат (Chlorxidinum)

Хлоргексидину біглюконат не може бути виділений у вигляді чистої твердої речовини, тому направляється в торгову мережу у вигляді 20 %, 5 %, 4 %, 0,05 % розчинів; 1 % емульсії; 1 % крему. Для дослідження використовували 0,05 % розчин ХГ, виготовлений КП «Луганська обласна «Фармація», м. Луганськ. Реєстраційне посвідчення UA/8946/01/01.

2.2. Методика масспектрометричного дослідження декаметоксину

Антимікробні препарати одночасно модифікують і визначають кількісно різними методами, котрі характеризуються певною чутливістю. Чутливість методики масспектрометричної ідентифікації та вивчення кількості лікарського протимікробного препарату ДКМ дає найкращі результати в порівнянні з газовою хроматографією та іншими способами [рис. 2.1].

Метод масспектрометрії забезпечує важливою інформацією про молекулярну структуру різних лікарських форм, які містять субстанцію ДКМ [188]. Нами проведено масспектрометричне дослідження ДКМ, його деяких лікарських форм з використанням часопротітного масспектрометра МСБХ-01 («Selemi») з іонізацією зразка осколками ділення каліфорнію (252) за методикою плазмо-десорбційної масспектрометрії (ПДМС) по Р. Макфарлейну. Зразки ДКМ, його лікарських форм наносили на позолочений пробонесучий диск і висушували на повітрі. Одночасно наносили 10-12 проб, що забезпечувало ідентичність зняття аспектів. Вибиті із проби іони прискорюються в електричному полі і розділяються по місцях під час дрейфу у вакуумній камері до «стопового детектору».

Результати обробляли при допомозі комп'ютера, застосовуючи спеціальну програму. Роздільна здатність приладу по масах – 1000. Діапазон дослідження мас знаходився в межах від 1 до 20000 дальтон. Поріг

чутливості по бичачому інсуліну 1 pmol; прискорюючі напруги до 30 kV; відносна похибка вимірювань мас – в діапазоні 1-6 тисяч даль тон ($p < 0,01\%$).

До переваг методу ПДМС перш за все, необхідно віднести його «м'якість». Це означає, що його застосування в значно меншій мірі руйнує молекули речовин в порівнянні з іонізаційним «електронним ударом», що дозволяє досліджувати високомолекулярні органічні сполуки, такі як декаметоксин; поліпептиди, проінмулін людини (9388 D), рибонуклазу (10560 D) тощо.

2.3. Характеристика біологічних властивостей мікроорганізмів

Вчені визначили провідну роль в етіології запальних інфекцій грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, серед яких, зокрема, стафілококи, кишкові палички та *C. albicans*. На основі загальноприйнятих мікробіологічних методик ізолювали та ідентифікували мікроорганізми з слизової оболонки порожнини рота.

Відомості про мікроорганізми наведено в табл. 2.1, 2.2. Забір матеріалу, його транспортування проводили відповідно до вимог до забору та доставки матеріалу для бактеріологічних досліджень. Мікробіологічна діагностика включала мікроскопічний, культуральний, біохімічний методи дослідження.

Приготування поживних середовищ здійснювались відповідно до ГОСТУ 10.444. 1 – 84 (СТСЭВ 3833 – 82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також за інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000.

Таблиця 2.1

Перелік мікроорганізмів, задіяних в дослідженнях

Мікроорганізми	Кількість штамів	Адреса зберігання мікроорганізмів
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	Музей живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	1	-//-
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1	-//-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	-//-
<i>Bac. subtilis</i> ATCC 6633	1	-//-
<i>Candida albicans</i> CCM 885	1	-//-
<i>Candida utilis</i> ЛІА-01	1	-//-
<i>Staphylococcus aureus</i> spp	50	виділено з організму хворих
<i>Staphylococcus epidermidis</i> spp	26	-//-
<i>Streptococcus</i> spp	85	-//-
<i>Esherichia coli</i> spp	38	-//-
<i>Proteus vulgaris</i> spp	8	-//-
<i>Candida albicans</i> spp	92	-//-
Всього	306	100 %

Мікроскопічний метод полягав у виготовленні препаратів (нативні, пофарбовані простими або складними методами). Метод дозволяв встановити морфологічні особливості мікроорганізмів (форма, розміри, наявність спор, джгутиків, капсули, розташування та тинкторіальні властивості), чистоту виділеної культури,. Культуральний метод полягав у посіві вилученого від хворих матеріалу на штучні поживні середовища для виділення та подальшої ідентифікації чистої культури збудників. Для

забезпечення метаболізму виділених культур, поживні середовища відповідали сучасним вимогам.

Ідентифікацію мікроорганізмів за ферментативними властивостями проводили за допомогою Enterotest 1 та Enterotest 2 PLIVA – Lachema a. s., Чехія; НИЦФ).

Таблиця 2.2

Культуральні властивості тест-штамів мікроорганізмів на поживних середовищах

Культивування на щільному середовищі		Культивування на рідкому середовищі	
Умови вирощування	Опис колоній	Умови вирощування	Характер росту
1	2	3	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923			
МПА + 1% глюкози, рН 7,2-7,4; 37°C, 18-24 год	Гладкі, блискучі, з рівними краями, золотистий пігмент. D1-2 мм	МПБ, рН 7,2-7,4; 37°C, 18-24 год	Рівномірна каламутність бульйону
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922			
МПА + 1% глюкози, рН 7,2-7,3; 37°C, 18-24 год	Опалово-мутні плоскі, опуклі колонії, блискуча поверхня. D1-3 мм	МПБ + 1% глюкози, рН 7,2-7,4; 37°C, 18-24 год	Рівномірна каламутність, невеликий осад
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853			
МПА + 1% глюкози, рН 7,2-7,4; 37°C, 18-24 год	Округлі, напівпрозорі з рівним краєм, з синьо-зеленим пігментом. D0,5-2 мм	МПБ + 1% глюкози, рН 7,2-7,4; 35-37°C, 18-24 год	Помітна каламутність, сіра плівка, тягучий осад

продовження табл. 2.2.

1	2	3	4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633			
МПА + 1% глюкози, рН 7,3-7,5; 37°C, 18-24 год	МПА + 1% глюкози, рН 7,3-7,5; 37°C, 18-24 год	МПА + 1% глюкози, рН 7,3-7,5; 37°C, 18-24 год	МПА + 1% глюкози, рН 7,3-7,5; 37°C, 18-24 год
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212			
МПА + 5% крові, рН 7,4-7,6; 37°C, 24-48 год	Округлі колонії, випуклі, краї рівні, білий, лимонний пігмент, гемоліз	МПБ + 10% сироватки, рН 7,4-7,6; 37°C, 18-24 год	Дифузний ріст, інтенсивне помут-ніння, гомогенний осад
<i>Candida utilis</i> ЛИА-01			
Середовище Сабуро +1% глюкози, рН 5,6-6,0; 30°C, 48 год	Круглі, білі, кремові колонії, матова поверхня, рівні краї. D1-3 мм	МПБ + 1% глюкози, рН 7,2-7,4; 30°C, 18-20 год	Рівномірна каламутність, плівка, потім пухкий осад

Ідентифікація стафілококів була проведена за загальноприйнятими методами. Результати ідентифікації стафілококів ілюструє табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Біохімічні властивості штамів *Staphylococcus spp.*

Ідентифікаційні ознаки	<i>S. aureus</i> (n 50), %	<i>S. epidermidis</i> (n 26)
Фосфатаза	+	+
Трегалоза	+	-
Маніт (анаеробно)	+	-
Ксилоза	-	-
Галактоза	+	+
Сахароза	+	+
Целюбіоза	-	-
Лактоза	+	±
Лецитовітелаза	± (60)	-
ДНК-азна активність	± (51)	-
Утворення гемолізинів	± (40)	-
Плазмокоагулаза	± (62)	-

Штами стафілококу мали типову морфологію. В мазках, забарвлених аніліновими фарбами, нагадували виноградне гроно. За методом Грама забарвлювались позитивно. На рідкому поживному середовищі (МПБ) викликали помутніння та утворення осаду через 24 години. На МПА утворювали гладкі непрозорі круглі колонії в діаметром 2-3 мм.

Як видно з табл. 2.3. золотистий стафілокок гідролізував лактозу, сахарозу, галактозу, маніт, трегалозу, утворював фосфатазу. Епідермальний стафілокок утворював фосфатазу, гідролізував галактозу та сахарозу. Ферментацію лактози спостерігали варіабельно. Диференціацію стафілококів в межах родини визначали на основі їх здатності коагулювати плазму кролика, утворювати ДНК-азу, гемолізину, лецитовітелазу.

2.4. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антимікробних препаратів

Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антисептичних препаратів проводили за методом послідовних розведень в рідкому поживному середовищі; поживному агарі; метод дифузії в агар. Метод дифузії в агар (метод паперових дисків) простий, тому його широко використовують в практиці мікробіологічних лабораторій (Методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України 2004).

Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків мало наступні етапи. На поверхню твердого поживного середовища в чашках Петрі, засіяного дослідними мікробами, клали диски, просякнуті антибіотиками. Диски діаметром 6 мм готували з спеціального сорту картону. Вміст антибіотика в диску відповідав стандарту Всесвітньої організації охорони здоров'я. Необхідною умовою методу є максимальна стандартизація умов дослідження для одержання достовірних результатів. Розплавлене агаризоване середовище розлили по 20 мл в стерильні чашки Петрі, які розкладали на горизонтальній поверхні. Перед посівом мікробів поверхню загустілого середовища підсушували 30 хв. при кімнатній температурі з напіввідкритими кришками.

В залежності від виду мікроорганізмів для них вибирали поживне середовище, оскільки його склад суттєво впливав на результати дослідження. Вивчення чутливості до антибіотиків проводили з чистими культурами мікроорганізмів. Щільність суспензії мікроорганізмів відповідала стандарту мутності № 10. Завис в кількості 1 мл наливали на поверхню поживного середовища і рівномірно розділяли покачуванням чашки. Надлишок рідини видаляли піпеткою. Потім чашки підсушували при кімнатній температурі 30 хв.

Для контролю точності і стандартності в кожному досліді використовували тест-культури з відомою чутливістю до антибіотиків.

Культури належали до Американської колекції типових культур: *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 *B. subtilis* ATCC 6633, *Bac. cereus* ATCC 669, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. При визначенні чутливості, виділених штамів збудників, проводили контрольний аналіз з вимірюванням зон затримки росту культур в контролі, які утворювались навколо дисків з антибіотиками в даних умовах досліду. Одержані величини діаметрів зон затримки росту порівнювали з доступними середніми величинами для кожного антибіотика. Якщо діаметри зон затримки росту в контролі лежали в установлених для препарату межах, результати вважали вірогідними.

Диски накладали з допомогою пінцета на поверхню інфікованого поживного середовища на однаковій відстані один від одного приблизно на відстані 2 см від краю чашки. На одну чашку клали по 6 дисків. Після накладання дисків чашки підсушували при кімнатній температурі 30 хв. Потім чашки інкубували в термостаті протягом 18 год. при 37°C в перевернутому до верху дном положенні. Облік результатів проводили з допомогою лінійки, вимірюючи діаметри зон затримки росту мікробів навколо дисків, включаючи діаметр самих дисків. Відсутність зони затримки росту до 10 мм вказувала, що дослідний штам малочутливий до антибіотика. В залежності від величини зони затримки росту мікроби поділяли на чутливі (15-25 мм), помірночутливі (12-20 мм), стійкі (8-11 мм) штамми.

Для оцінки кількості антимікробного препарату, який проявляє протимікробну дію, найчастіше застосовують метод серійних розведень в рідких поживних середовищах [183,184]. Звичайно, готували ряд 8-10 пробірок для двохкратних послідовних розведень антимікробного препарату. Для цього середовище розливали по 2 мл в пробірки. В першу пробірку додавали 2 мл розчину антимікробного препарату певної концентрації, його перемішували, після цього переносили 2 мл в наступну пробірку, продовжуючи розведення до останньої пробірки, з якої 2 мл суміші видаляли. В тому поживному середовищі, яке використовували для розведення

антимікробного препарату, готували завись добової культури дослідного штаму мікроба. Мікробну завись вносили в кожную пробірку. Оптимальними вважали такі кінцеві концентрації в 1 мл поживного середовища, а саме: стафілококи (10^7 КУО), ентеробактерії (10^7 КУО), бацили (10^7 КУО), *Candida* та інші гриби (10^5 КУО).

Для кожного розведення використовували наступні контролю: 2 пробірки з 2 мл використаного середовища в кожній – контроль середовища; 2 пробірки, які місять середовище з розчинником, що використовували для виготовлення головного розчину дослідного препарату в кожній – контроль розчинника; 2 пробірки по 2 мл використаного середовища – для контролю росту тест-мікроорганізму. Після цього в кожную пробірку, в тому числі і контроль мікроорганізму, вносили по 0,2 мл мікробної зависі тест-мікроорганізму з відповідною кількістю КУО.

Потім посіви поміщали в термостат. Тривалість і умови інкубації визначили відповідно з властивостями тест-штамів. Як правильно, вирощували мікроби при $+ 37^{\circ}\text{C}$ протягом 18-24 годин. Результати дослідів визначили візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках. Концентрацію препарату в останній пробірці з прозорим середовищем (відсутність видимого неозброєним оком росту мікроорганізмів) приймали за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). В контролях росту тест-штамів і розчинника спостерігали наявність росту мікроорганізмів. Контроль середовища залишався прозорим (стерильно).

Мінімальну кількість препарату, яка викликала загибель мікроорганізмів через 18-24 години називали мінімальною бактерицидною концентрацією (МБцК). Для визначення МБцК з 2-3 останніх пробірок з прозорим поживним середовищем проводили висіви по 0,1 мл вмісту кожної пробірки на чашки з твердим живильним середовищем. Посіви виконували по 0,1 мл вмісту кожної в пробірці МПБ. Витримували посіви в термостаті 18-24 години при температурі 37°C . Потім визначали мінімальну

концентрацію препарату, висів з якої не дав росту на поживному середовищі. Ця кількість препарату відповідала його мінімальній бактерицидній дозі.

2.5. Методика вивчення протимікробної активності антисептиків в несприятливих умовах дослідів

На показники специфічної активності протимікробних препаратів можуть впливати посівна доза тест-мікроорганізмів, хімічний і фізичний стан живильного середовища, концентрація катіонів, білки сироватки крові; температура, вологість, тиск різних газів, тому нами виконано дослідження впливу деяких з цих чинників, щоб оцінити антисептичні препарати.

Відомо, що несприятливі хімічні, фізичні, біологічні фактори впливають на протимікробну дію антибіотиків, антисептиків. Відомо, що такий вплив мали іони кальцію, магнію, міді, цинку, які ослабляли антимікробну активність аміноглікозодів, тетрациклінів та ін.

Протимікробну дію ДС[®], ГС[®], МР, ПС[®], ХГ по відношенню до мікроорганізмів вивчали на МПБ з рН 6.0; 7.2; 8.0. Вплив величини посівної дози мікроорганізмів на антимікробну активність досліджуваних антисептичних препаратів визначили в присутності 10^3 ; 10^6 ; 10^9 КУО/мл поживного середовища. Антимікробну активність цих препаратів вивчали на поживних середовищах з 5 %, 10 % сироватки крові.

Вивчення впливу несприятливих факторів на протимікробну дію антисептиків дозволять виявити можливі коливання в залежності від складу поживного середовища, рН, кількості КУО в мл, експозиції дії антимікробного препарату. Наприклад, на простих синтетичних середовищах специфічна активність може бути вищою, ніж на середовищах, які мають білки тваринного походження (м'ясні екстракти, лізати, сироватки, кров та ін.).

2.6. Методика формування стійкості до антимікробних препаратів у мікроорганізмів

Під стійкістю мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів розуміють їх здатність рости, розмножуватись в присутності концентрацій лікувальних доз, лікарських засобів.

Основні наступні типи стійкості розрізняють у мікроорганізмів:

природна стійкість, яка визначається властивостями мікроорганізму;

набута стійкість (первинна, вторинна);

екстрахромосомна лікарська стійкість мікроорганізмів, яка по спадковості передається від однієї особини до другої. Екстрахромосомні ДНК-вмісні елементи називають плазмідами (епісомами). Плазміди, які відповідають за перенос стійкості, називають R-факторами.

R-фактор складається з двох частин: одиниці переносу (RTF) і детермінант резистентності до різних антимікробних препаратів, які можуть знаходитись в бактеріальній клітині незалежно. R-фактор має циркулярну будову і складається з ДНК, яка відрізняється по фізико-хімічній характеристиці від ДНК бактеріальної хромосоми.

Термін «набута стійкість» застосовують в тих випадках, коли серед чутливої до даного антимікробного препарату популяції мікроорганізмів виявляють стійкі варіанти клітин. Первинну, вторинну стійкість до антимікробних засобів обумовлюють мутації. Первинну стійкість як результат мутації виявляють у окремих клітин бактеріальної культури до початку лікування антимікробними препаратами. Вторинна стійкість, як правило, розвивається і може наростати при контакті з антибактеріальним препаратом. Стійкі до антибіотиків, антисептиків варіанти (мутанти) зустрічають в мікробній популяції з частотою від $1:10^6$ до $1:10^{13}$ клітин.

Мутації не є направленими і не зв'язані з впливом антибіотиків, антисептиків, які відіграють лише роль селективних агентів. Значення стійких варіантів для клінічної медицини витікає з природи набутої стійкості:

селективна дія антибіотиків, антисептиків приводить до елімінації чутливих особин популяції, переважного виживання і поширення стійких клітин серед збудників інфекційних захворювань. В залежності від швидкості виявлення стійких мутантів при дії антибіотиків набуто стійкість поділяють на наступні типи:

- стійкість, що розвивається по стрептоміциновому типу – шляхом «одноступеневої мутації»; виявлення мутантів з високою стійкістю відбувається швидко, після одного-двох контактів з антибіотиком. Ступінь стійкості при цьому, як правило, не залежить від використаної для обробки бактеріальних клітин концентрації препарату. Такий тип розвитку стійкості є характерний для стрептоміцину та деяких інших антибіотиків;

- стійкість по пеніциліновому типу розвивається поступово, шляхом «багатоступневих мутацій». Селекція стійких варіантів в популяції штаму проходить повільно, ступенеподібно. Часто, для виявлення помітних змін рівня стійкості до антибіотика, антисептика в пробірках потрібні багаточисельні слідувачі один за другим пасажі на поживних середовищах, які містять наростаючі концентрації антимікробного препарату.

Особливості розвитку стійкості до різних груп антимікробних препаратів мають практичне значення для вибору препаратів, схем лікування, визначення показань до поєднаного застосування антимікробних препаратів. Різною швидкістю стійких варіантів збудників в процесі лікування пояснюють відсутність позитивного ефекту антибіотикотерапії, антисептикотерапії. Формування стійкості у *S. aureus* досліджували на МПБ. Після кожних 5 пасажів з антисептиками у *S. aureus* визначали морфологію, культуральні, тінкторіальні властивості, чутливість до протимікробних засобів. Попередньо створювали умови, за яких покращувалась ефективність формування стійких варіантів мікроорганізмів (склад поживних середовищ, мікробне навантаження, концентрація антисептиків). Тест культури мікроорганізмів одержували з однієї клітини, яка утворювала колонію на

поживному середовищі. Тестові культури стафілококу мали типові біологічні ознаки.

2.7. Клініко-лабораторна характеристика хворих

Пацієнти з діагнозом ХГКГ при опитуванні лікарем відмічали епізодичну кровоточивість ясен при чищенні зубів, прийомі твердої їжі, неприємний запах з рота. Такі скарги, як неприємне відчуття і свербіж в яснах, спотворення смакових відчуттів, забарвлення слини в рожевий колір іноді зустрічали у пацієнтів з другим ступенем ХГКГ. Частина пацієнтів з першим ступенем захворювання не пред'являли скарг. ХГКГ діагностували при огляді, порожнини рота. Всього в роботі наведено дані про 92 хворих ХГКГ. Стан пацієнтів був задовільний, скарг на порушення самопочуття не було. Аналіз крові показав, що в крові не виявлено змін. Супутні захворювання не реєстрували в пацієнтів з ХГКГ. Рентгенологічне обстеження не показало в 88,04 % пацієнтів патологічних змін в кістковій тканині альвеолярних відростків, але спостерігали остеопороз міжкоміркових перетинок, незначне розширення ясневої щілини в ділянках верхівок. На себе звертав увагу стан гігієни порожнини рота. У 82,7% пацієнтів гігієнічний догляд за порожниною рота був незадовільним. Причиною виникнення запалення маргінальних ясен служили тверді зубні відкладення, дефекти лікування зубів.

Об'єктивне обстеження пацієнтів з ХГКГ показало у хворих набряк і гіперемію ясенного краю, міжзубних сосочків. Перший ступінь ХГКГ супроводжувало ураження ясенних сосочків та ясенного краю, які були помірно гіперемовані, ціанотичні, з набряком. Тургор тканин збережений. Верхівки сосочків були зглаженими, кровоточивість здебільшого появлялася в випадках механічного подразнення (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Клінічна картина зубів хворого Д. 17 років. Діагноз ХГКГ першого ступеню важкості

Другий ступінь ураження ясен ХГКГ характеризувала дифузна гіперемія з різко вираженим ціанозом ясенного краю, ясенних сосочків, іноді слизової оболонки коміркових ясен. Відмічали виражений набряк міжзубних ясенних сосочків, зглаженність контурів, зміну рельєфу ясенного краю. Ясенні сосочки були пухкими, пастозними. В частини пацієнтів спостерігали тенденцію до стовщення краю ясен. Проба Шіллера – Писарева була позитивною у всіх хворих на ХГКГ. Амідопіринова проба на кровоточивість показала наявність крові в ясенній боріздці у всіх хворих.

В випадках ХГП пацієнти (89 хворих) найчастіше скаржились на відчуття свербіння, оніміння і кровоточивості ясен. Хворі відмічали підвищену чутливість зубів до хімічних, термічних подразників, наявність зубних відкладень. Хворих іноді турбувала ексудація з ясневих кишень, рухливість зубів. Частина пацієнтів відмічала неприємний запах з порожнини рота (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Клінічна картина зубів хворої Ю. 34 роки. Діагноз ХГП другого ступеня важкості

Наявність патологічного процесу в пародонті хворих ХГП підтверджували відповідні проби та індекси. У всіх хворих основної і контрольної груп реєстрували позитивні проби Шіллера-Писарева; амідопіринову пробу на кровоточивість незалежно від важкості перебігу захворювання. Бензидиновою пробою на визначення ексудації в пародонтальних кишнях встановлено наступне. В основній групі у пацієнтів з першим ступенем важкості ХГП вищезгадувана проба була негативна у $60,87 \pm 7,4\%$ випадків; у пацієнтів ХГП з другим ступенем – у $36,36 \pm 6,4\%$ відповідно. В контрольній групі ці показники були відповідно $45,45 \pm 5,1\%$ та $31,82 \pm 3,8\%$ ($p > 0,05$).

В значної частини хворих страждав догляд за порожниною рота, що підтверджували індексом Федорова-Володкіної. При першому ступені захворювання ГІ складав $2,24 \pm 0,12$ в основній і $2,48 \pm 0,14$ в контрольній групах ($p > 0,1$). Збільшення цифрового значення індексу відмічали з прогресуванням захворювання. Так, при другому ступені тяжкості ХГП ГІ складав $2,71 \pm 0,14$ у осіб основної; $3,10 \pm 0,12$ – для контрольної групи ($p > 0,05$). Величина індексу в обох групах до лікування при пародонтиті

першого ступеню в основній і контрольній групах була відповідно $2,97 \pm 0,27$ та $2,91 \pm 0,28$ ($p > 0,1$). Розрахунки індексу у пацієнтів з другим ступенем ХГП мали наступні значення: $3,81 \pm 0,37$ – основна група; $3,83 \pm 0,34$ – контрольна група ($p > 0,1$).



Рис. 2.6. Панорамна рентгенограма зубів хворої Г. 29 р. ХГП першого ступеню важкості

Глибина ясневих кишень у обстежених хворих в залежності від ступеню пародонтиту була від 3 до 6 мм (рис. 2.6). Рентгенологічне обстеження хворих дозволило виявити наступні зміни. При початковому ступені захворювання відмічали деструкцію кортикального шару в ділянках верхівок міжкоміркових перегородок, поява вогнищ остеопорозу, зміна петлистості кісткових балочок, тенденцію до великопетлистого малюнку, розширення періодонтальної щілини біля верхівок міжкоміркових перегородок. При пародонтиті першого ступеня визначали зменшення висоти міжзубної перегородки на $1/3$ довжини кореню; остеопороз губчатої кістки. В пацієнтів з другим ступенем важкості висота міжзубних перегородок зменшувалась до $1/2$ довжини кореню. При цьому переважав вертикальний тип резорбції з ділянками остеопорозу.

Вертикальний і горизонтальний типи резорбції міжзубних альвеолярних перетинок на $1/3$. У деяких пацієнтів визначали рухливість зубів I – II ступенів. Дані обстеження хворих хронічними запальними

захворюваннями пародонту дозволяють зробити висновок, що клінічні прояви гінгівіту і пародонтиту характеризують наявність морфологічних ознак запалення ясен, їх деформація; зубні відкладення. У хворих з ХГКГ переважали м'які зубні відкладення. У хворих ХГП мали місце м'які та тверді відкладення. Підвищену чутливість зубів до термічних і хімічних подразників зустрічали у хворих ХГП. Важливою діагностичною ознакою ХГП є наявність ясневих кишени, на рентгенограмі видно зменшення міжзубних перегородок; деструкція кісткової речовини щелепних кісток.

2.8. Методика математико-статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження виконували згідно з загальноприйнятими методами. В пакеті «Microsoft Excel» створювали базу даних; в стандартному пакеті прикладних програм для методико-біологічних досліджень «STATISTICA 6,0» провели статистичну обробку числових результатів. Застосовували метод варіаційного аналізу з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності відмінностей (p). Результати вважали достовірними, якщо значення $p < 0,05$; при значеннях $p < 0,01$ – високодостовірними.

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ З ЯСНЕВИХ КИШЕНЬ ПАЦІЄНТІВ І ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Мікроорганізми порожнини рота складаються з умовно-патогенних видів, які проникають в порожнину рота, насамперед, з оточуючого середовища. В ротовій порожнині мікроорганізми розкладають вуглеводи, викликаючи закислення рН, що призводить до декальцинації емалі зубів, утворюють із сахарози полісахариди. В полісахаридів утворюється декстран, сприяючи формуванню зубних бляшок, леван, які розкладають до кислот.

3.1. Кількісна, якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень пацієнтів

Значна кількість мікроорганізмів в порожнині рота припадає на *Corinebacterium*, *Lactobacillus*. Корінебактерії в великій кількості виділяють у здорових осіб. Наявність лактобацил залежить від стану порожнини рота. До складу мікробних асоціацій входять *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. salivarius* та ін. Лактобактерії сприяють розвитку каріозного процесу, утворюючи молочну кислоту. Грамнегативні анаеробні бактерії представлені бактероїдами, фузобактеріями і лептотріхіями.

У 60-70 % осіб виявляють *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*. При ураженнях дихального тракту на фоні тривалого прийому антибіотиків суттєво зростає частота знаходження грибів. Гриби роду *Candida* є представниками мікрофлори ротової порожнини. Як правило, кількість цих мікроорганізмів не перевищує 1×10^8 КУО/мл. Однак, при різних патологіях в ротовій порожнині кількість грибів *Candida* перевищує її на 2-3 порядки.

Кількісну та якісну характеристику мікроорганізмів, які населяють ясеневі кишені здорових, хворих ХГКГ, ХГП представляємо нижче в даному розділі.

Таблиця 3.1

Кількісна, якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з ясеневих кишень здорових людей, хворих ХГКГ

Мікроорганізми	Вміст ясеневих кишень					
	здорові (n=92) 100 %		перший ступінь важкості ХГКГ n=46 50 %		другий ступінь важкості ХГКГ n=46 50 %	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>S. aureus</i> spp.	-	-	36	28,8	40	17,56
<i>S. epidermidis</i> spp.	14	12,96	16	12,8	6	2,59
<i>S. sangnes</i>	20	18,50	14	11,2	9	3,88
<i>S. salivarius</i> spp.	20	17,62	5	4	10	4,26
<i>S. mutans</i>	14	13,89	10	8	5	2,16
<i>S. pyogenes</i> spp.	14	12,96	16	11,76	40	15,15
<i>S. mitis</i> spp.	9	8,33	4	3,2	10	4,26
<i>E. coli</i> spp.	3	2,78	12	1,6	61	15,40
<i>Klebsiella pneumonia</i> spp.	4	3,70	5	4	24	10,33
<i>Proteus vulgaris</i> spp.	2	1,85	6	4,8	16	6,9
<i>Enterobacter</i> spp.	5	4,63	4	3,2	8	3,45
<i>Acinetobacterium</i> spp.	1	0,93	-	-	4	1,72
<i>Pseudomonas aeroginosa</i> spp.	2	1,85	2	1,6	10	4,31
<i>C. albicans</i>	-	-	26	12,8	76	19,73
Всього	108	100	156	100	319	100

Як видно з даних табл. 3.1 з ясеневих кишень 92 здорових людей виділено 108 штамів мікроорганізмів, серед яких переважали стрептококи і стафілококи. В пацієнтів ХГКГ з першим та другим ступенем важкості було ізолювано 475 штамів мікроорганізмів, які часто виділяли в асоціаціях. Умовнопатогенних коків в двох групах пацієнтів виявили 324 штами з 479. Значне збільшення кількості грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. В групі здорових людей в ясеневих кишнях не виявили *C. albicans*, *S. aureus*. У пацієнтів з ХГКГ в ясеневих кишнях виявили стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, ешерихії, клебсієли, протей, акінетобактерії, псевдомонади, *C. albicans*. Можна вважати доведеним, що збільшення видів умовнопатогенних мікроорганізмів в ясеневих кишнях хворих ХГКГ вказує про наростання інтенсивності запалення. Для підтвердження постійної участі мікроорганізмів в запальному процесі було цікаво визначити кількість умовнопатогенних мікроорганізмів у вмісті ясеневих кишень хворих ХГКГ.

Таблиця 3. 2

Кількісна характеристика мікроорганізмів, ізолюваних з ясеневих кишень здорових та хворих ХГКГ

Контингент досліджених	Кількість досліджених		Середня кількість мікроорганізмів в грамі вмісту кишень (КУО)					
			$1 \cdot 10^{10} - 1 \cdot 10^{11}$		$1 \cdot 10^{11} - 1 \cdot 10^{12}$		$1 \cdot 10^{12} - 1 \cdot 10^{13}$	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Здорові	92	50	89	48,40	3	1,63	-	-
Пацієнти з першим ступенем важкості	46	25	2	1,63	41	22,28	3	1,63
Пацієнти з другим ступенем важкості	46	25	-	-	7	3,80	39	21,20
Всього	184	100	91	49,46	51	27,70	42	22,83

Кількісна характеристика мікроорганізмів, отриманих при дослідженні вмісту здорових та уражених ясен у хворих ХГКГ першого та другого ступеню важкості представлена в табл. 3.2.

Як видно з даних табл. 3.2, кількість мікроорганізмів в ясеневих кишнях у здорових людей знаходилась в межах $1 \cdot 10^{10}$ - $1 \cdot 10^{11}$ КУО/мл. У хворих з першим ступенем важкості з діагнозом ХГКГ 22,28 % : 10^{11} - 10^{12} КУО/мл. З другим ступенем важкості ХГКГ – 27,20 % : $1 \cdot 10^{12}$ - 10^{13} КУО/мл. Таким чином, в умовах вираженого запального процесу, кількість мікроорганізмів в ясеневих кишнях збільшилась в декілька разів в порівнянні зі здоровими людьми. В таких умовах було важливо в'яснити кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* в ясеневих кишнях здорових людей і хворих, оскільки дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляли в мікрофлорі ротової порожнини. Так, в ясеневих кишнях здорової людини *S. albicans* були присутні в кількості $1 \cdot 10^1$ - $1 \cdot 10^3$ КУО/мл.

Результати визначення кількості *S. albicans* у здорових та хворих з першим, другим ступенями важкості ХГКГ наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Кількісна характеристика грибів роду *Candida*, виділених з ясеневих кишень здорових та хворих ХГКГ з першим і другим ступенями важкості

Контингент досліджених	Кількість досліджених		Середня кількість мікроорганізмів в 1г (КУО/г)					
			$1 \cdot 10^1$ - $1 \cdot 10^3$		$1 \cdot 10^4$ - $1 \cdot 10^5$		$1 \cdot 10^5$ - $1 \cdot 10^7$	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Здорові	92	100	44	47,80	-	-	-	-
I ступінь важкості ХГКГ	46	50	-	-	42	45,65	4	4,35
II ступінь важкості ХГКГ	46	50	-	-	8	8,70	38	41,30

Як видно з даних табл. 3.3, в ясеневих кишнях здорових людей знаходилось $1,8 \cdot 10^3 \pm 0,4 \cdot 10^2$ КУО/мл дріжджоподібних грибів роду *Candida*. В пацієнтів з першим ступенем важкості ХГКГ - кількість $4,2 \cdot 10^4 \pm 0,7 \cdot 10^3$ КУО/мл. Другий ступінь важкості ХГКГ – $7,1 \cdot 10^6 \pm 0,8 \cdot 10^4$ КУО/мл *S. albicans*. Аналіз кількісних показників ясеневого вмісту, здорових людей свідчить про незначну кількість умовнопатогенних мікроорганізмів в яснах, в яких відсутні стафілококи, незначна кількість піогенних стрептококів та грибів роду *Candida* ($1 \cdot 10^3$ - $1 \cdot 10^4$ КУО/мл).

В пацієнтів з першим ступенем важкості ХГКГ кількість стафілококів збільшилася до 28, стрептококів (16), ентерококів (13), грибів роду *Candida* до 42 ($1 \cdot 10^4$ - $1 \cdot 10^5$ КУО/мл). У 4 пацієнтів кількість *Candida* дорівнювала $1 \cdot 10^5$ КУО/мл. Кількість мікроорганізмів, які знаходили в ясеневих кишнях хворих ХГКГ другого ступеня важкості, свідчить про присутність в них значної кількості патогенних стафілококів, кишкових паличок, клебсієл, грибів роду *Candida* у 38 ($1 \cdot 10^5$ - $1 \cdot 10^7$ КУО/мл).

Названі вище мікроорганізми перебували в асоціаціях в кількості від 2 до 7 клінічних видів. В ясеневій кишні, ясеневій рідині умовнопатогенні мікроорганізми здатні продукувати токсини, ферменти агресії, які накопичуються, просочують ясна, негативно впливаючи на пародонт.

Бактеріальні токсини легко проникають через епітелій ясеневі кишні і викликають патологічні зміни пародонту:

- посилення транссудації,
- секреція колагенази,
- секреція лізосомних кислих гідролаз макрофагів і агранулоцитів,
- продукція прозапальних цитокінів та інші.

Закономірно, що мікробні асоціації агресивно руйнують клітини слизової оболонки завдяки дії аміаку, індолу, скатолу, сірководню.

Таким чином, умовнопатогенні мікроорганізми, які населяють ясеневі кишні хворих ХГКГ, хронічним генералізованим пародонтитом, відіграють важливу роль у етіології інфекційно-запальних процесів. Результати

мікробіологічного дослідження дозволили визначити деякі властивості мікроорганізмів, локалізованих у ясневих кишнях хворих, показати їх патогенетичну роль в перебігу інфекційно-запальних захворювань. Можна вважати доведеним, що госпітальні штами мікроорганізмів є серйозною загрозою для здоров'я людей. В зв'язку з вказаними фактами необхідно розробляти нові підходи для ідентифікації збудників, визначення їх чутливості до нових антибіотиків, антисептиків. Необхідно на підставі сучасних даних вдосконалювати тактику антибіотикотерапії, антисептикотерапії в стоматології з одночасною розробкою та впровадженням в стоматологічну практику нових лікарських антисептичних препаратів.

3.2. Характеристика чутливості до антимікробних препаратів штамів мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень пацієнтів

Цілеспрямована антибіотикотерапія забезпечує ефективність лікування пацієнтів. Умовою проведення етіотропної терапії слугує виділення умовнопатогенних мікроорганізмів в ясневих кишнях пацієнтів з ХГКГ, ХГП, їх ідентифікація та визначення чутливості до антимікробних препаратів.

Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводили за класичною методикою, в основі якої лежить дифузія антибіотиків з паперового диску в поживне середовище з агаром. Відповідно до наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» виконували досліди з клінічними штамами мікроорганізмів. Незважаючи на появу на міжнародному ринку послуг автоматизованих комп'ютерних систем, розповсюдженим тестом визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів залишається диско-дифузійний метод. Кількість антибіотика в диску залишається стандартною та відповідає

рекомендаціям ВООЗ. Дозу антибіотика на один диск виражають в мкг/мл. Результати чутливості збудника до антибіотика, іншого антимікробного засобу виражають в розмірах діаметра зони затримки росту мікроорганізмів навколо диску. Умовно мікроорганізми поділяють на чутливі, помірно чутливі, стійкі.

Визначення чутливості до антибіотиків, фторхінолонів мікроорганізмів, ізольованих з ясневих кишень в чистих культурах, проводили за диско-дифузійним методом з використанням паперових дисків. В досліджах вивчали антибіотики, що належали до пеніцилінів (ампіцилін, оксацилін, ванкоміцин), аміноглікозидів (гентаміцин, стрептоміцин), макролідів (еритроміцин, олеандоміцин), лінкозамінів (лінкоміцин, кліндаміцин), цефалоспоринів (цефоперазон/сульбактам), фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гатіфлоксацин), поліміксин, тетрациклін, хлорамфенікол.

Відомо, що трансформація гострого процесу гінгівіту, пародонтиту в хронічну форму залежить від патогенних властивостей збудників, стану протиінфекційного імунітету організму хворого, а також, від ефективності етіотропної антибіотико-антисептикотерапії, яка має ключове значення для ерадикації збудників. Саме тому, наступним етапом мікробіологічного дослідження було визначення чутливості до антибіотиків, фторхінолонів, антисептиків мікрофлори, яку виділяли з ясневих кишень. Результати визначення чутливості стафілококів, стрептококів, ешерихій до антимікробних препаратів відображають рис. 3.1, 3.2, 3.3.



Рис. 3.1. Характеристика чутливості стафілококів до антимікробних препаратів

Як видно з наведених даних на рис. 3.1 значна частина штамів коагулазопозитивних стафілококів була чутливою до олеандоміцину, лінкоміцину, поліміксину, левофлоксацину, офлоксацину, гатіфлоксацину, ципрофлоксацину. Водночас, не виявлено резистентних варіантів стафілококу до фторхінолонів. Серед клінічних штамів стафілококів виявлено помірно резистентні штами до оксациліну, поліміксину, стрептоміцину, ванкоміцину, левоміцетину, лінкоміцину. Таким чином, антимікробними препаратами вибору в лікуванні хворих ХГКГ, ХГП залишається олеандоміцин, левофлоксацин, лінкоміцин, офлоксацин, гатіфлоксацин, ципрофлоксацин.

В наступних дослідках вивчали чутливість *Streptococcus* spp. до антимікробних препаратів. Результати вивчення чутливості стрептококів до антибактеріальних препаратів показано на рис. 3.2.

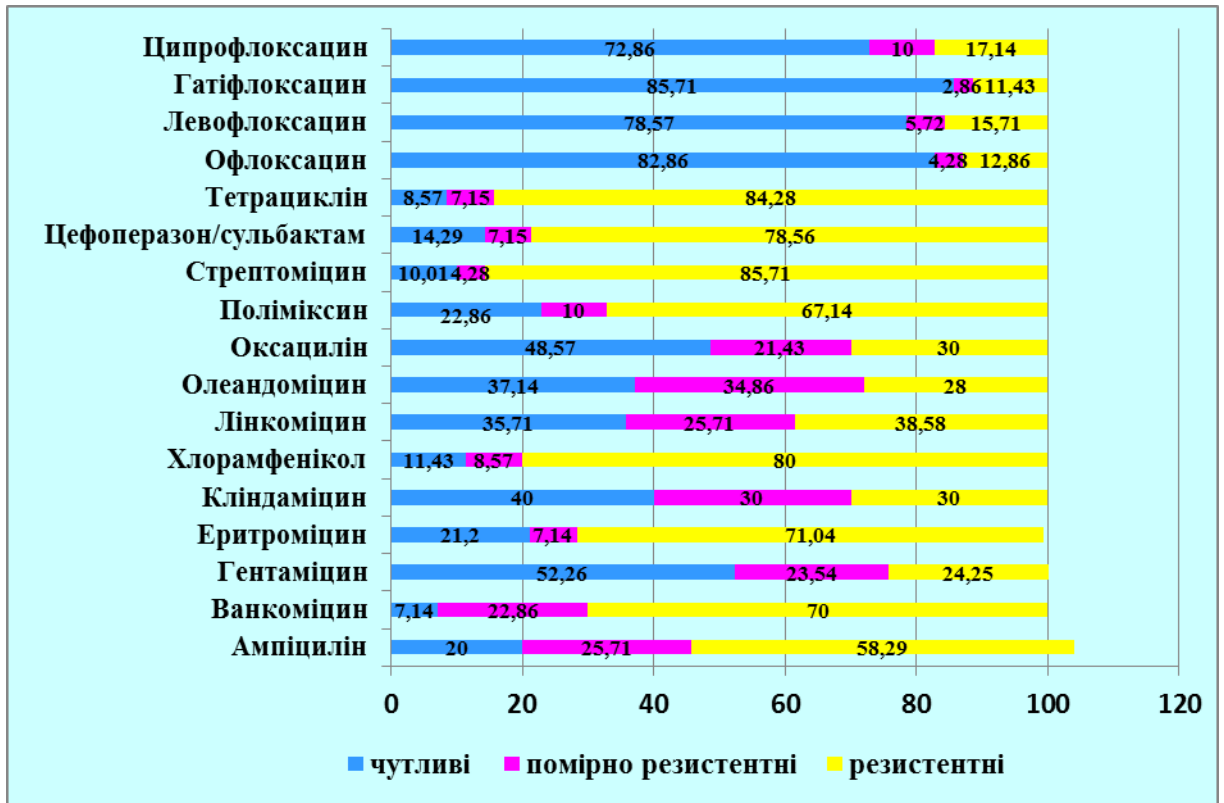


Рис. 3.2. Характеристика чутливості стрептококів до антимікробних препаратів

Як видно з даних рис. 3.2 резистентність штамів *Streptococcus* spp., часто виявляли до тетрацикліну (84,28 %), стрептоміцину (85,71 %), цефоперазону/сульбактаму (78,56 %), еритроміцину (71,04 %), ванкоміцину (70 %), поліміксину (67,14 %). На увагу заслуговують результати, що виявлено значну кількість чутливих клінічних штамів *Streptococcus* spp. до гатіфлоксацину (85,71 %), офлоксацину (82,86 %), левофлоксацину (78,57 %), ципрофлоксацину (72,86 %), гентаміцину (52,21 %), кліндаміцину (40 %), оксацикліну (48,57 %). Важливо зазначити, що помірну резистентність клінічні штами стрептококу виявили до ампіциліну (25,71 %), лінкоміцину (25,71 %), гентаміцину (23,54 %), ванкоміцину (22,86 %), оксицикліну (21,43 %).

Результати вивчення чутливості клінічних штамів ешерихій до антимікробних препаратів відображає рис. 3.3.

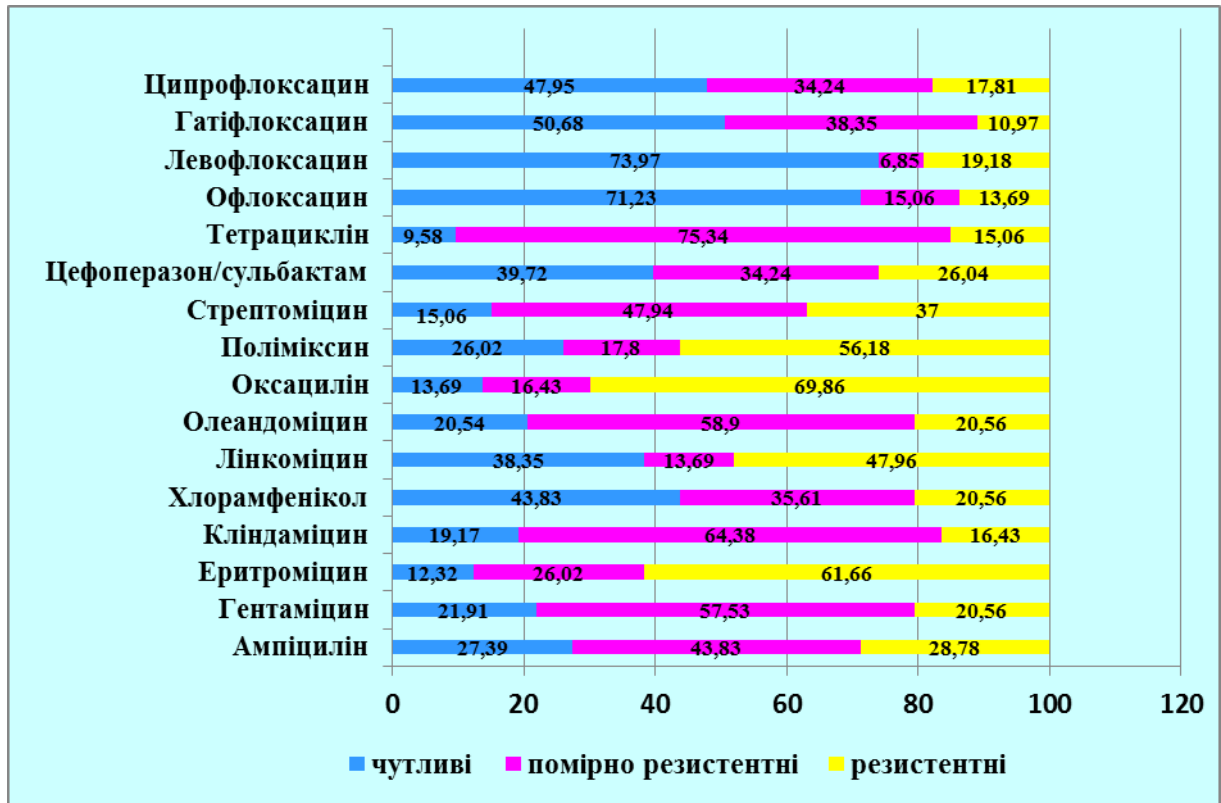


Рис. 3.3. Характеристика чутливості ешерихій до антимікробних препаратів

Як видно з рис. 3.3, переважна більшість ешерихій були чутливими, помірно чутливими до лінкоміцину (52,04%), хлорамфеніколу (79,44%), цефоперазону/сульбактаму (73,96%), офлоксацину (86,29%), левофлоксацину (80,82%), гатіфлоксацину (89,03%), ципрофлоксацину (82,19%). Встановлено, що більшість штамів ешерихій була резистентна до оксациліну (69,86 %), лінкоміцину (47,96 %), поліміксину (56,18 %), еритроміцину (61,66%).

Таким чином, стрептококи, стафілококи та ешерихії проявляють різну чутливість щодо антибактеріальних препаратів. Чутливість стафілококів та ешерихій залежить від природи антимікробного препарату.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* часто персистують на слизовій оболонці рота, перебуваючи у симбіотичному взаємозв'язку з іншими

автохтонними облигатними та факультативними мікроорганізмами, створюючи своєрідну екосистему. В умовах застосування антибіотиків формуються у пацієнтів порушення кількісного співвідношення автохтонних облигатних, факультативних мікроорганізмів, що призводило до значного збільшення кількості грибів роду *Candida*.

Нижче наводимо результати вивчення чутливості дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених з ясневих кишень хворих ХГКГ, ХГП до протигрибкових препаратів амфотерицину В, декасану[®], ністатину, клотримазолу, ітраконазолу та флюконазолу.

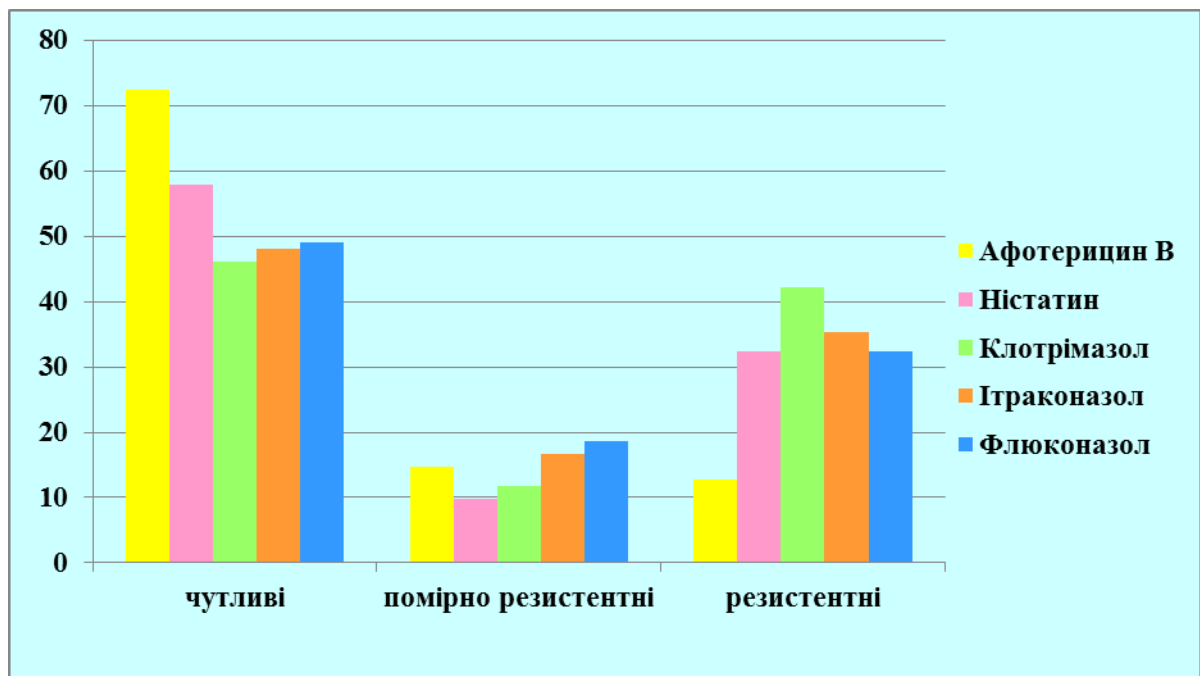


Рис. 3.4. Характеристика чутливості *C. albicans* до антимікробних препаратів (%)

Результати визначення чутливості 102 штамів *C. albicans* до антисептиків, антибіотиків наведено на рис. 3.4. Чутливість штамів дріжджоподібних грибів стосовно амфотерицину В, ністатину, клотримазолу, ітраконазолу, фтоконазолу визначали, використовуюючи стандартні паперові диски на твердому поживному середовищі Сабуро. Чутливість грибів до

декасану вивчали методом двократних серійних розведень препарату в рідкому поживному середовищі Сабуро.

Як видно з даних рис. 3.4, значний відсоток *C. albicans* зберігали чутливість до афотерицину В (72,54 %), ністатину (57,84 %). Доведено, що лише 48,03 % штамів *C. albicans* зберігали чутливість до ітраконазолу. Потрібно звернути увагу на те, що 32,36-42,24 % виділених штамів *C. albicans* були резистентними до ністатину, флюконазолу, ітраконазолу, клотримазолу. Порівняно мало, в межах 9,8-18,62 %, виявили помірну резистентність штами *C. albicans* до ністатину, афотерицину В, флюконазолу. Таким чином, препаратом вибору для санації *C. albicans* необхідно назвати афотерицин В, виходячи з результатів вивчення чутливості грибів до досліджуваних протигрибкових препаратів.

Вивчення чутливості до декасану дріжджоподібних грибів *C. albicans* показало, що мінімальна фунгістатична активність декасану знаходилась в межах 0,97-62,5 мкг/мл. Встановлено, що декасан діяв фунгіцидно на клінічні штами дріжджоподібних грибів *Candida* в межах 1,95-125 мкг/мл тобто у вищих концентраціях в порівнянні з фунгістатичною активністю препарату.

Підсумовуючи одержані і викладені в цьому розділі результати досліджень, необхідно рекомендувати застосовувати антимікробні препарати, після визначення чутливості мікрофлори порожнини рота до протимікробних препаратів.

Результати досліджень, представлені в даному розділі, викладені в наступних друкованих працях:

1. Анализ чувствительности клинических штаммов эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Б. М. Береза [и др.] // Педиатр. – 2013, Т. IV, № 4. – С. 23-26.

2. Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Б. М. Береза [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 114-118.

3. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, Б. М. Береза, В. В. Сухляк [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 44-47.

4. Антимікробні властивості сучасних перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих антисептиками / О. А. Назарчук, Б. М. Береза, В. Г. Палій [та ін.] // *Вісник морфології*. – 2014. – № 2 (Т. 20). – С. 289-292.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Дослідженнями мікрофлори в ясневих кишнях доведено наявність мікроорганізмів з постійним виділенням в чистій культурі коків, ентеробактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та ін. Якісний склад мікрофлори ясневих кишень не відрізняється від мікрофлори ротової порожнини, проте, в пацієнтів ХГКГ, ХГП мікрофлора цих кишень стає чисельною та різноманітною. Мікроорганізми порожнини рота мають обмежені вірулентні ознаки тому, що слина, завдяки наявності в ній лізоциму, служить несприятливим середовищем для постійного розвитку. Для успішної місцевої терапії ХГКГ, ХГП необхідно ліквідувати в патологічних кишнях порожнини рота умовнопатогенну мікрофлору з використанням ефективних антисептичних препаратів.

Сьогодні не існує універсального лікарського антимікробного препарату, який цілком задовольняв би потреби пацієнтів, тому нами проведено вивчення п'яти лікарських антисептичних засобів, які містять антисептик декаметоксин (ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®]) та хлоргексидину, мірамістину. Визначення протимікробних властивостей показало, що розчини лікарських антисептичних препаратів викликали помутніння рідких поживних середовищ, що не дозволяло виявити бактеріостатичну (фунгістатичну) дію препаратів внаслідок втрати поживними середовищами прозорості до початку інкубації дослідних, контрольних пробірок в термостаті. Виходячи з доведеного неможливого фізичного факту встановити мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) активність визначали шляхом висівів з дослідних пробірок на тверді поживні середовища, подальшим знаходженням посівів в термостаті протягом 24-48 год.

4.1. Визначення бактерицидної активності ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ

Для поглиблення відомостей про властивості лікарських антисептичних препаратів ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ визначили мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію цих засобів для музейних, клінічних мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з ХГКГ, ХГП та здорових людей.

Результати досліджень наведено в табл. 4.1.

З наведених в табл. 4.1 даних видно, що музейний та клінічні штами *Staphylococcus spp.* виявились високочутливими до ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), декасану[®] (0,48-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), горостену[®] (0,48-31,25 мкг/мл), ПС[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ХГ (3,9-31,25 мкг/мл), МР (7,81-15,6 мкг/мл). Встановлено, що ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®] володіли високою антимікробною активністю по відношенню до стафілококів (0,24-31,25 мкг/мл); *Bac. subtilis*, *Bac. cereus* (7,81-62,5 мкг/мл). Штами ешерихій, клебсієл зберігали чутливість до ДС[®] (7,81-62,5 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (15,6-62,5 мкг/мл), ГС[®] (31,25-62,5 мкг/мл), ПС[®] (7,81-31,25 мкг/мл). Дріжджоподібні гриби *S. albicans* виявились чутливими до фунгіцидної дії ДКМ[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ДС[®] (7,81-31,25 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (3,9-15,6 мкг/мл), ГС[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ПС[®] (3,9-15,6 мкг/мл). Доведено, що штами псевдомонад та протеїв мали природну резистентність до ДКМ (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), ДС[®] (31,25 мкг/мл; 500 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (62,5-250 мкг/мл), ГС[®] (125-500 мкг/мл; 125-250 мкг/мл), ПС[®] (62,5-125 мкг/мл; 31,25-62,5 мкг/мл). Дослідні штами грамнегативних мікроорганізмів виявились стійкими до хлоргексидину (62,5–500 мкг/мл) та мірамістину (62,5-500 мкг/мл), проте препарати ХГ, МР показали помірну стійкість штамів стафілококів на рівні 7,81-31,25 мкг/мл, *S. albicans* (15,6-125 мкг/мл).

Таблиця 4.1

Антимікробна активність лікарських антисептичних препаратів ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ

Штами мікроорганізмів	ДКМ [®]	ДС [®]	ЛК з ДКМ [®]	ГС [®]	ПС [®]	МР	ХГ
	мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація, мкг/мл						
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,24	0,48	0,24	0,48	0,24	7,81	3,9
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,6	15,6	15,6	31,25	7,81	125	125
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	7,81	15,6	7,81	31,25	7,81	31,25	62,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	62,5	125	31,25	62,5	31,25	250	125
<i>Bac. subtilis</i> ATCC 6632	7,81	31,25	31,25	62,5	15,6	31,25	62,5
<i>Bac. cereus</i> ATCC 669	7,81	15,6	15,6	31,25	7,81	31,25	15,6
<i>C. albicans</i> ССМ 855	7,81	15,6	7,81	3,9	3,9	15,6	31,25
<i>C. utilis</i> ЛИА-01	3,9	7,81	3,9	7,81	7,81	15,6	15,6
<i>K. pneumonia</i> ATCC 13883	15,6	31,25	31,25	62,5	15,62	62,5	62,5
<i>S. aureus</i> spp. (n=70)	0,24-7,8	0,48-15,6	0,24-7,81	7,81-31,25	7,81-15,6	7,8-15,6	15,6-31,25
<i>S. epidermidis</i> spp. (n=36)	0,48-15,6	0,98-7,81	0,98-15,6	7,81-31,25	1,95-7,81	7,81-15,6	15,6-31,25
<i>E. coli</i> spp. (n=38)	31,25-62,5	31,25-62,5	15,6-62,5	31,25-62,5	7,81-31,25	62,5-125	62,5-250
<i>P. vulgaris</i> spp. (n=24)	125-250	31,25-125	31,25-125	125-250	31,25-62,5	62,5-125	250-500
<i>P. aeruginosa</i> spp. (n=14)	125-500	125-500	62,5-250	125-500	62,5-125	250-500	250-500
<i>C. albicans</i> spp. (n=62)	7,81-31,25	15,6-31,25	7,81-15,6	15,6-31,25	7,8-15,6	31,25-62,5	15,6-125

Одержані результати показали, що антисептичні препарати на основі ДКМ[®] мають високу мікробіцидну активність по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів. Природну стійкість до антисептиків з ДКМ[®] проявляли грамнегативні мікроорганізми, що очевидно обумовлено різним хімічним складом рецепторів у цих двох групах мікроорганізмів.

4.2. Мікробіцидна антистафілококова активність ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ

Місцеві запальні захворювання викликають понад сто видів бактерій, дріжджоподібних грибів, інших мікроорганізмів, які вегетують в порожнині рота. В природних популяціях збудників запальних процесів в роті можуть знаходитись варіанти мікроорганізмів з набутою стійкістю до антисептиків. Необхідно досліджувати мікробіологічні властивості поширених видів збудників запальних захворювань порожнини рота, рівень і спектр їх чутливості до антисептиків. Зазначимо, що антисептикотерапія в стоматології відіграватиме провідне значення разом з мікробіологічними результатами досліджень необхідними для вибору оптимального лікарського антисептичного препарату. Лікувальну ефективність місцевого застосування антисептика в пацієнтів з запальними захворюваннями порожнини рота можна забезпечити, знаючи властивості збудника та його рівень чутливості до антисептичних препаратів. Видовий склад збудників запальних захворювань порожнини рота є різним. Він постійно змінюється у пацієнтів стоматолога, тому, є необхідність постійно проводити мікробіологічні дослідження, виділених у хворих збудників, всебічне вивчення чутливості, стійкості клінічних штамів мікроорганізмів до лікарських антисептичних препаратів.

Нами було проведено визначення бактерицидної/фунгіцидної дії антисептиків на виділені штами від хворих з запальними захворюваннями порожнини рота. Для визначення бактерицидної, фунгіцидної концентрацій

препаратів досліджувані культури мікроорганізмів засівали в рідкі поживні середовища з різними концентраціями антисептика. Перед застосуванням антисептичного препарату, необхідно співставити мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію з терапевтичною дозою антисептика. Якщо мінімальна бактерицидна/фунгіцидна концентрація антисептика була вищою ніж рекомендована в інструкції по застосуванню – препарат не призначали пацієнтам як неефективний. Завжди діяли за правилом, що лікувальний антимікробний ефект можна очікувати в пацієнтів якщо мінімальна бактерицидна/фунгіцидна концентрація антисептика менша його робочої концентрації в 2-4 та більше разів.

Патогенний стафілокок має біологічні властивості, які характеризують їх неоднорідність і здатність легко адаптуватись до несприятливих умов, що зумовлює його часте виявлення у хворих з запальними процесами порожнини рота. Поширення патогенних штамів стафілококу, які стійкі до антибіотиків, у стоматологічних хворих, диктує необхідність вивчення їх чутливості до нових антитетичних препаратів (ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ).

Результати визначення МБЦК антисептиків до антибіотикорезистентних штамів стафілококів наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристика бактерицидної активності антисептиків по відношенню до антибіотикорезистентних штамів *Staphylococcus aureus*

№ штаму (n=37)	ДКМ [®]	ДС [®]	ЛК з ДКМ [®]	ГС [®]	ПС [®]	МР	ХГ
	мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл						
1	2	3	4	5	6	7	8
15	0,48	0,24	0,24	0,48	0,24	3,9	3,9
17	0,96	0,48	0,24	1,95	0,48	7,8	3,9
18	0,24	0,96	0,48	0,48	0,24	3,9	7,8
20	0,48	0,24	0,24	0,96	0,24	7,8	3,9

продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
21	0,48	0,24	0,24	0,48	0,48	15,6	7,8
22	0,48	0,48	0,48	0,96	0,48	15,6	15,6
23	0,96	0,48	0,48	1,95	0,48	15,6	15,6
25	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	15,6	7,8
26	1,95	0,96	0,48	3,9	1,95	31,2	31,2
27	0,96	0,96	0,48	1,95	0,96	15,6	15,6
30	1,95	1,95	0,96	1,95	0,96	15,6	15,6
31	0,48	0,48	0,24	0,96	0,48	15,6	15,6
33	1,95	0,48	0,48	1,95	0,48	31,2	15,6
34	3,9	1,95	0,96	3,9	3,9	31,2	31,2
36	0,96	0,96	0,96	1,95	0,96	7,8	15,6
38	0,96	0,96	0,48	1,95	0,96	7,8	31,2
39	3,9	1,95	0,96	3,9	1,95	31,2	31,2
40	0,48	0,48	0,48	0,96	0,48	15,6	15,6
42	1,95	0,48	0,48	1,95	0,48	31,2	15,6
43	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	15,6	7,8
44	0,96	0,96	0,96	1,95	0,96	7,8	15,6
47	0,48	0,48	0,48	1,95	0,48	31,2	15,6
48	3,9	1,95	0,96	3,9	3,9	31,2	31,2
50	0,48	0,96	0,48	1,95	0,48	15,6	15,6
52	1,95	0,48	0,24	0,48	1,95	31,2	31,2
53	0,96	0,96	0,96	1,95	0,96	15,6	15,6
55	0,96	0,96	0,48	1,95	0,96	7,8	31,2
57	3,9	1,95	0,96	3,9	3,9	31,2	31,2
58	3,9	1,95	0,96	3,9	1,95	31,2	31,2
60	3,9	1,95	0,96	3,9	0,96	15,6	15,6
62	0,48	0,48	0,48	0,96	0,48	15,6	7,8

продовження табл. 4.2

63	0,24	0,24	0,24	0,48	0,24	15,6	3,9
65	0,96	0,96	0,48	0,96	0,48	15,6	15,6
66	0,48	0,24	0,24	0,48	0,24	15,6	7,8
68	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	15,6	7,8
69	0,96	0,48	0,24	1,95	0,48	15,6	7,8
70	1,95	0,96	0,48	0,48	0,48	15,6	7,8
M±m	1,37±	0,84±	0,53±	1,74±	0,96±	17,91±	15,91±
	1,00	0,48	0,21	0,97	0,6	16,53	7,3

В табл. 4.2, представлено чутливість 37 клінічних антибіотикорезистентних штамів стафілококу до 7 антисептичних лікарських препаратів. Доведено, що ЛК з ДКМ[®] проявляла бактерицидну активність на клінічні штами стафілококу (0,53±0,21 мкг/мл). На другому місці за активністю щодо стафілококів знаходився ДС[®] (0,84±0,48 мкг/мл). ДКМ[®] по бактерицидній активності на штами стафілококу посів четверте місце з дією в дозі (1,37±1,00 мкг/мл). На третьому місці за активністю виявився ПС[®] (0,96±0,6 мкг/мл). ГС[®] володів бактерицидною активністю щодо штамів стафілококу в дозі 1,74±0,97 мкг/мл. Хлоргексидин в концентрації 15,91±7,3 мкг/мл викликав загибель антибіотикорезистентних штамів стафілококу, а мірамістин викликав аналогічний ефект ще в більшій концентрації, яка складала 17,91±16,53 мкг/мл. Таким чином, лікарські антисептичні засоби, що містять ДКМ[®] проявляють високу антистафілококову бактерицидну активність щодо клінічних антибіотикорезистентних штамів стафілококу. Хлоргексидин, мірамістин проявляють аналогічний ефект в концентраціях 15,91-17,91 мкг/мл. Доведено відсутність у стафілококів перехресної стійкості до антибіотиків та антисептиків декаметоксину[®], мірамістину, хлоргексидину.

4.3. Дослідження впливу рН поживного середовища на протимікробні властивості антисептичних препаратів

Антимікробні синтетичні лікарські препарати привертають постійно увагу дослідників в пошуках сучасних ефективних засобів профілактики, лікування заразних захворювань, що викликають умовнопатогенні мікроорганізми. Декаметоксин[®] належить до антисептичних лікарських засобів, молекула якого містить синтетичний декаметиленовий ланцюжок і дві молекули ментолу, отриманого із м'ятної олії. Препарати L-ментолу і d-ментолу являють собою безбарвні кристали з потужним запахом перечної м'яти. Ментол належить до природних сполук і проявляє антисептичні властивості. Цікавість дослідників до антисептиків природного походження зумовлена їх гарною переносимістю, нешкідливістю для організму людини, лікувальною, профілактичною ефективністю в пацієнтів з стоматологічними захворюваннями мікробної етіології. Вітчизняний антисептик декаметоксин[®], декасан[®], лікарська композиція з ДКМ[®] цілком задовольняють вимоги стоматологів.

Композиційні препарати для лікування гнійно-запальних захворювань все частіше застосовують в медичній практиці. Майже третина хворих, котрі звертаються до стоматологів, лікують антибактеріальними препаратами. Обґрунтуванням одночасного застосування антибактеріальних препаратів слугує важкий перебіг стоматологічних захворювань, їх полімікробна етіологія; розвиток резистентності до лікарських засобів у збудників, посилення антибактеріального ефекту за рахунок синергійної дії ДКМ[®], ДС[®], ПС[®] та інших.

Своєчасне виділення та ідентифікація збудника захворювання з вивченням його чутливості до антибактеріальних препаратів в динаміці є необхідною умовою успішного застосування антисептиків в стоматології для лікування хворих. Порівняльна оцінка ефективності антисептиків по відношенню до клінічних штамів мікроорганізмів є важливою для вибору

оптимального лікарського препарату серед багатьох протимікробних засобів. Чутливість клінічних штамів стафілококу та інших бактерій залежить від рН, осмолярності, іонного складу поживного середовища, з відповідним співвідношенням концентрації водневих іонів та гідроксильних груп. Величина рН суттєво впливає на ефективність лікарського препарату щодо мікробної клітини, тому, коливання реакції середовища біологічних рідин в фізіологічних межах може змінювати активність лікарських препаратів. Активність антисептичних препаратів ДКМ[®], ПС[®], ДС[®], ХГ, можливо, змінюється в слабкому та лужному середовищах. З цієї точки зору, було доцільним вивчити протимікробну активність ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ в слабокислому та слаболужному середовищах.

Результати проведених досліджень ілюструють табл. 4.3, рис. 4.1, 4.2.

Таблиця 4.3

Бактерицидна активність ДКМ[®], ДС[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®] по відношенню до клінічних штамів стафілококу при концентрації іонів водню 6,0 (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 (контроль)	МПБ рН 6,0 (дослід)	
1	2	3	4
Декасан[®]			
Staphylococcus aureus 15	1,95	3,9	2
-//-//- 17	0,97	1,95	2
-//-//- 18	1,95	3,9	2
-//-//- 20	0,12	0,24	2
-//-//- 21	0,97	1,95	2
-//-//- 22	0,48	0,97	2
-//-//- 23	0,48	0,97	2
-//-//- 25	0,24	0,48	2

продовження табл. 4.3

1	2	3	4
-//-/- 26	0,12	0,24	2
-//-/- 27	0,97	1,95	2
-//-/- 30	1,95	3,9	2
-//-/- 31	1,95	3,9	2
-//-/- 33	1,95	3,9	2
-//-/- 34	1,95	3,9	2
-//-/- 35	0,97	3,9	2
-//-/- 36	0,97	1,95	2
-//-/- 38	0,24	0,48	2
-//-/- 39	0,24	0,48	2
-//-/- 40	0,48	0,48	-
Staphylococcus aureus 42	0,48	0,97	2
Декаметоксин®			
Staphylococcus aureus 15	0,97	0,97	-
-//-/- 17	0,97	1,95	2
-//-/- 18	0,24	0,48	2
-//-/- 20	1,95	3,9	2
-//-/- 21	0,24	0,48	2
-//-/- 22	0,48	0,97	2
-//-/- 23	0,48	0,97	2
-//-/- 25	1,95	1,95	-
-//-/- 26	0,97	1,95	2
-//-/- 27	0,24	0,48	2
-//-/- 30	0,97	0,97	-
-//-/- 31	0,48	0,97	2
-//-/- 33	0,97	0,97	-
-//-/- 34	0,48	0,97	2

продовження табл. 4.3

1	2	3	4
-//-/- 35	0,97	1,95	2
-//-/- 36	0,97	1,95	2
-//-/- 38	0,48	1,95	2
-//-/- 39	0,48	0,97	2
-//-/- 40	0,48	0,97	2
-//-/- 42	0,97	1,95	2
ЛК з ДКМ®			
Staphylococcus aureus 15	0,97	1,95	2
-//-/- 17	1,95	1,95	-
-//-/- 18	1,95	3,9	2
-//-/- 20	0,48	0,97	2
-//-/- 21	0,48	0,97	2
-//-/- 22	0,24	0,48	2
-//-/- 23	0,24	0,48	2
-//-/- 25	0,48	0,97	2
-//-/- 26	1,95	3,9	2
-//-/- 27	1,95	3,9	2
-//-/- 30	0,24	0,48	2
-//-/- 31	0,24	0,24	-
-//-/- 33	0,48	0,48	-
-//-/- 34	0,48	0,97	2
-//-/- 35	0,24	0,24	-
-//-/- 36	0,97	0,97	-

продовження табл. 4.3

1	2	3	4
-//-/- 38	0,97	1,95	2
-//-/- 39	0,24	0,48	2
-//-/- 40	0,24	0,48	2
Staphylococcus aureus 42	0,24	0,24	-
Палісан[®]			
Staphylococcus aureus 15	0,97	1,95	2
-//-/- 17	0,48	0,48	-
-//-/- 18	0,24	0,48	2
-//-/- 20	0,12	0,24	2
-//-/- 21	0,97	0,97	-
-//-/- 22	0,48	0,48	-
-//-/- 23	0,48	0,97	2
-//-/- 25	0,24	0,24	-
-//-/- 26	0,12	0,24	2
-//-/- 27	0,24	0,24	-
-//-/- 30	0,24	0,48	2
-//-/- 31	0,24	0,48	2
-//-/- 33	0,48	0,97	2
-//-/- 34	0,97	0,97	-
-//-/- 35	0,48	0,97	2
-//-/- 36	0,24	0,48	2

продовження табл. 4.3

1	2	3	4
-//-/- 38	0,24	0,48	2
-//-/- 39	0,48	0,97	2
-//-/- 40	0,97	0,97	-
Staphylococcus aureus 42	0,48	0,97	2

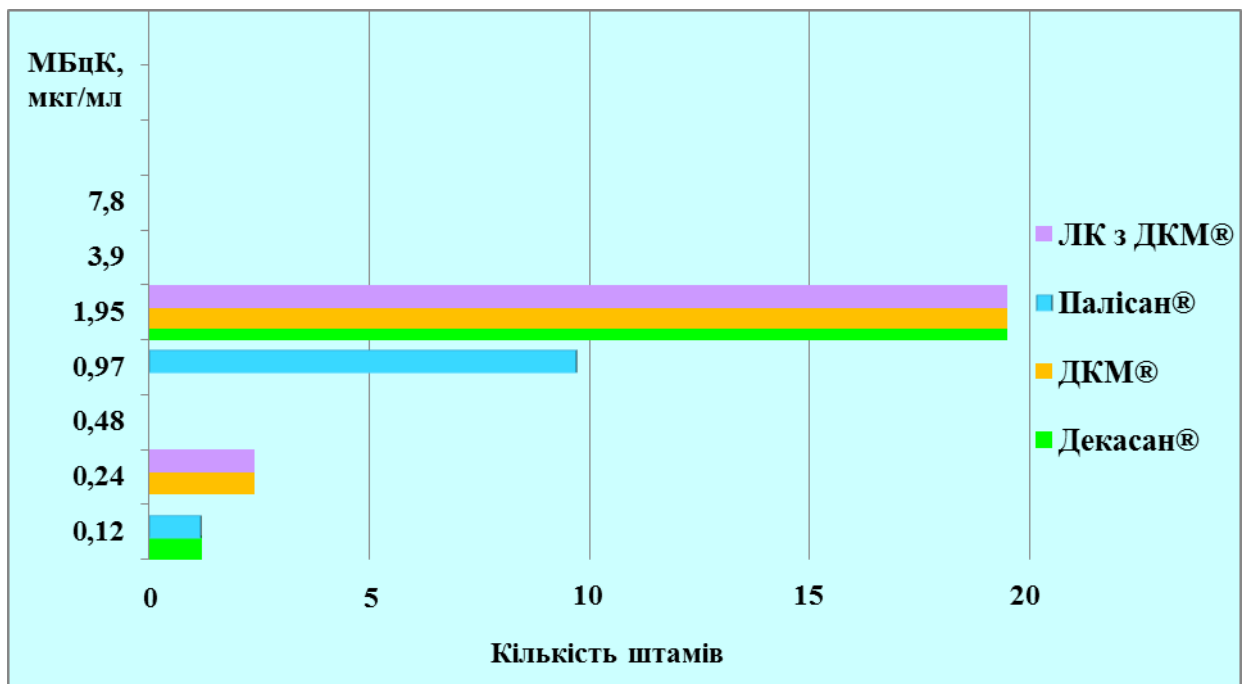


Рис. 4.1. Середні статистичні показники МБцК антимікробних препаратів в контролі щодо клінічних стафілококів при рН поживного середовища 7,2

Як видно з даних табл. 4.3, рис. 4.1, 4.2 слабокисле поживне середовище (рН 6,0) в порівнянні з контролем (рН 7,2) суттєво не впливало на протистафілококову дію ДКМ®, ДС®, ЛК з ДКМ®, ПС®. Суттєвої різниці не виявляли в антибактеріальній активності досліджуваних антисептиків. МБцК щодо клінічних штамів стафілококу цих препаратів знаходилась в межах від 0,12 мкг/мл до 3,9 мкг/мл в поживному середовищі з рН 6,0.

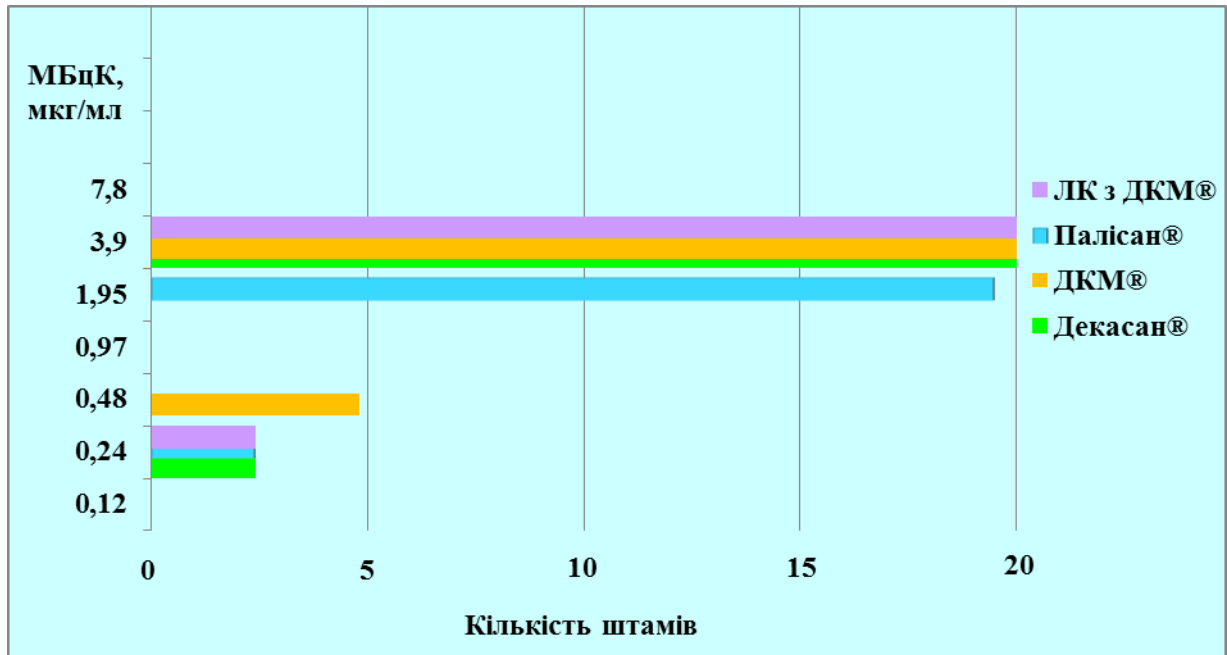


Рис. 4.2. Середні статистичні показники МБцК антимікробних препаратів в досліді щодо клінічних стафілококів при рН поживного середовища 6,0

Антимікробні властивості чотирьох антисептичних препаратів по відношенню до 20 резистентних до антибіотиків штамів стафілококу в слабокислому середовищі зменшувалось до контролю в 2 рази, що можна розглядати як похибку методики. В окремих штамів стафілококу чутливість до антимікробних препаратів не змінювалася в порівнянні з контролем. Викладене вище дає підставу віднести досліджувані антисептики до антимікробних засобів, які проявляють високу антистафілококову активність до резистентних штамів в слабокислому середовищі (рН 6,0) і можуть забезпечити лікувальну дію у вогнищі запалення.

Одержані дані послужили підставою для проведення дослідів на цих 20 штамів стафілококу в поживному середовищі з слабколужною реакцією (рН 8,0).

Результати досліджень наведено в табл. 4.4, рис. 4.3.

Таблиця 4.4

Бактерицидна активність ДКМ[®], ДС[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®] щодо клінічних штамів стафілококу з концентрацією іонів водню 8,0 (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК, мкг/мл		Кратність зміни МБцК до контролю
	МПБ рН 7,2 (контроль)	МПБ рН 8,0 (дослід)	
1	2	3	4
Декасан[®]			
Staphylococcus aureus 15	1,95	1,95	-
-//-//- 17	0,97	0,48	2
-//-//- 18	1,95	1,95	-
-//-//- 20	0,12	0,12	-
-//-//- 21	0,97	1,95	2
-//-//- 22	0,48	0,97	2
-//-//- 23	0,48	0,97	2
-//-//- 25	0,24	0,48	2
-//-//- 26	0,12	0,24	2
-//-//- 27	0,97	1,95	2
-//-//- 30	1,95	3,9	2
-//-//- 31	1,95	3,9	2
-//-//- 33	1,95	3,9	2
-//-//- 34	1,95	3,9	2
-//-//- 35	0,97	1,95	2
-//-//- 36	0,97	1,95	2
-//-//- 38	0,24	0,48	2
-//-//- 39	0,24	0,24	-
-//-//- 40	0,48	0,48	-
Staphylococcus aureus 42	0,48	0,48	-

продовження табл. 4.4

1	2	3	4
Декаметоксин®			
Staphylococcus aureus 15	0,97	0,97	-
-//-//- 17	0,97	0,97	-
-//-//- 18	0,24	0,48	2
-//-//- 20	1,95	1,95	-
-//-//- 21	0,24	0,48	2
-//-//- 22	0,48	0,48	-
-//-//- 23	0,48	0,48	-
-//-//- 25	1,95	1,95	-
-//-//- 26	0,97	1,95	2
-//-//- 27	0,24	0,48	2
-//-//- 30	0,97	1,95	2
-//-//- 31	1,95	1,95	-
-//-//- 33	1,95	3,9	2
-//-//- 34	0,48	0,97	2
-//-//- 35	0,48	0,97	2
-//-//- 36	0,24	0,48	2
-//-//- 38	0,24	0,48	2
-//-//- 39	0,48	0,97	2
-//-//- 40	1,95	1,95	-
-//-//- 42	1,95	1,95	-
ЛК з ДКМ®			
Staphylococcus aureus 15	0,24	0,24	-
-//-//- 17	0,12	0,24	2
-//-//- 18	0,12	0,24	2
-//-//- 20	0,12	0,12	-

продовження табл. 4.4

1	2	3	4
-//-/- 21	0,12	0,12	-
-//-/- 22	1,95	1,95	-
-//-/- 23	1,95	1,95	-
-//-/- 25	0,24	0,48	2
-//-/- 26	0,12	0,24	2
-//-/- 27	0,48	0,48	-
-//-/- 30	0,48	0,48	-
-//-/- 31	0,97	0,97	-
-//-/- 33	0,12	0,24	2
-//-/- 34	0,12	0,12	-
-//-/- 35	0,12	0,24	2
-//-/- 36	0,12	0,24	2
-//-/- 38	0,24	0,24	-
-//-/- 39	0,24	0,24	-
-//-/- 40	0,24	0,48	2
Staphylococcus aureus 42	0,24	0,48	2
Палісан®			
Staphylococcus aureus 15	0,97	0,48	2
-//-/- 17	0,48	0,24	2
-//-/- 18	0,24	0,12	2
-//-/- 20	0,12	0,24	2
-//-/- 21	0,97	0,48	2
-//-/- 22	0,48	0,24	2
-//-/- 23	0,48	0,24	2
-//-/- 25	0,24	0,12	2
-//-/- 26	0,12	0,12	-
-//-/- 27	0,24	0,12	2

продовження табл. 4.4

1	2	3	4
-//-/- 30	0,24	0,12	2
-//-/- 31	0,24	0,12	2
-//-/- 33	0,48	0,24	2
-//-/- 34	0,97	0,48	2
-//-/- 35	0,48	0,24	2
-//-/- 36	0,24	0,12	2
-//-/- 38	0,24	0,12	2
-//-/- 39	0,48	0,24	2
-//-/- 40	0,97	0,48	2
Staphylococcus aureus 42	0,48	0,24	2

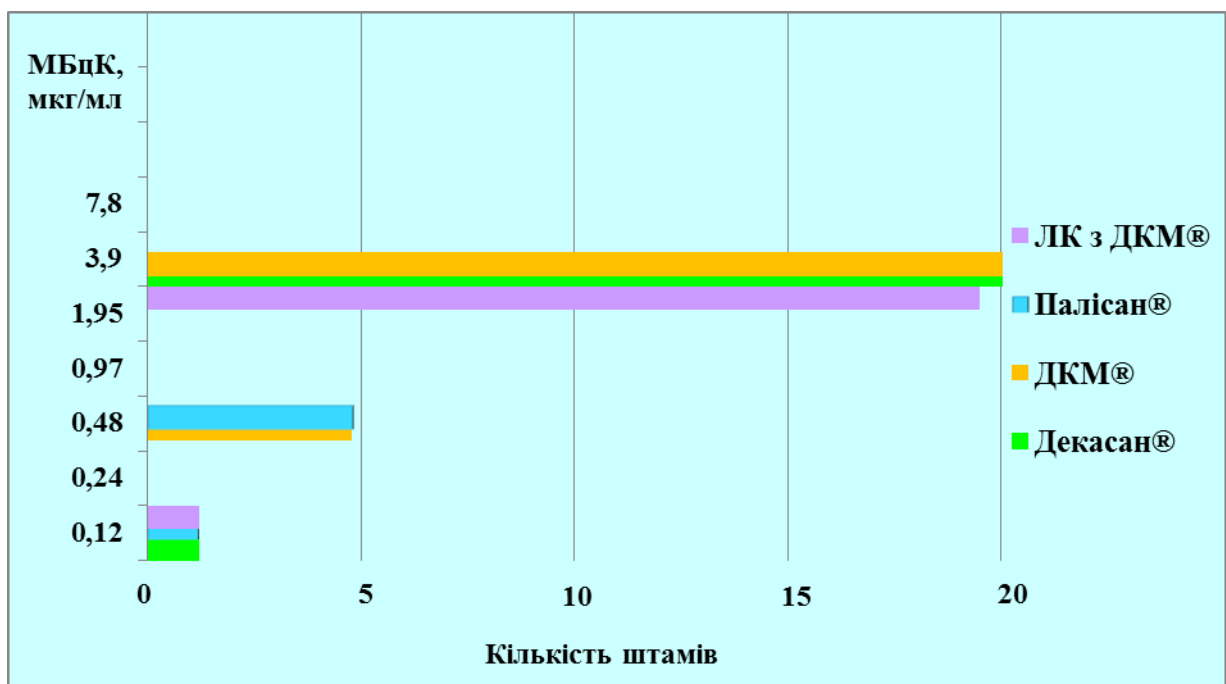


Рис. 4.3 Середні статистичні показники МБЦК антисептичних препаратів в досліді щодо клінічних стафілококів при рН поживного середовища 8,0

З даних табл. 4.4 та рис. 4.3 видно, що слаболужне середовище (рН 8,0) суттєво не впливало на мінімальну мікробіцидну активність ДКМ®, ДС®,

ЛК з ДКМ[®], ПС[®]. Доведено, що в слабокислому (рН 6,0) та слаболужному (рН 8,0) середовищах антисептичні препарати ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®] зберігали високу антистафілококову активність по відношенню до клінічних антибіотикорезистентних штамів, виділених від хворих з ХГКГ, ХГП. Необхідно відзначити, що концентрації антисептичних препаратів в лікарських засобах в багато разів переживають МБцК, які діють щодо цих клінічних резистентних штамів стафілококу, ізольованих з порожнини рота стоматологічних хворих.

Одержані результати дослідження чутливості полірезистентних штамів стафілококу до антисептиків дозволяють характеризувати їх, як засоби, що в слабокислому та слаболужному поживних середовищах зберігають високу бактерицидну дію, забезпечуючи ефективний лікувальний потенціал, який викладено в одному з наступних розділів даної роботи.

4.4. Вивчення активності антисептичних препаратів в присутності білків сироватки крові

Специфічна протимікробна дія лікарських засобів зумовлена відсутністю до них резистентності у бактерій. Швидке формування стійкості до антибіотиків, антисептиків виявлено у клінічних штамів збудників багатьох хвороб, в тому числі в пацієнтів стоматолога. Важливою властивістю антибіотиків, антисептиків є здатність зберігати протимікробну дію в біологічних рідинах. Проте відомо, що таку активність інактивують білки крові, ферменти та інші речовини. Виходячи з сказаного вище вивчали протимікробну активність МБцК ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ на клінічних полірезистентних штамів стафілококу в присутності 5 %, 10 % сироватки крові.

Результати дослідження протимікробної активності антимікробних препаратів в поживному середовищі з 5 %, 10 % сироватки крові ілюструють табл. 4.5 – 4.9, рис. 4.4.

Таблиця 4.5

МБцК ДКМ® в поживному середовищі з сироваткою крові (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК		Кратність зростання МБцК до контролю	МБцК з 10 % сироватки, дослід	Кратність зростання МБцК до контролю
	Контроль без сироватки	5 % сироватки, дослід			
Staphylococcus aureus 15	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-/- 17	0,24	0,97	2	1,95	4
-//-/- 18	0,97	1,95	4	3,9	8
-//-/- 20	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-/- 21	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-/- 22	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-/- 23	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-/- 25	0,97	3,9	2	7,8	4
-//-/- 26	1,95	1,95	2	3,9	4
-//-/- 27	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-/- 30	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-/- 31	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-/- 33	0,48	3,9	2	7,8	4
-//-/- 34	1,95	0,97	2	1,95	4
-//-/- 35	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-/- 36	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-/- 38	0,24	0,97	4	1,95	8
-//-/- 39	1,95	0,97	2	1,95	4
-//-/- 40	0,48	3,9	2	7,8	4
-//-/- 42	1,95	3,9	2	7,8	4
M±m	0,96	1,97	-	3,95	-

Таблиця 4.6

МБцК декасану® в поживному середовищі з сироваткою крові (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК		Кратність зростання МБцК до контролю	МБцК з 10 % сироватки, дослід	Кратність зростання МБцК до контролю
	Контроль без сироватки	5 % сироватки, дослід			
Staphylococcus aureus 15	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 17	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 18	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 20	0,12	0,24	2	0,97	8
-//-//- 21	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 22	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 23	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 25	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 26	0,12	0,24	2	1,95	8
-//-//- 27	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 30	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 31	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 33	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 34	1,95	3,9	2	7,8	4
-//-//- 35	0,97	3,9	4	7,8	4
-//-//- 36	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 38	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 39	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 40	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 42	0,48	0,97	2	1,95	4
M±m	0,97	2	-	4,2	-

Таблиця 4.7

МБцК палісану® в поживному середовищі з сироваткою крові (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК		Кратність зростання МБцК до контролю	МБцК з 10 % сироватки, дослід	Кратність зростання МБцК до контролю
	Контроль без сироватки	5 % сироватки, дослід			
Staphylococcus aureus 15	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 17	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 18	0,97	1,95	2	0,97	-
-//-//- 20	0,12	1,95	16	3,9	32
-//-//- 21	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 22	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 23	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 25	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 26	0,12	0,24	2	0,97	8
-//-//- 27	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 30	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 31	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 33	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 34	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 35	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 36	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 38	0,24	0,48	2	0,97	4
-//-//- 39	0,48	0,97	2	1,95	4
-//-//- 40	0,97	1,95	2	3,9	4
-//-//- 42	0,48	0,97	2	1,95	4
M±m	0,49	1,1	-	2	-

Таблиця 4.8

МБцК ЛК з ДКМ® в поживному середовищі з сироваткою крові (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК		Кратність зростання МБцК до контролю	МБцК з 10 % сироватки, дослід	Кратність зростання МБцК до контролю
	Контроль без сироватки	5 % сироватки, дослід			
Staphylococcus aureus 15	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 17	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 18	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 20	0,12	0,24	2	0,97	8
-//-//- 21	0,48	0,48	-	0,97	2
-//-//- 22	0,24	0,48	2	0,48	2
-//-//- 23	0,97	1,95	2	1,95	2
-//-//- 25	0,97	1,95	2	1,95	2
-//-//- 26	0,12	0,24	2	0,48	4
-//-//- 27	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 30	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 31	0,97	1,95	2	1,95	2
-//-//- 33	0,24	0,48	2	0,48	2
-//-//- 34	0,24	0,48	2	0,48	2
-//-//- 35	0,48	0,48	-	0,97	2
-//-//- 36	0,24	0,24	-	0,48	2
-//-//- 38	0,97	0,97	-	1,95	2
-//-//- 39	0,48	0,97	2	0,97	2
-//-//- 40	0,24	0,48	2	0,48	2
-//-//- 42	0,24	0,24	-	0,48	2
M±m	0,41	0,64	-	0,87	-

Таблиця 4.9

МБцК ХГ в поживному середовищі з сироваткою крові (мкг/мл)

Штами стафілококу (n=20)	МБцК		Кратність зростання МБцК до контролю	МБцК з 10 % сироватки, дослід	Кратність зростання МБцК до контролю
	Контроль без сироватки	5 % сироватки, дослід			
Staphylococcus aureus 15	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 17	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 18	31,2	62,5	2	125	4
-//-//- 20	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 21	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 22	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 23	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 25	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 26	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 27	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 30	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 31	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 33	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 34	15,6	31,2	2	62,5	4
-//-//- 35	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 36	7,8	15,6	2	31,2	4
-//-//- 38	31,2	62,5	2	125	4
-//-//- 39	31,2	62,5	2	125	4
-//-//- 40	31,2	62,5	2	125	4
-//-//- 42	15,6	31,2	2	62,5	4
M±m	15,2	30,4	-	60,9	-

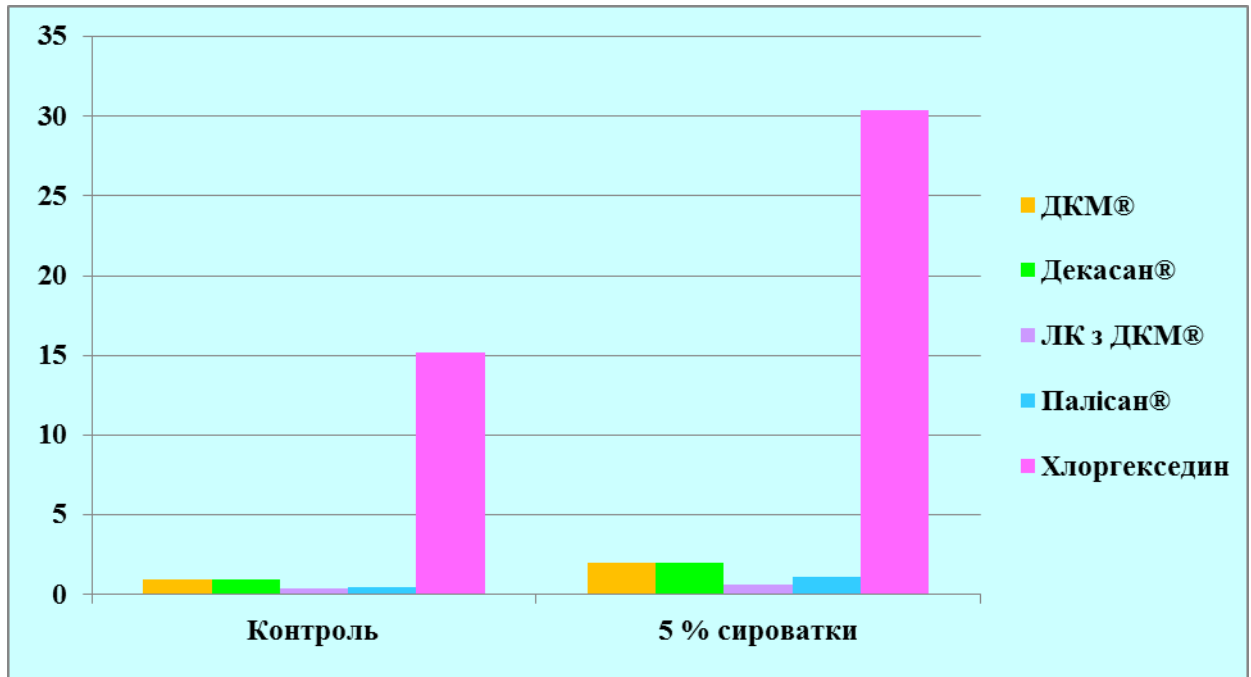


Рис. 4.4. Середні статистичні показники МБЦК антисептиків щодо клінічних штамів стафілококу в присутності сироватки крові (мкг/мл)

Як видно з табл. 4.5 – 4.9, рис. 4.4 в МПБ з 5 % додаванням сироватки крові встановлено збільшення МБЦК полірезистентних до антибіотиків штамів стафілококу у ДКМ® (в 2 рази), декасану® (в 2-4 рази), ЛК з ДКМ® (в 2 рази), палісану® (в 2 рази), хлоргексидину (в 2 рази).

Підсумовуючи результати вивчення впливу білків крові в поживному середовищі (5 %, 10 %) слід відзначити, що сироватка крові впливає на МБЦК зростання ДКМ®, ДС®, ЛК з ДКМ®, ПС®, ХГ. Очевидно, можливо подальше збільшення вмісту білків сироватки в поживному середовищі буде супроводжувати подальшу інактивацію антисептиків.

4.5. Дослідження формування стійкості до антимікробних препаратів у мікроорганізмів

Резистентність бактерій до антисептиків слід розглядати як зміни генома мікробної клітини в процесі його мутації. Прокаріотична хромосома локалізується в ділянці нуклеоплазми. В результаті селективної дії

антимікробних препаратів настає елімінація чутливих особин популяції, поширення стійких клітин збудників захворювань. Антибіотикорезистентні варіанти описано у стафілококу, кишкової палички, псевдомонад, клебсієл, ентеробактера, цитробактера, акінетобактерій та інших. З високим ступенем вірогідності можна стверджувати, що поширення мікроорганізмів з набутою стійкістю має місце в лікувальних закладах.

Наступний варіант стійкості до антимікробних засобів - формується дуже швидко після одного – двох пасажів в присутності препарату. Необхідно підкреслити, що рівень стійкості не залежить від концентрації препарату, в присутності якого пасували збудника. Резистентність формується шляхом одноступеневої мутації, яка супроводжується появою нового, заміною одного або декількох нуклеотидів. Вперше такий розвиток стійкості було виявлено при застосуванні стрептоміцину, тому він отримав назву стрептоміцинового.

Стійкість до антисептиків формується поступово, шляхом мутацій. Селекція резистентних варіантів в популяції проходить повільно, ступенеподібно. Для виділення мутантів необхідно проводити багаточисельні пасажі на поживних середовищах із вмістом наростаючих концентрацій антимікробного препарату. Таку стійкість назвали пеніциліновим типом. Вивчення формування резистентних варіантів мікроорганізмів до нових антисептиків має безумовне практичне значення для їх застосування, лікування, профілактики.

Результати формування стійкості *S. aureus* до антисептиків

Виходячи із вищевикладеного, вважали за доцільне дослідити формування резистентних варіантів у штамів стафілококу *S. aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 15, *Staphylococcus aureus* 18. Чисті культури стафілококів виділяли з однієї клітини. Штами стафілококу характеризували типові морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні властивості.

Бактерії пасували на м'ясопептонному бульйоні з наростаючими концентраціями декасану[®], ЛК з ДКМ[®], палісану[®].

Результати дослідження формування стійкості у трьох штамів стафілококу до декасану[®] ілюструє рис. 4.5.

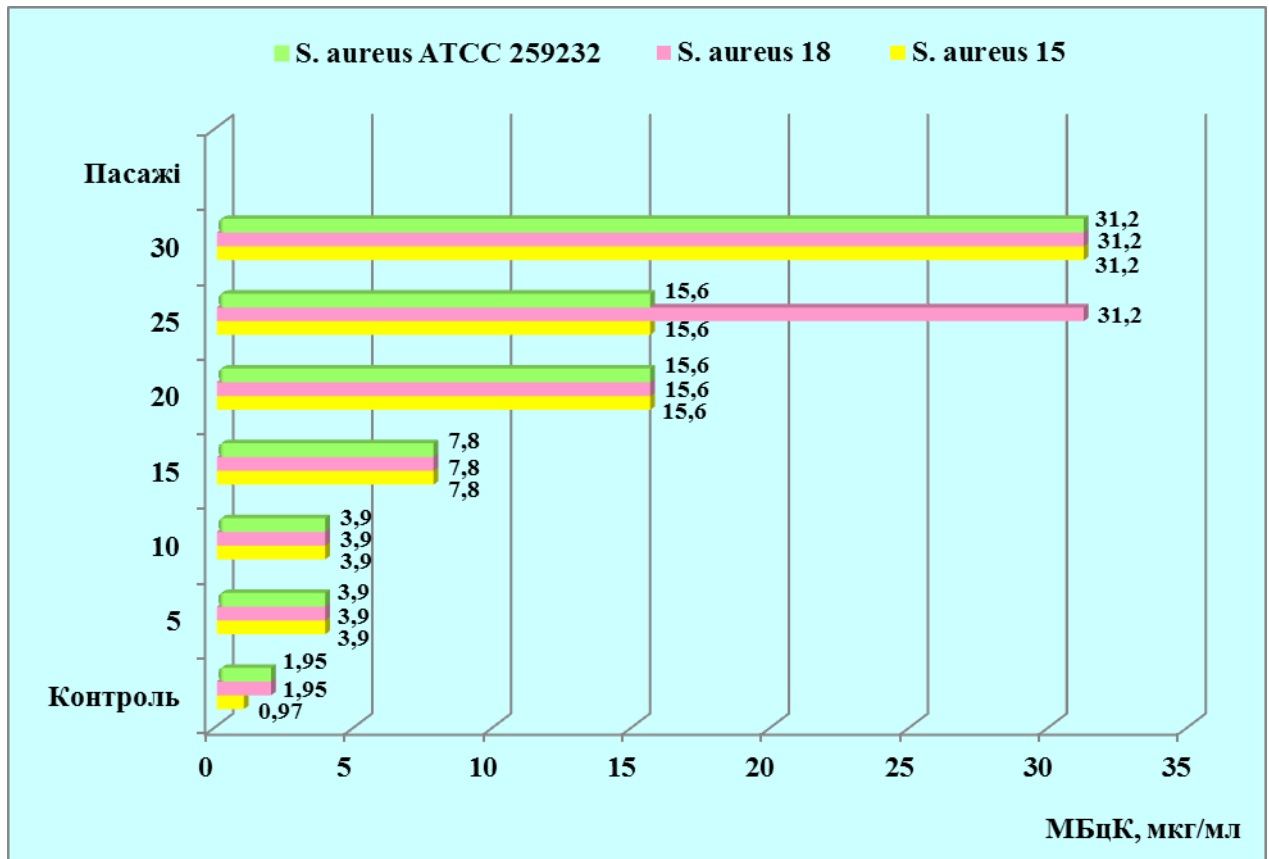


Рис. 4.5. Швидкість формування стійкості до ДС[®] у штамів стафілококів

Як видно з даних рис. 4.5. протягом тридцяти пасажів штамів стафілококу спостерігали повільне формування резистентності до лікарського препарату декасану[®], який постійно використовують лікарі для лікування, профілактики запальних захворювань в тому числі стоматологи.

Відомо, що в присутності антимікробних лікарських засобів, у стафілококів може по різному формуватись резистентність тому цей процес було цікаво вивчити до ЛК з ДКМ[®], яка є ефективним антисептиком.

Результати проведеного вивчення стійкості стафілококів до ЛК з ДКМ[®] ілюструє рис. 4.6.

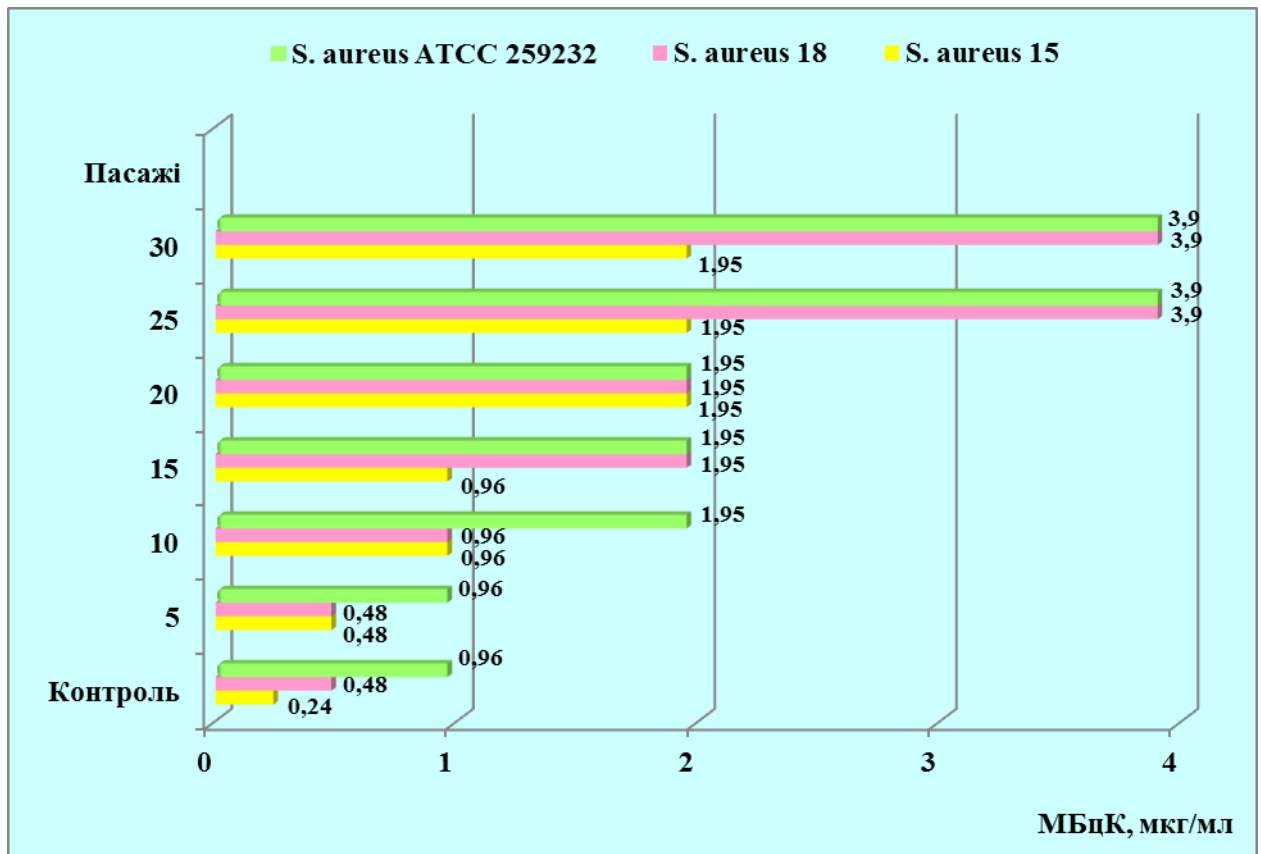


Рис. 4.6. Швидкість формування резистентності до ЛК з ДКМ® у штамів стафілококу

Формування резистентності у трьох штамів стафілококу до ЛК з ДКМ®, як видно з рис. 4.6, проходило поступово, що вказувало на відсутність мутаційної складової в цьому процесі. Проте, у клінічних штамів стафілококу стійкість зростала швидкими темпами і знизилась у 8 разів.

В наступній серії дослідів вивчали формування резистентності у штамів стафілококу до антисептичного препарату палісану®. Одержані результати формування стійкості у штамів стафілококу до палісану® ілюструє рис. 4.7.

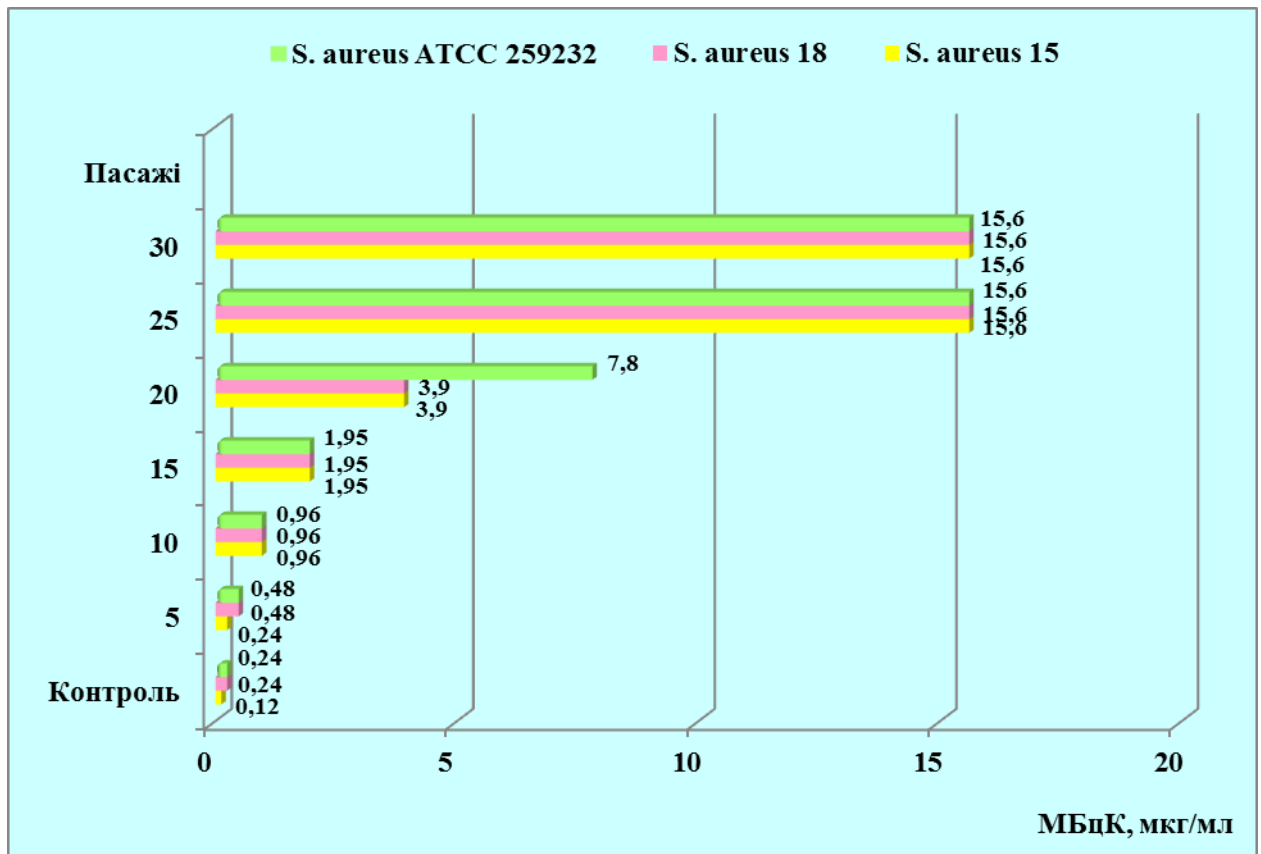


Рис. 4.7. Швидкість формування резистентності до палісану® в штамів стафілококу

Як видно з даних рис. 4.7, стійкість стафілококів після 5 пасажів виросла у 2 рази, після 10 пасажів – у 4 рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів до 32 разів, після 30 пасажів – у 64 рази. Доведено, що селекція стійких варіантів стафілококу відбувалася значно швидше ніж до ДС® і ЛК з ДКМ®.

Формування стійкості стафілококів до декасану®, ЛК з ДКМ®, палісану® супроводжувалось зміною морфології, культуральний, біохімічних властивостей, що необхідно враховувати в процесі проведення мікробіологічного обстеження пацієнтів підчас лікування. Пригнічення біологічних властивостей бактерій в процесі формування стійкості, вочевидь, зумовлено змінами функціональної активності ферментів бактеріальних клітин.

Проаналізувавши вищевикладене, можна дійти висновку, що декасан[®], ЛК з ДКМ[®], палісан[®] доцільно застосовувати для лікування, профілактики ХГКГ, ХГП у яких виділили антибіотикорезистентні штами стафілококу.

Результати досліджень, представлених в цьому розділі, опубліковано в друкованих працях:

1. Мікробіологічне дослідження властивостей порошкової композиції асперсепт плюс / Г. К. Палій, Б. М. Береза, О. А. Назарчук [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – Ч. 1. – С. 38-42.

2. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, Б. М. Береза, О. А. Назарчук [та ін.] // Вісник морфології. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 286-289.

3. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, Б. М. Береза, О. А. Назарчук [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 1. – С. 52-57.

4. Назарчук О. А. Протимікробні властивості медичних антисептичних матеріалів / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Б. М. Береза // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 303.

5. Береза Б. М. Дослідження властивостей антимікробних препаратів і чутливості збудників запальних захворювань / Б. М. Береза, І. В. Коваленко, О. В. Яцула // Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 22-23 квіт. 2016 р. : тези доп. – Тернопіль, 2016. – С. 58-59.

6. Дослідження формування стійкості у мікроорганізмів до антисептичних препаратів / Б. М. Береза, О. О. Гончар, Н. В. Задерей [та ін.] // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу : щорічна 11 наук.-практ. конф., 15-16 трав. 2014 р. : матеріали конф. – Львів, 2014. – В. 11. – С. 81-83.

7. Обґрунтування антимікробних властивостей препаратів для використання в медицині / О. А. Назарчук, Б. М. Береза, Д. В. Палій [та ін.] // Мікробіологія – перспективи розвитку в ХХІ столітті : міжнарод. наук. конф., 10-11 квіт. 2014 р. : тези доп. – Київ, 2014. – С. 73.

8. Вплив різних факторів на протимікробні властивості антисептиків / В. Г. Палій, Б. М. Береза, І. В. Коваленко [та ін.] // Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні та хірургічні аспекти : IV наук.-практ. конф., 4 груд. 2015 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2015. – С. 48-49.

9. Пат. u201401245 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.] ; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № 92800 ; заявл. 10.02.2014 ; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.

10. Пат. u201401435 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб «палісепт плюс» / Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.] ; заявник і власник патенту Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.]. – № 94171; заявл. 13.02.2014; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 21.

РОЗДІЛ 5

МАССПЕКТРОМЕТРИЧНА, МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Інфекція є причиною різних гнійно-запальних стоматологічних хірургічних захворювань, післяопераційних ускладнень (нагноєння післяопераційної рани та ін.). Майже 17% летальних випадків після планових операцій обумовлено гнійно-септичними ускладненнями. В сучасній клінічній практиці актуальною проблемою залишається антибіотикорезистентність збудників гнійно-запальних захворювань, яка диктує необхідність пошуку і впровадження нових високоефективних антимікробних препаратів. Існуючі методики антибактеріальної терапії та профілактики недостатньо ефективні. Це ускладнює комплекс профілактичних та лікувальних заходів по боротьбі з гнійно-запальними захворюваннями, призводить до погіршення якості життя хворих [33].

Сучасні підходи до профілактики, лікування гнійно-запальних захворювань спрямовані на обґрунтування застосування нових медичних технологій, в тому числі, антисептиків в різних лікарських формах. Розробка та впровадження антисептичних лікарських препаратів, які створюють діючі концентрації лікарських засобів у вогнищі запалення, знаходиться у центрі уваги науковців і лікарів. Перспективною залишається розробка, впровадження композиційних антисептичних лікарських засобів в стоматології, які створюють ефективні профілактичні, терапевтичні концентрації антисептиків в інфекційному вогнищі. Ефективними антисептиками є поверхнево-активні речовини, відомі широким спектром бактерицидної, віруліцидної, фунгіцидної дії, здатні зменшувати адгезивні властивості бактерій та руйнувати мікробні токсини [55].

Протимікробна ефективність антисептичних лікарських засобів залежить не тільки від широти спектру дії, але і від тривалості

протимікробної дії, хімічної інертності компонентів лікарського препарату. Поряд з вивченням протимікробних властивостей антисептичних засобів, важливим є дослідження їх якісного та кількісного хімічного складу. Одним із сучасних методів дослідження вважають маспектрометричний метод, який застосовують для ідентифікації та оцінки нових лікарських препаратів. Даний метод знайшов широке застосування у дослідженнях великої кількості фармацевтичних препаратів різних груп (антисептики, транквілізатори, антигістамінні, тощо). Маспектрометричний метод є придатним для аналізу лікарських засобів, в тому числі, декаметоксину[®], палісану[®], оскільки він дозволяє отримувати інформацію у разі неможливості її одержання класичними мікробіологічними методами [188].

В процесі конструювання, виготовлення та випробовування комплексних препаратів на основі декаметоксину[®], в тому числі, палісану[®] для потреб медицини, ветеринарії завжди постають питання сумісності окремих інгредієнтів, підбору найбільш оптимальних складових та їх концентрацій, що зумовлює необхідність використання сучасних методик кількісного та якісного аналізу, в тому числі маспектрометрії, поряд з традиційними мікробіологічними, біохімічними, фармакологічними та фармацевтичними методиками.

Для дослідження використовували суміші декаметоксину[®] з перекисом водню, поліглюкіном, полівінілпіролідом, полівініловим спиртом. Кількісне визначення вмісту декаметоксину[®] виконували відповідно до ФС 42У-46-152-97 Decamethoxinum Декаметоксин.

Вивчення антимікробної активності складових палісану[®] проводили методом послідовних серійних розведень з визначенням мінімальних бактерицидних концентрацій (МБцК). Антимікробну активність декаметоксину (ДКМ[®]), палісану[®], декасану[®], десептолу вивчали на еталонних та клінічних штаммах мікроорганізмів.

За допомогою маспектрометричного методу визначали масу лікарських антисептичних препаратів шляхом вимірювання величини

відношення m/n – співвідношення маси (m) до заряду (n) іону, отриманого методом іонізації досліджуваної речовини. Масспектрометричні дослідження проводили з використанням часопротітного масспектрометра МСБХ-01 (“Selmi”) з іонізацією зразка осколками ділення каліфорнію (252) за методикою плазмено-десорбційної масспектрометрії (ПДМС) по Макфарлейну. Зразки палісану[®] наносили на позолочений пробонесучий диск і висушували на повітрі. Одночасно наносили 10-12 проб, що забезпечувало ідентичність зняття спектрів. Вибиті з проби іони прискорювались в електричному полі і розділялись за масами під час дрейфу у вакуумній камері до «стопового детектору». Результати обробляли з використанням комп’ютерних програм. Роздільна здатність приладу за масами – 1000. Діапазон досліджень мас від 1 до 20000 дальтон. Поріг чутливості по бичачому інсуліну 1 pmol, прискорюючі напруги до 30 kV, відносна похибка вимірювань мас – в діапазоні 1-6 тисяч дальтон – 0,01%.

В дослідях встановлено високу протимікробну дію декаметоксину[®]. Зокрема, ДКМ[®] проявляв бактерицидну дію до *S. aureus* ATCC 25923 (МБцК 6,95 мкг/мл). Висока чутливість *E. coli* ATCC 25922 була встановлена до ДКМ[®] в (МБцК 9,5 мкг/мл). *P. aeruginosa* ATCC 27853 виявляла чутливість до ДКМ[®] в присутності 39,1 мкг/мл. За даними досліджень визначили, що розчин перекису водню володів іншою протимікробною активністю в порівнянні з ДКМ[®]. Встановлено, що антисептик палісан[®] найкраще діяв на дані види мікроорганізмів. Бактерицидну дію палісану[®] щодо стафілококу встановили в концентраціях 2,1 мкг/мл. Палісан[®] статистично вірогідно переважав декаметоксин[®] за протимікробними властивостями щодо всіх музейних штамів мікроорганізмів. В той час, як розчин перекису водню поступався палісану в залежності від виду мікроорганізму (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Бактерицидна активність ДКМ[®], перекису водню, палісану[®] (мкг/мл)

Мікроорганізми	ДКМ [®] 0,01%	Палісан [®] 0,2%	Перекис водню 0,2%	Ефективність	
				% , р*	% .р**
	МБцК-МФцК				
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	6,95	2,1	26,0	330 p<0,05	1280 p<0,01
<i>E.coli</i> ATCC 25922	9,5	1,4	31,3	680 p<0,05	2230 p<0,01
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	39,1	0,69	26,0	566 p<0,01	3760 p<0,01
<i>C.albicans</i> ЛИА-01	11,1	0,52	28	210 p<0,01	510 p<0,05

*- палісан в порівнянні до ДКМ; **- палісан в порівнянні до перекису водню

Як видно з табл. 5.1 проведене дослідження антисептичних лікарських засобів показало високі протимікробні властивості палісану[®] на музейні, клінічні штами грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Чутливість *S. aureus* до палісану[®] (МБцК 0,12-0,97 мкг/мл) дещо була вищою ніж до ДКМ[®] (МБцК 0,24-1,95 мкг/мл). Клінічні штами стафілококу виявились високочутливими до декасану[®] (0,12-1,95 мкг/мл) і ДКМ (0,48-0,97 мкг/мл). Встановлено високу чутливість ентеробактерій до препаратів декаметоксину[®]. Клінічні штами *E. coli* проявляли найкращу чутливість до декасану[®] (3,9-7,8 мкг/мл; табл 5.2).

Таблиця 5.2

Протимікробна активність антисептиків

Мікроорганізми	Кількість штамів	Декаметоксин [®]	Декасан [®]	Палісан [®]
		МБцК препаратів, мкг/мл		
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	1	0,24	0,24	0,24
<i>E.coli</i> ATCC 25922	1	15,6	7,8	1,95
<i>C.albicans</i> CCM 885	1	3,9	1,95	1,95
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	1	125	125	31,2
<i>P.morgani</i> 1707	1	3,9	15,6	3,9
<i>B.antracoides</i> 1312	1	0,97	1,95	0,48
<i>B.megaterium</i> 89	1	31,2	15,6	7,8
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	1	0,48	0,97	0,24
<i>S.faecalis</i> ATCC 29212	1	0,97	1,95	0,48
<i>S.aureus</i> spp.	50	1,45±0,6	2,11±0,12	1,1±0,09
<i>p</i> [*]		-	>0,05	>0,05
<i>S.epidermidis</i>	26	1,21±0,16	1,44±0,14	1,28±0,15
<i>p</i> [*]		-	>0,05	>0,05
<i>E.coli</i>	38	5,27±0,62	5,8±0,5	6,23±0,57
<i>p</i> [*]			>0,05	>0,05
<i>P.vulgaris</i> spp	8	109,38±10,23	93,75±6,25	54,69±5,11
<i>p</i> [*]		-	>0,05	<0,001

*- в порівнянні з декаметоксином[®]

Однаковими бактерицидними властивостями володіли палісан[®] і десептол, які не відрізнялись від активності ДКМ[®], про що свідчать однакові бактерицидні концентрації препаратів (7,8-15,6 мкг/мл). Варто зазначити, що

в дослідженні палісан[®] продемонстрував гарні протимікробні властивості щодо клінічних штамів *P. vulgaris*, *P. mirabilis*. Згубну дію на протей визначали при застосуванні 31,2-62,5 мкг/мл палісану[®]. У ДКМ[®], декасану[®], десептолу протимікробна дія на клінічні штами *P. vulgaris*, *P. mirabilis* була встановлена в присутності МБЦК 62,5-125 мкг/мл, не перевищуючи 250 мкг/мл (табл 5.2).

Отримані дані стали підставою для проведення маспектрометричного дослідження антисептиків (рис. 5.1, 5.2, 5.3).

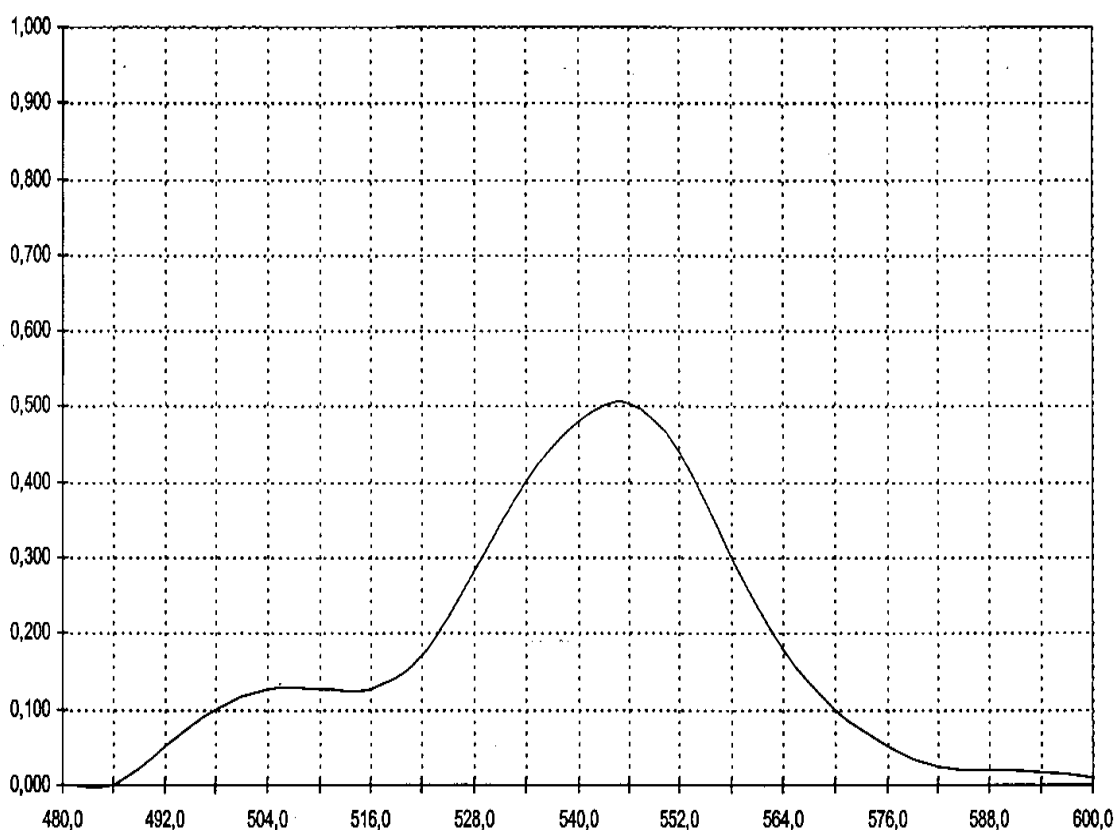


Рис. 5.1. Показники спектру поглинання комплексу ДКМ з еозином

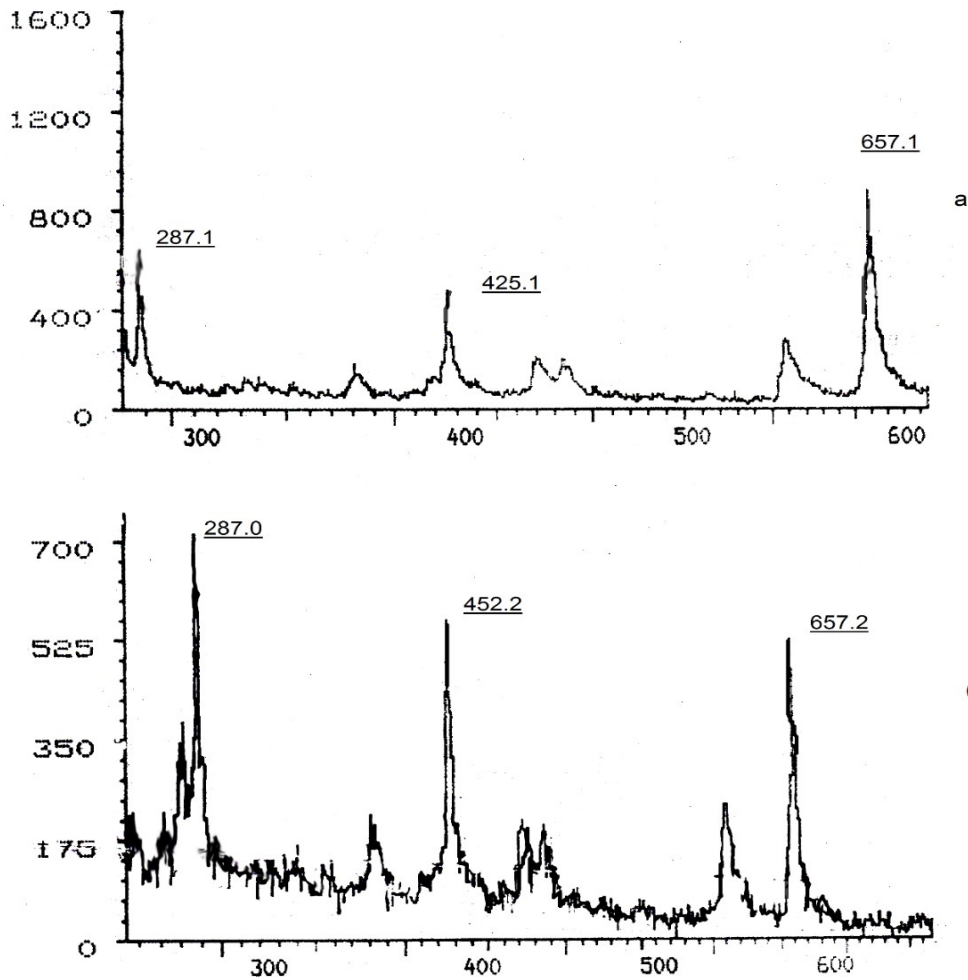


Рис. 5.2. Масспектрометричний аналіз антисептиків: а – маспектр 0,0066% розчину ДКМ[®] в воді; б – маспектр лікарської композиції ДКМ[®] (0,0066%) та перекису водню (0,2%). Видно характерні піки ДКМ[®]

В результаті проведеного маспектрометричного дослідження антимікробних композицій з постійною концентрацією декаметоксину[®] (0,0066%) і різними концентраціями перекису водню (0,00625%; 0,0125%; 0,025%; 0,05%; 0,1%; 0,2%) встановили, що при вмісті перекису водню 0,2% в складі композиції при однакових умовах зберігання молекула декаметоксину[®] руйнувалася через 3 місяці; при вмісті 0,1 % перекису водню – протягом 6 місяців.

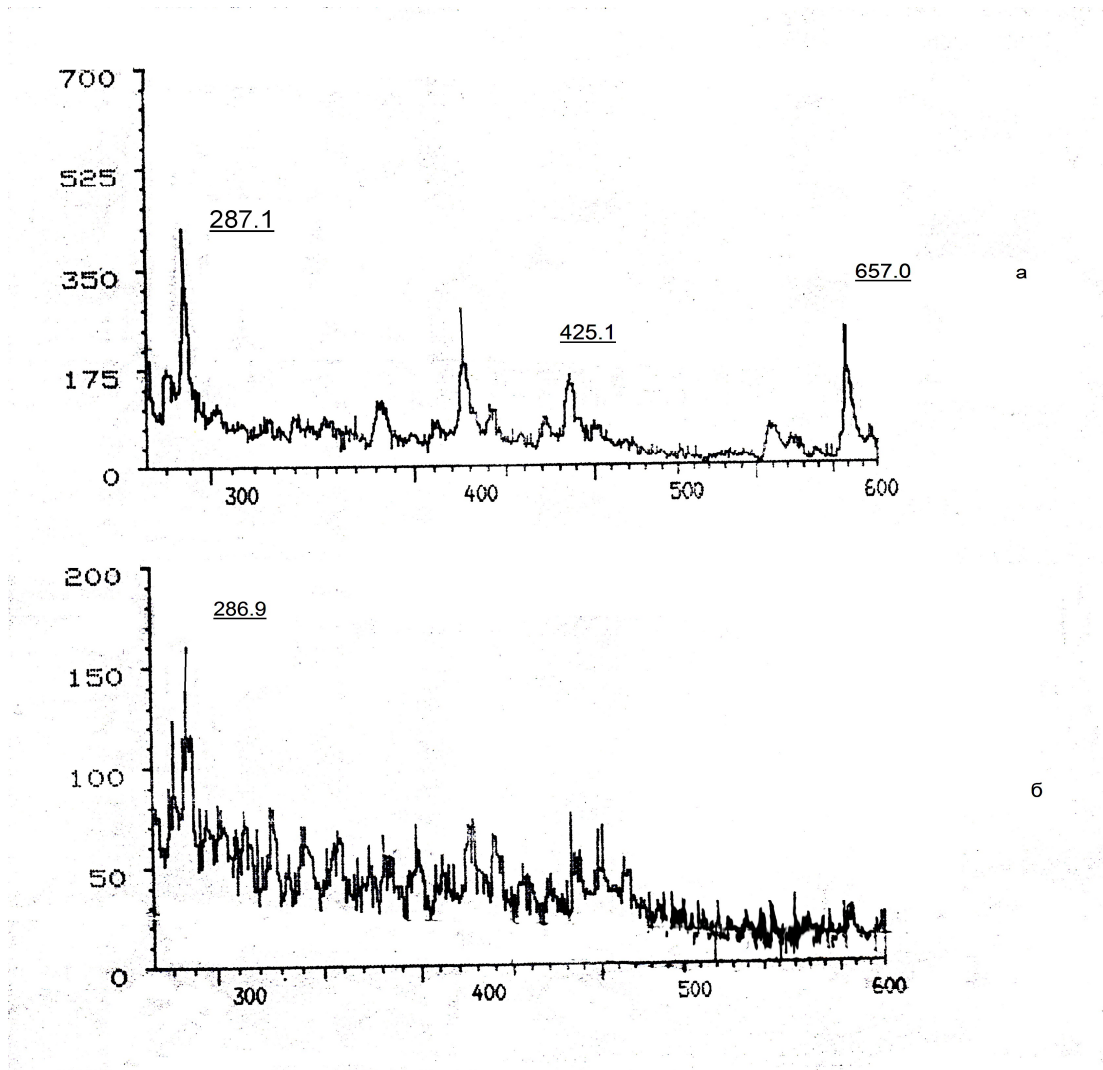


Рис. 5.3. Масспектрометричний аналіз антисептиків: а – маспектр лікарської композиції ДКМ[®] (0,0066%) і перекису водню (0,05%) після шести місяців зберігання; б – маспектр лікарської композиції ДКМ[®] (0,0066%) і перекису водню (0,1%) після шести місяців зберігання. Молекула ДКМ[®] зруйнована

Застосування 0,05 % перекису водню і менших концентрацій визначили, що декаметоксин[®] зберігався протягом тривалого часу (1 рік). Водночас, при тривалому зберіганні лікарської композиції, спостерігали розкладання перекису водню і значне зменшення його вмісту в палісані[®] (рис. 5.2, 5.3).

Встановлено, що маса молекулярного іону ДКМ[®] дорівнювала 693 дальтон. Для маспектру ДКМ[®] були характерні наявність піків m/n: 657,5

дальтон, тобто, молекулярний іон ДКМ[®] без одного атому хлору з характерними осколочними іонами m/n 287 і 425 дальтон. Поява молекулярного іону ДКМ[®] з вказаними осколочними іонами m/n 287 і 425 дальтон була зумовлена структурною будовою молекули ДКМ[®]. Окрім цих піків в маспектрах знаходили піки вихідних продуктів синтезу декаметоксину[®] (ментол - m/n 158 дальтон, тетраметилдіамінодекану – 228 дальтон, ментилмонохлорацетату з атомом калію – 271 дальтон; рис. 5.1, 5.2).

Зниження концентрації перекису водню нижче 0,1 % не забезпечувало антисептику достатній рівень антимікробної активності препарату, тому, недоцільно застосовувати такі пропорції перекису водню для профілактики, лікування. Концентрації перекису водню вищі 0,1 % при зберіганні в складі палісану[®] більше трьох місяців, руйнують молекулу декаметоксину[®], що обґрунтовує необхідність виготовлення лікарської антимікробної композиції палісан[®] в двох ємкостях і передбачає приготування *ex tempore* перед використанням препарату.

Таким чином, серед синтетичних четвертинних амонієвих сполук виявили хімічну речовину декаметоксин[®] з високою протимікробною активністю щодо штамів грамнегативних, грампозитивних мікроорганізмів, *C.albicans*. Лікарські форми ДКМ[®] є складними фізико-хімічними системами які містять допоміжні речовини, що використовують для їх виготовлення. Антисептик палісан[®] має потужну антимікробну дію в порівнянні з ДКМ[®] тієї ж концентрації. Мікробіологічна, маспектрометрична характеристика антисептичних препаратів ДКМ[®], палісану[®] обґрунтовують хімічний склад діючих компонентів, їх концентрації, необхідність виготовляти палісан[®] в двох флаконах та перед застосуванням змішувати їх *ex tempore*.

Маспектрометричний метод дослідження доцільно в подальшому застосовувати для вивчення фізико-хімічних властивостей нових лікарських антисептичних препаратів, активного вивчення ефективності сучасних антисептичних лікарських засобів.

Результати досліджень, наведено в цьому розділі, опубліковано в друкованих працях:

Палій Д. В. Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів / Д. В. Палій, О. А. Назарчук, Б. М. Береза // Аналі Мечниківського Інституту. – 2014. – № 4. – С. 61-66.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИКІВ ДЕКАМЕТОКСИНУ®, ХЛОРГЕКСИДИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ ПАРОДОНТУ

Пародонт володіє різноманітними фізіологічними функціями, які найактивніше проявляються в яснах і періодонті. Ясна, періодонт без різкої границі переходять одне в одне і приймають участь в укріпленні зуба в альвеолярній кістці, яка виконує основну фізіологічну функцію. Пародонт безперервно реагує на різноманітні подразнення в межах фізіологічних границь. Якщо хімічні, фізичні, біологічні подразнення виходять за межі норми та адаптації, виникають патологічні зміни пародонту. Слизова оболонка, ясна також відіграють важливу роль в захисті періодонту, альвеолярної кістки від несприятливих впливів.

Лікування хронічних запальних захворювань пародонту потрібно проводити комплексно, включаючи заходи, які направлені на ліквідацію збудників запалення, усунення шкідливих подразників, на підвищення захисних сил організму пацієнтів. Місцеві та загальні лікувальні заходи виконували у пацієнтів паралельно. Місцеве етіотропне лікування часто завершувалося одужанням пацієнтів з запальними захворюваннями пародонту. Відомо, що запальні захворювання пародонту, зокрема гінгівіт, є актуальною медичною проблемою, що обумовлено насамперед широкою розповсюдженістю цієї патології. Провідним фактором в етіології гінгівіту є мікроорганізми. Початок розвитку запалення ясен часто пов'язують з дією мікроорганізмів, кількість яких зростає в міру накопичення на зубах бляшанок. Заміщення відбувається одних умовно-патогенних штамів мікроорганізмів на інші більш патогенні. Переважаюча в здоровому пародонті кокова флора заміщується на складніший комплекс, який містить умовно-патогенні коки, палички, спірили тощо. Активне виділення мікроорганізмами ферментів гіалуронідази, хондроїтинсульфатази, протеази,

глюкуронідази, колагенази спричиняє розвиток мікроциркуляторних порушень в пародонті, деполімеризацію глікозаміногліканів, білків тканин пародонту; в першу чергу, колагену, порушення перекисного окислення ліпідів, викликаючи при цьому низку різноманітних реакцій запалення, імунних реакцій. Успіх лікування пацієнтів з вищеназваними захворюваннями в значному ступені визначає адекватне протимікробне лікування. В стоматології для медикаментозного лікування успішно застосовують препарати четвертинних амонієвих сполук, зокрема, декаметоксин[®], який має виражену антимікробну дію по відношенню грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій.

Хворі з ХГКГ першого, другого ступеню важкості були в віці 16-18 років. Пацієнти з діагнозом ХГП знаходились у віці 25-45 років. Комплексним лікуванням було охоплено 46 пацієнтів хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ), 46 хворих хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП). Контрольну групу склали 89 хворих (ХГКГ – 45 чол., ХГП – 44 хворих). В комплекс лікувальних заходів основної групи (92 хворих) включали антимікробну лікувальну композицію до складу якої входить ДКМ[®] (0,1 мас. %); натрієва сіль карбоксиметилкрохмалю, оксиетилцелюлоза, полівінілацетатна дисперсія. У 89 пацієнтів контрольної групи в якості антимікробного місцевого лікування застосовували 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату (ХГКГ – 45 хворих; ХГП – 44 хворих). Всі пацієнти проходили повне клініко-лабораторне обстеження за загальноприйнятими методами.

В процесі опитування виявляли характер скарг хворих. Увагу акцентували на наявності неприємних відчуттів в яснах, їх кровоточивості та особливостях останньої, болю в яснах, неприємного запаху з порожнини рота. Підчас обстеження слизової оболонки порожнини рота пацієнтів оцінювали колір, консистенцію, рельєф міжзубних сосочків. Визначали наявність, характер зубних відкладень, глибину пародонтальної кишені, оголення коренів зубів, їх чутливість та рухливість. Характер і локалізацію

запальних змін в пародонті вивчали спеціальними методами дослідження. Для вивчення запального процесу в яснах використовували пробу Шіллера-Пісарєва, яка полягала в виявленні глікогену, вміст якого різко збільшується підчас запалення. Для визначення кровоточивості використовували амідопіринову пробу, яка виявляє виражену кровоточивість ясен, наявність слідів крові в ясенній рідині, ексудаті пародонтальних кишень. Наявність та характер ексудації з пародонтальних кишень у хворих ХГП визначали бензидиновою пробою. Гігієнічний статус оцінювали за допомогою індекса Федорова-Володкіної (ІГ), модифікованого Л. В. Федоровою.

Об'єктивні клінічні параметри включали індексну оцінку стану тканин пародонту (пародонтальні індекси), що дозволяло контролювати динаміку захворювання протягом часу спостереження, оцінювати глибину і розповсюдженість процесу та ефективність методів лікування. Ступінь запалення в яснах у пацієнтів з діагнозом ХГКГ визначали також за допомогою гінгівального індексу (Sillness, Loe). Для оцінки наявності та ступеню тяжкості захворювання використовували індекс захворювання пародонта (ІЗП або індекс Ramfjord). Для оцінки стану кісткової тканини використовували внутрішньоротову рентгенографію, уточнюючи діагноз, визначення ступеня, поширеності процесу в кістковій тканині. Також визначали деструкцію верхівок міжкоміркових перетинок, остеопороз кістки коміркового відростка, розширення періодонтальної щілини біля верхівки міжкоміркових перегородок, зниження висоти останніх з утворенням кісткових кишень. Також при цьому виходили з того, що остеопороз є дистрофічний процес в кістковій тканині, який проявляється підвищеною прозорістю, зменшенням кількості кісткової тканини на одиницю площі без змін розміру кістки. Деструкцію розглядали як руйнування кістки і заміщення її патологічною тканиною (грануляція, ексудат). На рентгенограмі вогнище деструкції виявляли в вигляді ділянки просвітлення з нечіткими, нерівними контурами. Ліквідації запальних явищ в пародонті передувала санація зубів та професійна гігієна порожнини рота.

Методика використання протимікробних засобів в основних групах пацієнтів була наступною. При наявності клінічних кишень лікувальну композицію (ЛК) інстилювали в кишені. В випадку катарального запалення ЛК за допомогою аплікаторів і аплікаційної ложки наносили безпосередньо на ясна (рис. 6.1). Окрім того, при атрофії міжзубних сосочків і наявності міжзубних проміжків ЛК на турундах вводили в останні.



Рис. 6.1. Методика використання антимікробних засобів за допомогою аплікаційної ложки

Для лікування пацієнтів контрольної групи використовували 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату за аналогічною методикою. Декаметоксин[®], хлоргексидину біглюконат назначали хворим через день.

Ефективність лікування оцінювали через 10-15 днів, 6 місяців. Через 10-15 днів у пацієнтів з діагнозом ХГКГ критеріями були «нормалізація», «покращання», «без змін». Ефективність лікування у пацієнтів з ХГП оцінювали критеріями «ремісія», «покращання», «без змін». Критерію «нормалізація» відповідала відсутність будь-яких ознак запального процесу в яснах. Критерій «ремісія» відповідав повній відсутності гіперемії, набряку і крововточивості ясен, зникненню ексудату з клінічних кишень. Клінічна картина без крововточивості і ексудації, але зі збереженням ціанозу окремих

ясенних сосочків визначали критерієм «покращання». Відсутність ефекту від проведеного лікування відповідало критерію «без змін».

Для оцінки віддалених результатів через 6 місяців після проведеного лікування у пацієнтів з ХГКГ користувались критеріями «нормалізація», «без змін», «погіршення». Стоматологічний статус пацієнтів з діагнозом ХГП оцінювали критеріями «ремісія», «без змін» і «погіршення». Терміну «ремісія» відповідала наступна клінічна картина. Ясна блідо-рожевого кольору щільно прилягають до поверхні зуба. Можливе оголення частини кореню зуба. Згідно рентгенологічним дослідженням стан кісткової тканини альвеолярного відростку характеризували зникненням вогнищ остеопорозу міжзубних перетинок, ущільненням кісткової тканини.

Клінічний стан, при якому була присутня гіперемія ясенного краю, наявність незначних зубних відкладень при аналогічній рентгенологічній характеристиці відповідав критерію «без змін». Терміном «погіршення» стану пацієнтів з ХГКГ оцінювали відновлення запальних явищ в яснах. У хворих ХГП вищеназваним критерієм позначали активний запальний процес в пародонті (гіперемія, кровоточивість ясен, значна кількість зубних відкладень), що супроводжувався поглибленням клінічних кишень та гноетечею з них. Рентгенологічно в цих випадках визначали нові ділянки остеопорозу губчатої кістки, прогресуючу резорбцію кортикальної пластинки, зменшення висоти міжзубних альвеолярних перетинок. Через 2-3 дні після початку лікування хворі основної групи відмічали зменшення, зникнення кровоточивості ясен. Повне зникнення кровоточивості у хворих основної групи відмічали на 4-5 день після початку лікування. Повну ліквідацію запальних явищ в основній групі досягали через 4-5 днів з початку лікування; в контрольній-через 6-7 днів. Об'єктивне обстеження стану ясен свідчило про зменшення інтенсивності запальних явищ.

Комплексне лікування пародонтиту з застосуванням ЛК з ДКМ[®] супроводжувалося ліквідацією запальних явищ в пародонті на $2,1 \pm 0,2$ дні раніше, ніж у випадках застосування 0,05 % розчину хлоргексидину

біглоконату. Як і у випадках лікування гінгівіту через 2-3 дні після початку лікування хворі основної групи відмічали зменшення або відсутність кровоточивості ясен. В контрольній групі відсутність кровотечі ясен досягали лише через 4-5 днів.

Порівнюючи терапевтичну ефективність 0,05% розчину хлоргексидину біглоконату та ЛК з ДКМ® в найближчі та віддалені строки спостереження, можна констатувати перевагу ЛК для лікування як гінгівіту, так і пародонтиту. Комплексна терапія, включаючи ЛК, сприяла швидкому і повному купіруванню процесу. Результати ефективності лікування хворих ХГКГ та ХГП представлено в табл. 6.1 – 6.4.

Таблиця 6.1

Ефективність лікування хворих ХГКГ в наближені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГКГ	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
I	-	-	4	18,18	6	25	8	36,36	18	75	10	45,46
II	-	-	5	21,73	6	26,09	9	39,13	17	73,91	9	39,13

Таблиця 6.2

Ефективність лікування хворих ХГП у наближені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГКГ	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
I	1	4,35	5	22,72	3	13,04	6	27,28	19	82,61	11	50
II	2	9,09	6	27,28	3	13,64	8	36,36	-	77,27	8	36,36

Таблиця 6.3

Ефективність лікування хворих ХГКГ у віддалені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГКГ	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
I	1	4,17	3	13,64	3	12,50	9	40,90	20	83,33	10	45,46
II	2	8,70	5	21,74	3	13,04	9	39,13	8	78,26	9	39,13

Таблиця 6.4

Ефективність лікування хворих ХГП у віддалені строки спостереження

Ступені тяжкості ХГП	Без змін				Покращення				Нормалізація			
	основна група		група порівняння		основна група		група порівняння		основна група		група порівняння	
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
I	1	4,35	5	22,75	4	17,39	7	31,82	18	78,26	10	45,46
II	2	9,09	7	31	4	18,18	7	31,82	16	72,73	8	36,36

Для ілюстрації ефективності застосованого лікування нижче наводимо результати проб та індексів (рис. 6.2; 6.3).

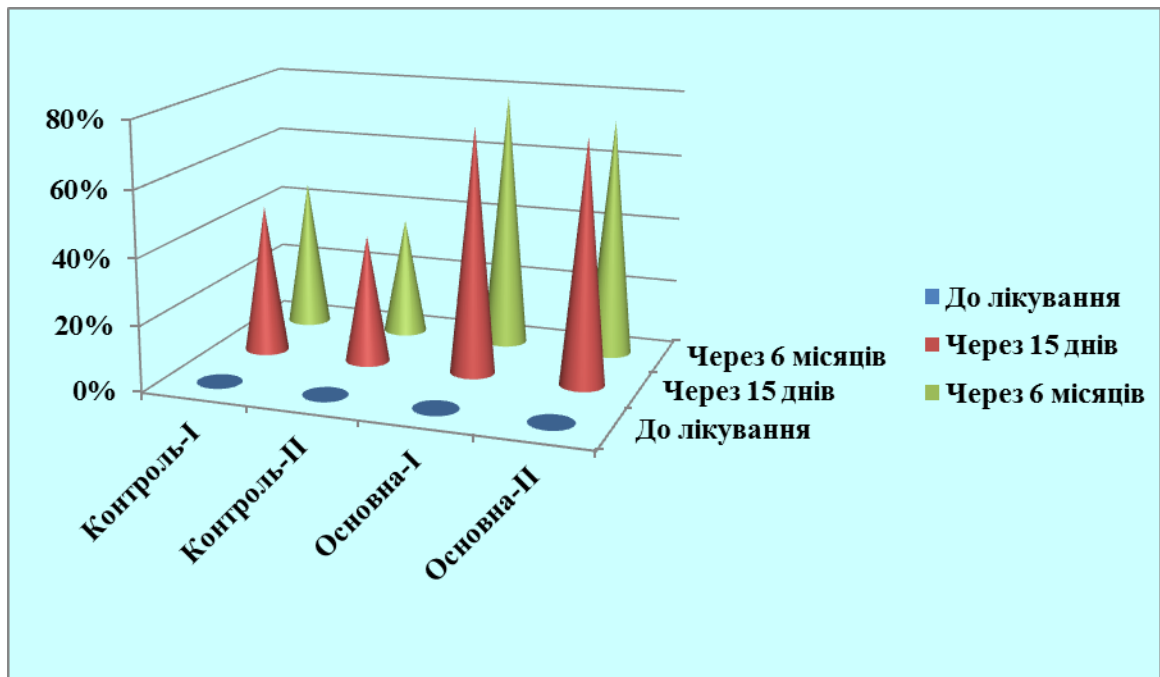


Рис. 6.2 Динаміка зміни проби Шіллера – Пісарєва в процесі лікування та контрольного спостереження в хворих ХГКГ

В найближчі строки спостереження негативною проба була у 75 % осіб основної групи з I ступенем ХГКГ та 73,91 % з II ступенем важкості. В контрольній групі характерну реакцію на глікоген не відмічали у 45,46 % хворих з I ступенем тяжкості та 39,13 % з II ($p < 0,001$).

В віддалені строки спостереження проба Шіллера-Пісарєва в обстежуваних пацієнтів основної групи негативною була в 83,33 % хворих з першим ступенем тяжкості ХГКГ та у 78,26 % з II. В контрольній групі ясна не профарбовувались в 45,46 % обстежених першого ступеню та 39,13 % II ступеню ($p < 0,001$).

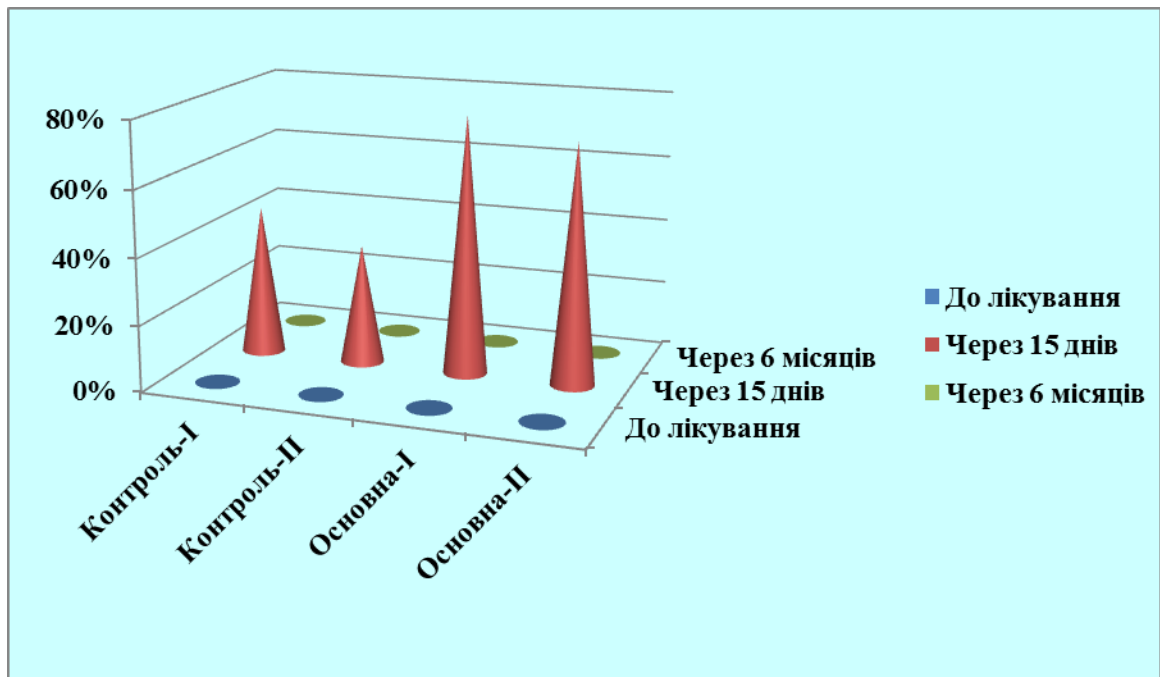


Рис. 6.3. Динаміка зміни проби Шіллера-Пісарєва в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГП

Контрольний огляд через 15 днів показав, що у 82,61 % хворих основної та у 50 % осіб контрольної групи, що хворіли пародонтитом першого ступеню, було відсутнє характерне забарвлення ясен ($p > 0,1$). Негативна проба на глікоген була позитивна у 77,27 % у хворих основної групи з другим ступенем пародонтита та в 36,36 % випадків у контролі ($p < 0,01$).

В віддалені строки спостереження у хворих основної групи тільки у 3 пацієнтів відмічали характерне коричневе окрашування ясен. В осіб з першим ступенем захворювання негативну пробу Шіллера – Пісарєва відмічали в 78,26 % (основна група) і 45,46 % (контроль) осіб ($p < 0,001$), з другим ступенем – 72,73 % та 36,36 % відповідно ($p < 0,01$).

Позитивна клінічна динаміка підтверджувалась і амідопіриновою пробою (рис. 6.4, 6.5).

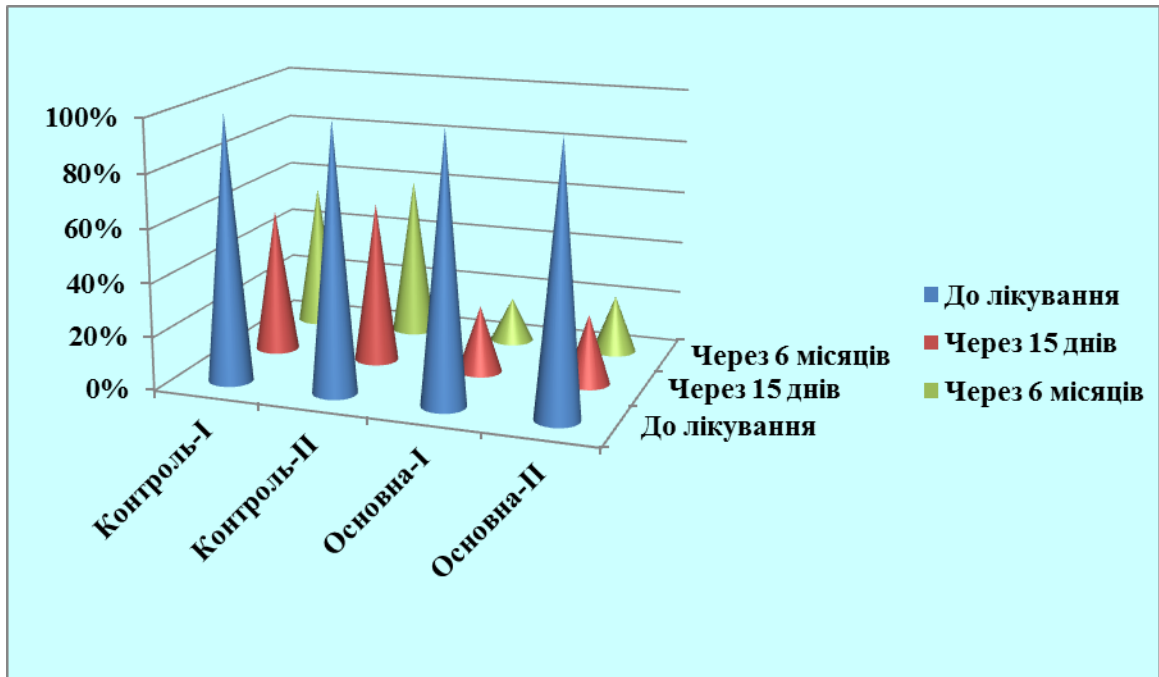


Рис. 6.4. Динаміка зміни амідопіринової проби в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГКГ

Присутність слідів крові в рідині ясенної борідки в найближчі строки спостереження після проведеного лікування визначена при першому ступені тяжкості перебігу процесу у 25 % осіб основної групи та 54,54 % - контрольної ($p>0,1$). Так, 26,09 %, 60,86 % випадків позитивної вищеназваної проби відповідно основної і контрольної груп зустрічали з другим ступенем ХГКГ ($p>0,1$). Наявність крові в ясенній борідці, через 6 місяців після проведеного лікування за допомогою амідопіринової проби, визначено при першому ступені тяжкості ХГКГ в 16, 67 % випадків в основній групі і 54,54 % контролі ($p<0,01$). При другому ступені ХГКГ показники були відповідно 21,74 % і 60,87 % ($p>0,1$).

У хворих ХГП наявність крові в пародонтальній кишені через 15 днів після проведеного курсу лікування відмічали в 17,39 % і 50 % пацієнтів основної та контрольної груп першого ступеню тяжкості захворювання ($p>0,1$). При другому ступені ХГП позитивна проба в найближчий термін спостереження доведена в 27,27 % (основна група) та 63,63 % (контрольна група) ($p>0,1$). Через 6 місяців після лікування зменшилась кількість

пацієнтів, у яких відмічали позитивну пробу на кровоточивість. У 21,74 % осіб основної групи з першим ступенем тяжкості пародонтиту 54,54 % хворих контрольної групи амідопіринова проба була позитивною ($p>0,1$). У хворих з другим ступенем число відповідно становило 27,27 % і 63,63 % ($p>0,01$).

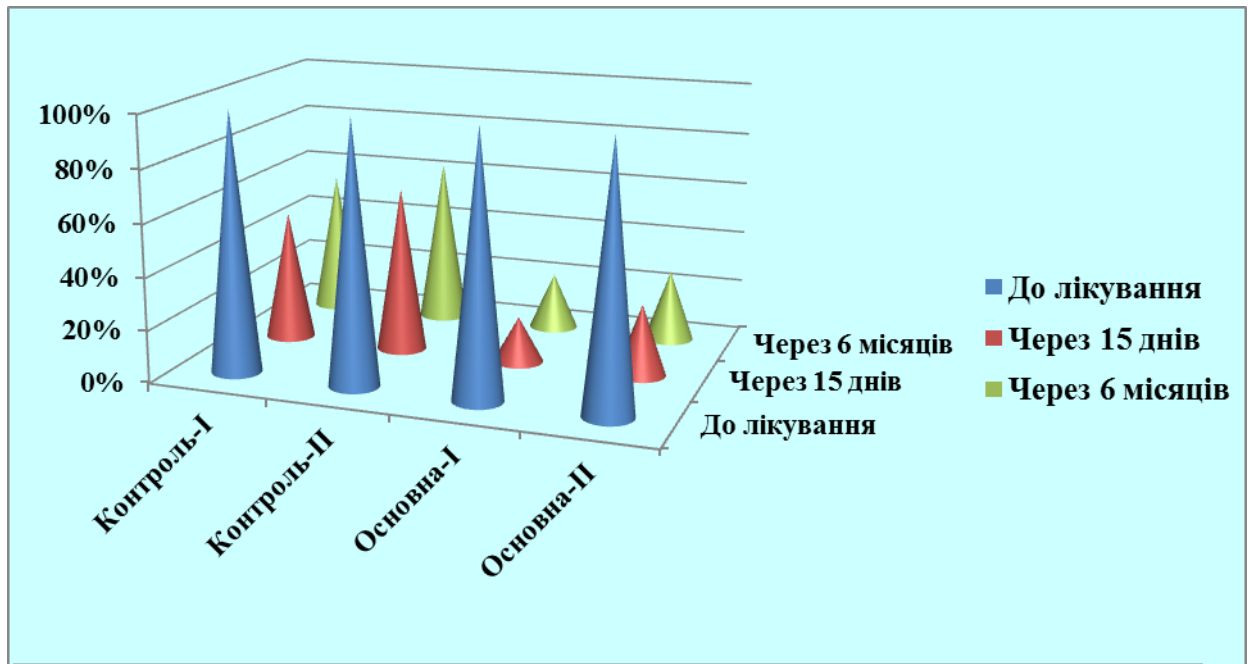


Рис. 6.5. Динаміка зміни амідопіринової проби в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГП

В процесі лікування покращився гігієнічний статус порожнини рота, що свідчить про суттєве зменшення величини ІГ (рис. 6.6, 6.7).

У пацієнтів основної групи з діагнозом ХГКГ (I ступінь тяжкості) показник складав $1,12 \pm 0,23$, з другим ступенем – $1,30 \pm 0,15$. В контрольній групі показники були відповідно $1,4 \pm 0,26$ та $1,9 \pm 0,25$ ($p<0,05$). Середнє значення ІГ у пацієнтів основної та контрольної груп з I та II ступенями тяжкості перебігу процесу через 6 місяців після проведеного лікування відповідно знаходилось на рівні $1,25 \pm 0,14$; $1,95 \pm 0,12$; $1,32 \pm 0,21$; $2,14 \pm 0,16$ ($p>0,1$).

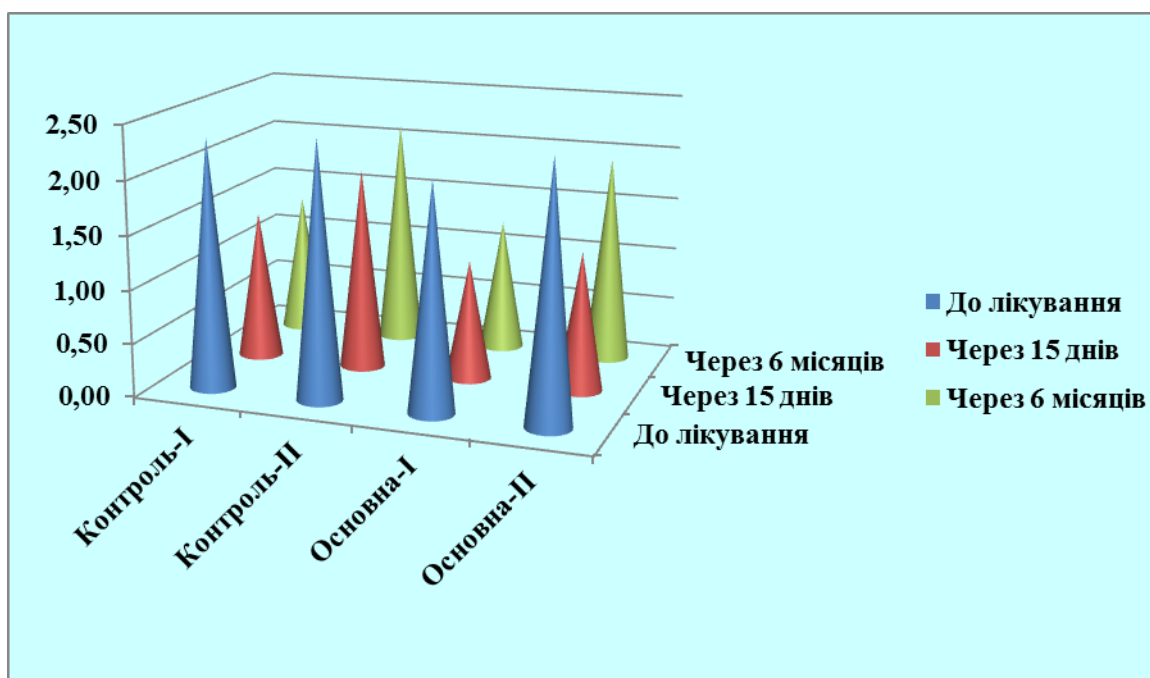


Рис. 6.6. Динаміка індексу гігієни Федорова - Володкіної в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГКГ

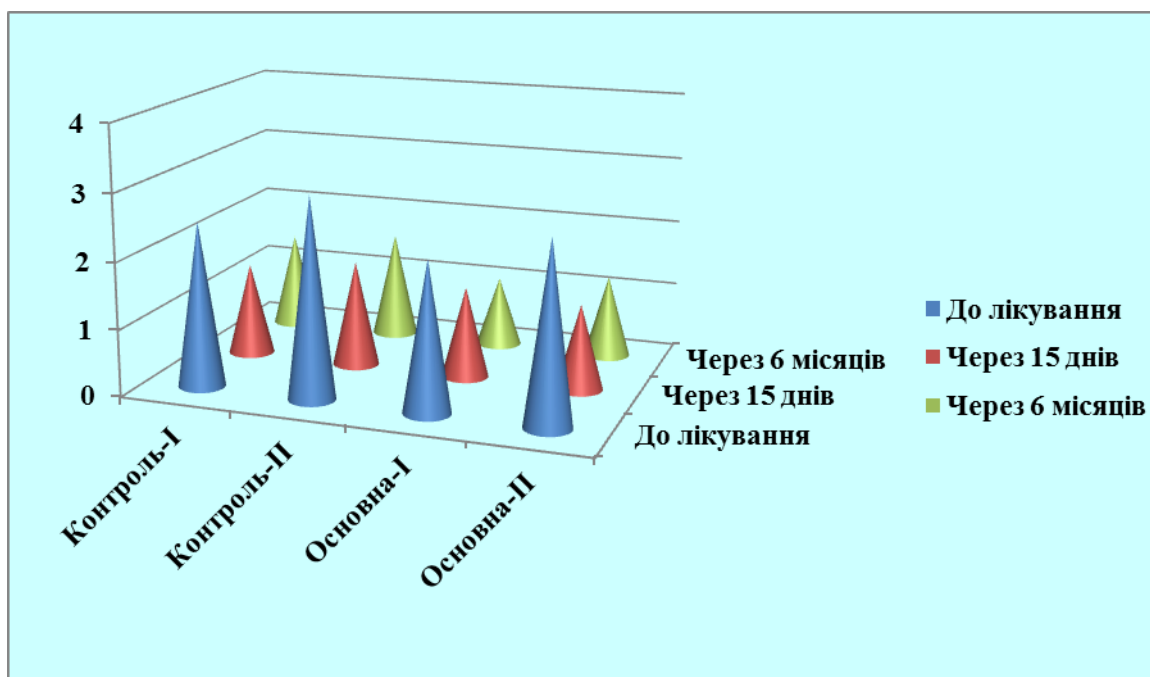


Рис. 6.7. Динаміка ІГ Федорова - Володкіної в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГП

Величина ІГ в обох групах хворих ХГП в найближчі строки спостереження суттєво знизився і складав $1,37 \pm 0,19$ в основній та $1,40 \pm 0,9$ в

контрольній групах хворих з першим ступенем пародонтиту ($p>0,05$). У осіб з другим ступенем захворювання зменшення ІГ було значиме в основній групі ($1,28\pm 0,047$) в порівнянні з контрольною, в якій значення ІГ становило $1,60\pm 0,13$ ($p<0,05$). Зменшення або повне зникнення запальних явищ позитивно відзначали на динаміці значення індексу Федорова-Володкіної в віддалені строки спостереження. Він знизився до рівня $1,06\pm 0,08$ (I ступінь), $1,24\pm 0,043$ (II ступінь) у хворих основної групи ($p<0,05$). Значення ІГ в осіб контрольної групи перевищували вказані показники і складали відповідно $1,44\pm 0,09$ та $1,60\pm 0,16$ ($p>0,1$). Таким чином, приведені вище дані показало покращення ІГ у хворих.

Свідченням нормалізації стану вільних і прикріплених ясен у хворих гінгівітом також слугувала динаміка індекса Loe (рис. 6.8).

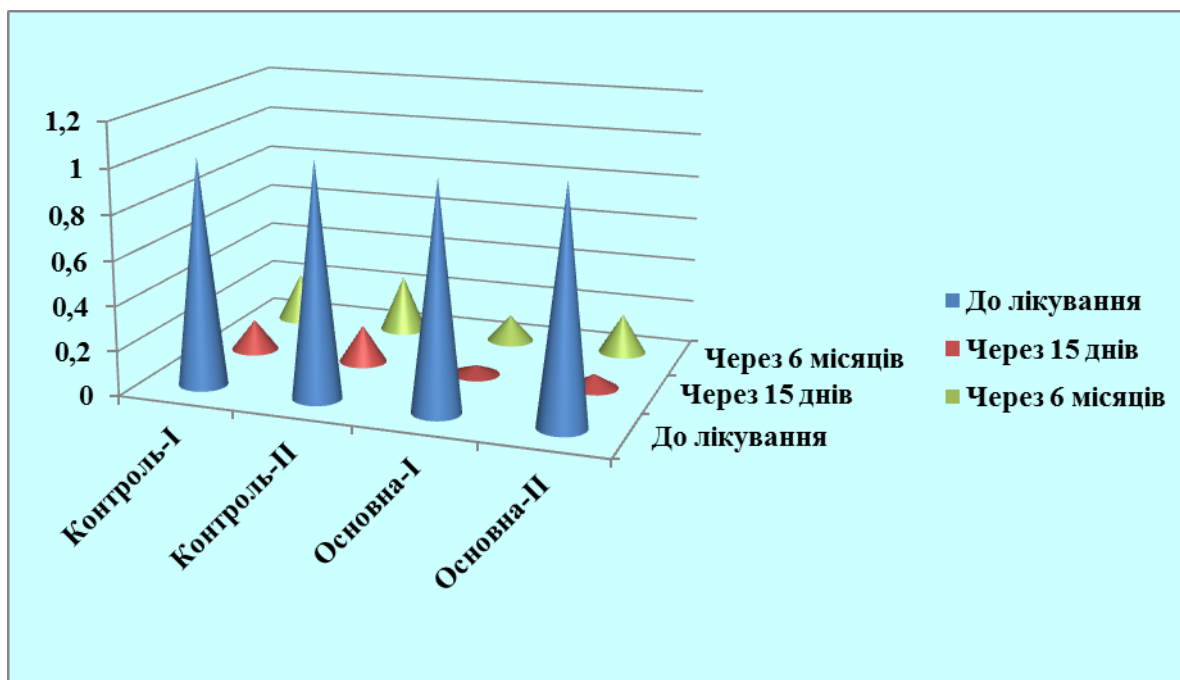


Рис. 6.8. Динаміка гінгівального індексу Loe в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГКГ

В основній групі в найближчі строки спостереження індекс Loe мав значення при I ступені тяжкості $0,041\pm 0,030$ II – $0,062\pm 0,023$ в контролі ($p>0,1$): I ступінь – $0,14\pm 0,066$, II ступінь – $0,17\pm 0,093$ та $0,23\pm 0,087$ ($p<0,1$). У віддалені строки спостереження визначення індексу Loe(г) показало, що у

хворих ХГКГ основної групи: I ступінь тяжкості складав $0,12 \pm 0,090$ та $0,18 \pm 0,093$ – (II ступінь тяжкості). Відповідно в контрольній групі – $0,22 \pm 0,085$ і $0,26 \pm 0,072$ ($p > 0,1$). Повне зникнення гноетечі, у всіх пацієнтів основної і контрольної груп хворих ХГП підтверджено бензидиновою пробою в найближчі та віддалені строки спостереження (рис. 6.9).

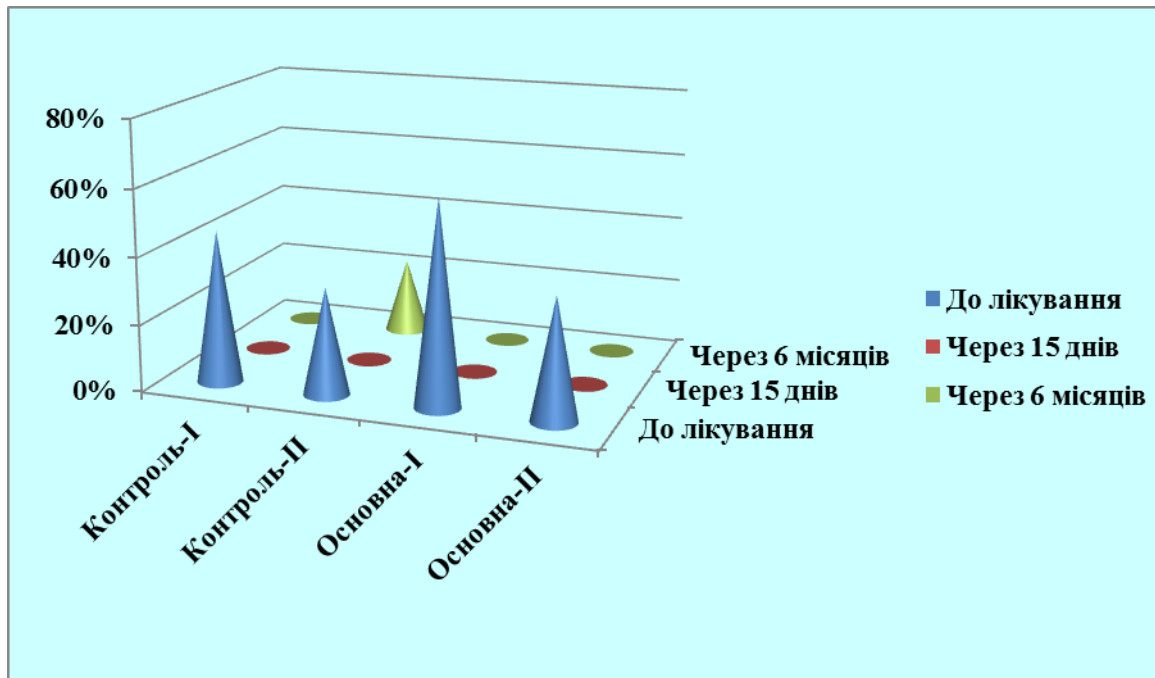


Рис. 6.9. Динаміка зміни показників бензидинової проби в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГП

Через 15 днів після проведеного лікування гнійний ексудат в пародонтальних кишнях хворих ХГП основної і контрольної груп був відсутній. Через 6 місяців гнійний ексудат в пародонтальних кишнях зафіксовано за допомогою бензидинової проби тільки 22,72 % випадків в групі контролю при II ступені ХГП. Це свідчить про високу клінічну ефективність ЛК з ДКМ® 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату.

Зміни відбулися в динаміці індексу Ramfjord (рис. 6.10).

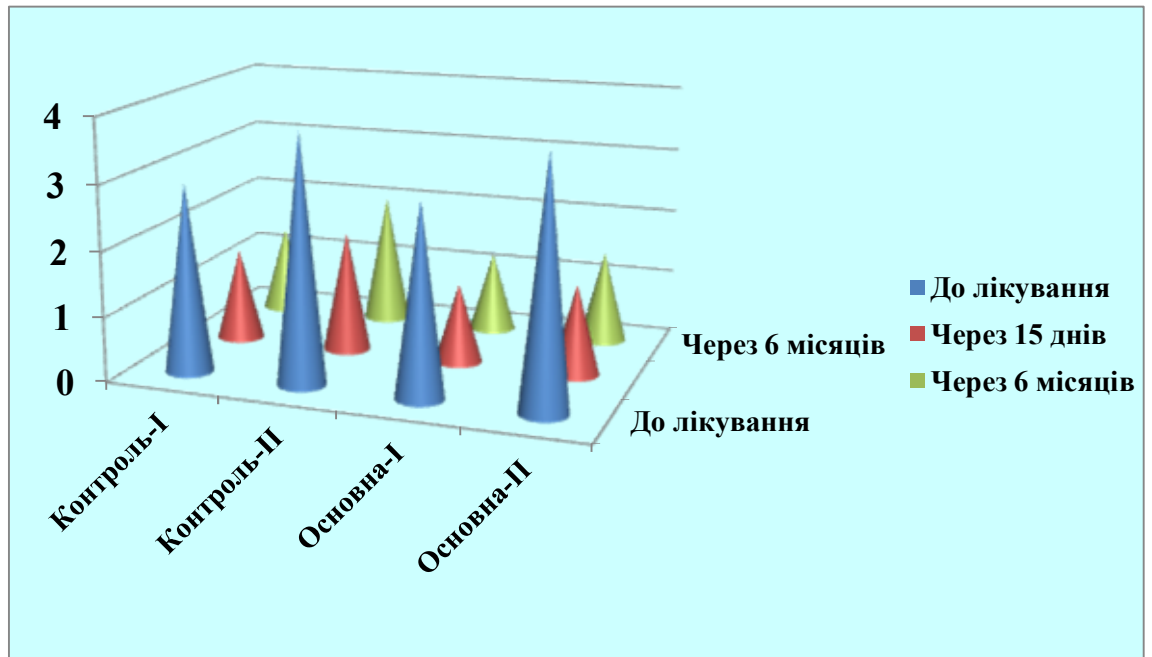


Рис. 6.10. Динаміка зміни індексу Ramfjord в процесі лікування та контрольного спостереження хворих ХГП

Його величина у хворих з I ступенем пародонтиту в основній групі складала $1,23 \pm 0,22$ %, в контрольній – $1,44 \pm 0,26$ % ($p > 0,1$) відповідно. В осіб з другим ступенем захворювання індекс Ramfjord дорівнював в основній групі $1,41 \pm 0,24$ %, в контрольній – $1,89 \pm 0,28$ % ($p > 0,1$). Аналіз індексу Ramfjord через 6 місяців після проведеного лікування показав, що в осіб з пародонтитом першого ступеню в основній групі він дорівнював $1,25 \pm 0,23$ проти $1,35 \pm 0,19$ в контролі ($p < 0,05$). В обстежених з другим ступенем пародонтиту індекс Ramfjord був нижчим $1,43 \pm 0,13$ і $2,03 \pm 0,18$ відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, дані об'єктивного обстеження, що підтверджують перераховані індекси та проби, показали високу лікувальну ефективність лікувальної композиції ДКМ® 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату в найближчі строки після лікування пародонтиту.

Спостереження над пацієнтами через шість місяців після проведеного лікування дало можливість констатувати, що комплексна терапія ЛК з ДКМ® у 81,8 % хворих гінгівітом і 78,0 % хворих пародонтитом досягли ремісії. В

випадку використання 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату ремісія була досягнута в 40,2 % осіб, уражених гінгівітом і в 40,8 % хворих пародонтитом. Дані об'єктивного огляду підтвердили в динаміці індивідуальні, середні значення індексів та проведених проб. Наведені дані проведених клінічних досліджень доводять, що комплексне лікування з застосуванням ЛК з ДКМ[®] у 81,8 % хворих гінгівітом і 78 % хворих пародонтитом забезпечило позитивний ефект лікування пацієнтів. В випадку використання 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату подібний ефект одержали в 40,2 % осіб, уражених гінгівітом і в 40,8 % хворих пародонтитом. Таким чином, висока клінічна ефективність лікувальної композиції з декаметоксином[®], служить обґрунтуванням для її широкого клінічного застосування в медичних стоматологічних установах України.

Результати досліджень, представлених в цьому розділі, опубліковано в друкованих працях:

1. Береза Б. М. Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином[®] для місцевого лікування гінгівіту / Б. М. Береза, О. А. Назарчук, Л. І. Чепель // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 169-172.

2. Мікробіологічне, клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Б. М. Береза, Н. В. Задерей [та ін.] // XV конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 16-18 жов. 2014 р. : матеріали конгресу. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2014. – С. 282.

3. Береза Б. М. Протимікробна ефективність антисептиків у місцевому лікуванні захворювань порожнини рота / Б. М. Береза, П. О. Кравчук, В. М. Буркот // *Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська наук.-прак. конф.*, 25 квіт. 2014 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2014. – С. 79-80.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягнення в профілактиці, лікуванні інфекційних запальних захворювань порожнини рота суттєво не вплинули на кількість ХГКГ, ХГП, які посідають чільне місце в щоденній роботі стоматолога. Антимікробні препарати є основним компонентом терапії запальних захворювань порожнини рота. Необхідно наголосити, що антисептичні препарати є унікальними лікарськими засобами, специфічна активність і дія яких зберігається тривалий час.

Наукові дослідження вітчизняних вчених успішно завершилися обґрунтуванням, впровадженням антимікробних лікарських препаратів декаметоксину[®], декасану[®], горостену[®], які мають високу протимікробну дію щодо антибіотикорезистентних варіантів стафілококів, стрептококів, ешерихій, вірусів, грибів, найпростіших. Для терапії і профілактики запальних захворювань порожнини рота протягом тривалого часу застосовують антибіотики. Сьогодні, в наступному десятилітті за справедливим твердженням вчених антибіотики, антисептики, хіміопрепарати будуть залишатись провідними засобами лікування запальних захворювань. Багаторічне застосування антибіотиків привело до поширення кандидозу порожнини рота, резистентних до антибіотиків варіантів бактерій, в тому числі стафілококів, стрептококів. На фоні переоцінки антибіотиків відродилась потреба в антисептиках. Лікарі справедливо вважають, що потрібно віддавати пріоритет антисептикам в терапії, профілактиці запальних захворювань порожнини рота.

На підставі наведених даних можна стверджувати, що непереборною перешкодою для ефективного лікування запальних захворювань парадонту, ясен залишається резистентність мікроорганізмів до лікарських антисептичних засобів, антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів. Серед бактерій, що заселяють ротову порожнину, домінують умовно-патогенні

грампозитивні, грамнегативні бактерії, що колонізують поверхню зубів. Мікроорганізми розкладають вуглеводи, викликають зсув рН в кислу сторону, призводять до руйнування емалі зубів. З полісахаридів утворюють декстран, сприяють утворенню зубних бляшок, леван. Декстран розкладається з утворенням кислих продуктів. Запальні процеси, незадовільна гігієна порожнини рота приводять до запалення. Так, асоціації лактобактерій сприяють розвитку карієсу зубів, утворюючи молочну кислоту. Грамнегативні бактерії, фузобактерії, лептотрихи ферментують вуглеводи, розкладають пептон до амінокислот, провокуючи розвиток ХГКГ, ХГП. Основним етіологічним чинником гінгівіту, пародонтиту є мікроорганізми, які колонізують анатомічні утворення порожнини рота. Значна кількість штамів стафілококу, стрептококу, ентеробактерій, бактероїдів, фузобактерій та інших володіє стійкістю до лікарських протимікробних препаратів.

Незважаючи на бурхливий розвиток досліджень кардинальні питання діагностики, лікування хронічних запальних хвороб парадонту залишаються до кінця нез'ясованими. Актуальність цієї проблеми обумовлена частотою та важкістю ХЗХП.

Дана робота присвячена оптимізації діагностики, лікування, профілактики ХЗХП з використанням сучасних лікарських антисептичних засобів.

Мета роботи – мікробіологічно обґрунтувати використання антисептиків для лікування пацієнтів ХГКГ, ХГП. Для реалізації мети поставили наступні завдання дослідження:

- на підставі мікробіологічних досліджень охарактеризувати властивості мікроорганізмів, виділених з ясневих кишень хворих хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ), хронічним генералізованим пародонтитом.

- дослідити чутливість до антибіотиків, антисептиків клінічних штамів мікроорганізмів ізольованих від хворих ХГКГ, ХГП.

– вивчити вплив несприятливих умов на протимікробну активність ДС[®], ДКМ[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®], МР, ХГ.

– за допомогою маспектрометрії дослідити фізико-хімічні властивості антисептичних препаратів; з використанням рентгенографії провести діагностику ХГКГ, ХГП у пацієнтів.

– визначити ефективність антисептиків для місцевого лікування хворих ХГКГ, ХГП та обґрунтувати використання антимікробних препаратів.

Актуальність хронічних запальних хвороб порожнини рота ґрунтується на поліетиологічності, значному розповсюдженні, неспецифічності, хронізації процесу, низькій ефективності антимікробного лікування. Відповідно сучасній концепції патологію пародонту зумовлює персистенція в порожнині рота парадонтопатогенної мікрофлори. Доцільно наголосити, що проявом еволюції умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають захворювання, є постійне прогресування місцевого ураження парадонту.

Враховуючи викладене вище, доцільно зазначити, що невід’ємною складовою лікування даної патології є використання антимікробних препаратів, які знизили захворюваність людей та збільшили тривалість життя. Широке застосування цих чудодійних препаратів висвітлило недоліки лікування хворих, ускладнення, які обумовлені формуванням резистентності до антибіотиків. Одночасно потрібно наголосити, що невід’ємною умовою етіологічного лікування залишається нормалізація мікробіологічної ситуації в порожнині рота пацієнтів з хронічною патологією пародонту.

Системне антимікробне лікування має переваги і недоліки. Серед перших: доставка препарату в основу ясневих кишень, санація потенційних джерел реінфекції, лікування всіх зон одночасно. Окрім того, для системної антимікробної терапії існує велике розмаїття препаратів. Системне застосування антибіотиків – достатньо ефективний метод лікування при хірургічних втручаннях в порожнині рота, а також лікуванні в тих випадках

коли стандартна терапія неефективна. До недоліків системного антимікробного лікування можна віднести неможливість досягнення високої концентрації препаратів в слині, розвиток алергічних реакцій, наявність дисбактеріозу, формування полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Місцеве медикаментозне лікування ХЗХП спрямоване на усунення симптоматичного гінгівіту, пригнічення умовно-патогенної мікрофлори, нормалізацію стану судинної системи, усунення гіпоксії, стимуляцію репаративних процесів в тканинах пародонта. В арсеналі місцевої медикаментозної терапії гінгівіту і пародонтиту використовують антимікробні лікарські засоби. Клінічна ефективність антибіотиків, антисептиків характеризується їх здатністю проникати через фізіологічні бар'єри організму людини, що розширює перспективу застосування їх для лікування інфекційних захворюваннях різної локалізації.

Лікування ХЗХП проводять антисептичними лікарськими препаратами. Вони належать до різних хімічних сполук і суттєво відрізняються фізичними, хімічними, фармакологічними характеристиками, спектром і механізмом дії на збудників. Сучасні напрями, застосування в стоматології лікарських антисептичних препаратів можна сформулювати в наступних принципах: високий антимікробний ефект в нетоксичних дозах для організму пацієнта; відсутність або повільне формування резистентності збудників до антисептиків; збереження препаратом протимікробного ефекту в біологічних рідинах організму; низький рівень інактивації препаратів білками сироватки крові, тканинними ферментами; швидке досягнення і підтримання діючої концентрації антисептиків протягом тривалого періоду у вогнищі запалення; зручна лікарська форма антисептичного засобу для різних вікових груп, що забезпечує максимальний ефект і стабільність в звичайних умовах зберігання.

Вибіркове зв'язування біологічно активними речовинами патогенних мікроорганізмів приводить до зупинки їх розмноження, репродукції. Доведено, що лікарські препарати декаметоксин[®], етоній взаємодіють з

фосфатними групами, атомами основ, які знаходяться в борозенках. Асоціація таких молекул з ДНК відбувається за рахунок взаємодії з позитивними зарядами фосфатів ДНК і з допомогою водневих зв'язків. В декаметоксину[®] велику роль відіграють гідрофобні сили, які обумовлюють зміцнення структури ДНК при зв'язуванні, інтегруванні дії ферментів, які забезпечують функціонування генетичного апарату мікробних клітин. Встановлено, що декаметоксин[®] проявляв лікувальну дію за рахунок приєднання молекули препарату до ДНК, яке стабілізувалось простими фізичними або хімічними зв'язками. Перевагою лікарських антисептичних препаратів перед антибіотиками є те, що до них повільно розвивається резистентність умовно-патогенних мікроорганізмів.

Тривале використання антибіотиків супроводжує формування резистентності мікрофлори, алергічних реакцій, дисбактеріозу порожнини рота. Швидкий ріст стійкості до антибіотиків у мікроорганізмів в процесі місцевого застосування знижує ефективність антибіотикотерапії.

Практична медицина має антисептичні препарати короткотривалої і довготривалої дії. Антисептики короткотривалої дії застосовують для профілактики, довготривалої дії – для лікування хвороб. Дію антисептика можна продовжити за допомогою лікарської форми препарату. Лікарські антисептичні форми не забарвлюють шкіру пацієнта, не забруднюють перев'язувальні матеріали, білизну, одяг, не виділяють неприємний запах. Субстанція антисептика, його готові лікарські форми мають стійкість до світла, температури, активні в присутності біоорганічних субстратів, в процесі стерилізації та зберігання.

Антисептики добре розчиняються в ліпідах; погано, помірно в воді, тому, що розчинність у воді затрудняє створення на тривалий час достатньої протимікробної концентрації в ділянці аплікації антисептичного препарату. Крім цього, збільшується ризик токсичної дії та селекції стійких до препарату форм мікроорганізмів, виникнення дисбактеріозу. Погана

розчинність антисептика в воді і гарна в ліпідах забезпечують кумуляцію антисептика в місці нанесення.

Успішна наукова дослідна діяльність з пошуку нового лікарського препарату є результатом довготривалої стратегії, яка вимагає значних інвестицій в нові технології, залучення значних фінансових ресурсів. Необхідно «просіяти» приблизно 300 – 600 хімічних сполук, щоб відібрати один засіб-кандидат. Приблизно 15 таких кандидатів потрібно всебічно дослідити, щоб запропонувати на фармацевтичний ринок один лікарський препарат. Процес розробки і просування на ринок нового препарату вимагає в середньому 12-15 років. Витрати на дослідження, освоєння промислового випуску нового препарату в середньому складають 450 млн. доларів США.

В основі створення лікарських антисептичних засобів лежить одержання потенційно активних антимікробних препаратів. Згідно з такою програмою на кожному етапі досліджень бажано одночасно розвивати декілька напрямів дослідження антибактеріальних, протівірусних, протигрибкових лікарських антисептичних засобів.

В даній дисертації представлені дані по вивченню властивостей антибіотиків, лікарських антимікробних препаратів декаметоксину[®], ДС[®], горостену[®], палісану, лікарської композиції (ЛК з ДКМ[®]), хлоргексидину. В розділі викладено відомості про об'єкт та предмет дослідження. Об'єктом дослідження були 92 пацієнти ХГКГ у віці 16-18 років. Предметом дослідження були: референтні штами мікроорганізмів, які зберігаються в музеї живих культур кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України та ізоляти, вилучені у хворих ХГКГ у період 2011-2015 рр., лікарські антисептичні препарати (ДКМ[®], ДС[®], ГС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ).

Декаметоксин[®] відповідає АНД, затвердженої наказом МОЗ України від 13.04.2012 р. № 264. Реєстраційне посвідчення № UA/12128/01/01.

Приготування поживних середовищ здійснювали відповідно до ГОСТУ 10.444. 1 – 84 (СТСЭВ 3833 – 82) «Приготовление растворов,

реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також за інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000.

Термін «набута стійкість» застосовують в тих випадках, коли серед чутливої до даного антимікробного препарату популяції мікроорганізмів виявляють стійкі варіанти клітин. Первинну, вторинну стійкість до антимікробних засобів обумовлюють мутації. Первинну стійкість як результат мутації виявляють у окремих клітин бактеріальної культури до початку лікування антимікробними препаратами. Вторинна стійкість, як правило, розвивається і може наростати при контакті з антибактеріальним препаратом. Стійкі до антибіотиків, антисептиків мутанти зустрічали в мікробній популяції з частотою від $1:10^6$ до $1:10^{13}$ клітин. Мутації не є направлені і не зв'язані з впливом антибіотиків, антисептиків, які відіграють лише роль селективних агентів. Значення стійких варіантів для клінічної медицини витікає з природи набутої стійкості: селективна дія антибіотиків, антисептиків приводить до елімінації чутливих особин популяції, переважного вживання і поширення стійких клітин серед збудників інфекційних захворювань.

Особливості розвитку стійкості до різних груп антимікробних препаратів мають практичне значення для вибору препаратів, схем лікування, визначення показань до поєднаного застосування антимікробних препаратів. Різною швидкістю стійких варіантів збудників в процесі лікування пояснюють відсутність позитивного ефекту антибіотикотерапії, антисептикотерапії. Формування стійкості у *S. aureus* досліджували на МПБ. Після кожних 5 пасажів з антисептиками у *S. aureus*, *C. albicans* визначали морфологію, культуральні, тінкторіальні властивості, чутливість до протимікробних засобів. Попередньо створювані умови, за яких покращувалась ефективність формування стійких варіантів мікроорганізмів.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували згідно з загальноприйнятими методами. В пакеті «Microsoft Excel» створювали базу даних; в стандартному пакеті прикладних програм для методико-біологічних досліджень «STATISTICA 6,0» провели статистичну обробку числових результатів. Застосовували метод варіаційного аналізу з визначенням середньої арифметичної (M), середньої похибки середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності відмінностей (p). Результати вважали достовірними якщо значення $p < 0,05$; при значеннях $p < 0,01$ – високодостовірними.

З ясеневих кишень здорових людей виділено 108 штамів мікроорганізмів, серед яких переважали стрептококи і стафілококи. В пацієнтів ХГКГ з першим та другим ступенем важкості ізолювали 475 штамів мікроорганізмів, які часто виділяли в асоціаціях.

Кількість мікроорганізмів в ясеневих кишнях у здорових людей знаходилась в кількості $1 \cdot 10^{10}$ - $1 \cdot 10^{11}$ КУО/мл. У хворих з першим ступенем важкості з діагнозом ХГКГ 22,28 % : 10^{11} - 10^{12} КУО/мл. З другим ступенем важкості ХГКГ – 27,20 % : $1 \cdot 10^{12}$ - 10^{13} КУО/мл. Таким чином, в умовах вираженого запального процесу, кількість мікроорганізмів в ясеневих кишнях збільшилась в декілька разів в порівнянні зі здоровими людьми. В таких умовах було важливо вяснити кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* в ясеневих кишнях здорових людей і хворих, оскільки дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляли в мікрофлорі ротової порожнини. Так, в ясеневих кишнях здорової людини *C. albicans* були присутні в кількості $1 \cdot 10^1$ - $1 \cdot 10^3$ КУО/мл.

Мікроорганізми перебували в асоціаціях в кількості від 2 до 7 видів. В ясеневій кишні, ясеневій рідині умовнопатогенні мікроорганізми здатні продукувати токсини, ферменти агресії, які накопичуються, просочують ясна, негативно впливаючи на пародонт. Бактеріальні токсини легко проникають через епітелій ясеневої кишні і викликають патологічні зміни пародонту: посилення трансудації; секрецію колагенази; секрецію

лізосомних кислих гідролаз макрофагів і агранулоцитів; продукцію прозапальних цитокінів та інші. Закономірно, що мікробні асоціації агресивно руйнують клітини слизової оболонки завдяки дії аміаку, індолу, скатолу, сірководню.

Таким чином, умовнопатогенні мікроорганізми, які населяють ясневі кишені хворих ХГКГ, хронічним генералізованим пародонтитом, відігравали важливу роль у етіології запальних процесів. Результати мікробіологічного дослідження дозволили визначити властивості мікроорганізмів, локалізованих у ясневих кишнях хворих, показати їх патогенетичну роль в перебігу інфекційно-запальних захворювань. Можна вважати доведеним, що госпітальні штами мікроорганізмів є серйозною загрозою для здоров'я людей.

Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводили до наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Значна частина штамів коагулазопозитивних стафілококів була чутливою до олеандоміцину, лінкоміцину, поліміксину, левофлораксацину, офлораксацину, гатіфлораксацину, ципрофлораксацину. Водночас не виявлено резистентних варіантів стафілококу до фторхінолонів. Серед клінічних штамів стафілококів виявлено помірно резистентні штами до оксациліну, поліміксину, стрептоміцину, ванкоміцину, левоміцетину, лінкоміцину. Таким чином, антимікробними препаратами вибору в лікуванні хворих ХГКГ, ХГП залишаються олеандоміцин, левофлораксацин, лінкоміцин, офлораксацин, гатіфлораксацин, ципрофлораксацин, ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®].

Переважна більшість ешерихій були чутливими, помірно чутливими до лінкоміцину (52,04%), хлорамфеніколу (79,44%), цефоперазону/сульбактаму (73,96%), офлораксацину (86,29%), левофлораксацину (80,82%), гатіфлораксацину (89,03%), ципрофлораксацину (82,19%). Встановлено, що більшість штамів ешерихій була резистентна до оксациліну (69,86 %), лінкоміцину (47,96 %), поліміксину (56,18 %), еритроміцину (61,66%).

Значний відсоток *C. albicans* до 72,54 % зберігали чутливість до амфотерицину В, ністатину (57,84 %). Доведено, що лише 48,03 % штамів *C. albicans* були чутливими до ітраконазолу. Потрібно підкреслити, що 32,36-42,24 % штамів *C. albicans* були резистентними до ністатину, флюконазолу, ітраконазолу, клотримазолу. В межах 9,8-18,62 % виявили помірну резистентність штами *C. albicans* до ністатину, амфотерицину В, флюконазолу. Препаратом вибору для санації *Candida albicans* можна вважати амфотерицин В, виходячи з чутливості грибів до протигрибкових препаратів.

Вивчення чутливості до декасану[®] дріжджоподібних грибів *C. albicans* показало, що мінімальна фунгістатична активність декасану[®] знаходилась в межах 0,97-62,5 мкг/мл. Встановлено, що декасан[®] діяв фунгіцидно на клінічні штами *Candida* в межах 1,95-125 мкг/мл, що вище в порівнянні з фунгістатичною активністю препарату. Доведно, що необхідно рекомендувати застосовувати антимікробні препарати за даними чутливості мікрофлори порожнини рота до протимікробних препаратів. Музейний та клінічні штами *Staphylococcus spp.* виявились високочутливими до МБЦК ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ДС[®] (0,48-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ГС[®] (0,48-31,25 мкг/мл), ПС[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ХГ (3,9-31,25 мкг/мл). Встановлено, що ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®] володіли високою антимікробною активністю по відношенню до стафілококів (0,24-31,25 мкг/мл); *Bac. subtilis* і *Bac. cereus* (7,81-62,5 мкг/мл). Штами ешерихій, клебсієл зберігали чутливість до бактерицидних концентрацій ДС[®] (7,81-62,5 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (15,6-62,5 мкг/мл), ГС[®] (31,25-62,5 мкг/мл), ПС[®] (7,81-31,25 мкг/мл). *C. albicans* виявились чутливими до фунгіцидної дії ДКМ[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ДС[®] (7,81-31,25 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (3,9-15,6 мкг/мл), ГС[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ПС[®] (3,9-15,6 мкг/мл). Штами псевдомонад, протеїв мали природну резистентність до ДКМ[®] (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), ДС[®] (31,25 мкг/мл; 500 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (62,5-250 мкг/мл), ГС[®] (125-500 мкг/мл), ПС[®] (62,5-125 мкг/мл; 31,25-62,5 мкг/мл). Дослідні штами грамнегативних

мікроорганізмів виявились стійкими до хлоргексидину (62,5–500 мкг/мл), мірамістину (62,5-500 мкг/мл). Проте, препарати ХГ, МР показали помірну стійкість стафілококів на рівні 7,81-31,25 мкг/мл, *S. albicans* (15,6-125 мкг/мл).

Патогенний стафілокок має біологічні властивості, які характеризують їх неоднорідність і здатність легко адаптуватись до несприятливих умов, що зумовлює його часте виявлення у хворих з запальними процесами порожнини рота. Поширення патогенних штамів стафілококу, які стійкі до антибіотиків, у стоматологічних хворих, диктує необхідність вивчення їх чутливості до нових антитетичних препаратів (ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], МР, ХГ). Чутливість 37 клінічних антибіотикорезистентних штамів стафілококу до антисептичних лікарських препаратів була наступною. ЛК з ДКМ[®] проявляла бактерицидну активність на клінічні штами стафілококу (0,53±0,21 мкг/мл). На другому місці за активністю щодо стафілококів знаходився ДС[®] (0,84±0,48 мкг/мл). Таким чином, лікарські антисептичні засоби, що містять ДКМ[®] проявляють високу антистафілококову бактерицидну активність. Активність антисептичних препаратів ДКМ[®], ПС[®], ДС[®], ХГ може залежати від кислого, лужного середовища, тому доцільно було вивчити протимікробну активність ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ в слабокислому та слаболужному поживних середовищах.

Встановлено, що слабкисле поживне середовище (рН 6,0) в порівнянні з контролем (рН 7,2) суттєво не впливало на протистафілококову дію ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®]. При цьому суттєвої різниці не виявляли в антибактеріальній активності досліджуваних антисептиків. Так, МБцК цих препаратів, щодо штамів стафілококу знаходилась в межах 0,12 мкг/мл - 3,9 мкг/мл (середовище з рН 6,0). Антимікробні властивості антисептичних препаратів по відношенню до 20 антибіотикорезистентних штамів стафілококу в слабкислому середовищі зменшувались до контролю в 2 рази. Отже, досліджувані антисептики можна відносити до антимікробних засобів,

які проявляють високу антистафілококову активність в середовищі з рН 6,0, забезпечуючи лікувальну дію у вогнищі запалення.

Слаболужне середовище (рН 8,0) суттєво також не впливало на мікробіцидну активність ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®]. Доведено, що в слаболужному середовищі рН 8,0 антисептичні препарати ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®] зберігали високу антистафілококову активність по відношенню до клінічних штамів, виділених від хворих з ХГКГ, ХГП. Концентрації антисептичних препаратів в лікарських засобах в багато разів переважають діючі МБцК щодо штамів стафілококу, ізольованих у хворих. Одержані результати чутливості полірезистентних штамів стафілококу до антисептиків дозволяють характеризувати їх як засоби, що зберігають високу бактерицидну дію в слабокислому та слаболужному поживних середовищах, забезпечуючи ефективний лікувальний потенціал. В МПБ з 5 % додаванням сироватки крові встановлено збільшення МБцК полірезистентних до антибіотиків штамів стафілококу у ДКМ[®] (в 2 рази), декасану[®] (в 2-4 рази), ЛК з ДКМ[®] (в 2 рази), палісану[®] (в 2 рази), хлоргексидину (в 2 рази). Підсумовуючи результати вивчення впливу білків крові в поживному середовищі (5 %, 10 %) слід відзначити, що білки крові впливали на зростання МБцК ДКМ[®], ДС[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®], ХГ. Можливо подальше збільшення концентрації білків сироватки в поживному середовищі викличе подальшу інактивацію антисептиків.

Формування резистентних варіантів мікроорганізмів до нових антисептиків має безумовне практичне значення для їх застосування. Протягом тридцяти пасажів штамів стафілококу до ДС[®] спостерігали повільне формування резистентності. В присутності антимікробних лікарських засобів у стафілококів може по різному до них формуватись резистентність, тому цей процес було цікаво вивчити до ЛК з ДКМ[®]. Доведено, що формування резистентності у штамів стафілококу до ЛК з ДКМ[®], проходило поступово. Проте, у клінічних штамів стафілококу стійкість зростала швидкими темпами і знизилась у 8 разів. В наступній серії

дослідів вивчали формування резистентності у штамів стафілококу до антисептичного препарату палісану[®]. Показано, що стійкість стафілококів до ПС[®] після 5 пасажів виросла у 2 рази, після 10 пасажів – у 4 рази, після 15 пасажів – у 8 разів, після 20 пасажів до 32 разів, після 30 пасажів – у 64 рази. Доведено, що селекція стійких варіантів стафілококу до ПС[®] відбувалася швидше ніж до ДС[®] і ЛК з ДКМ[®]. Формування стійкості стафілококів до декасану[®], ЛК з ДКМ[®], палісану[®] супроводжувалось зміною морфології, культуральних, біохімічних властивостей, що доцільно враховувати в процесі проведення мікробіологічного обстеження пацієнтів. Пригнічення біологічних властивостей бактерій в процесі формування стійкості вочевидь зумовлено змінами функціональної активності ферментів мікробних клітин.

За допомогою маспектрометричного методу визначали масу лікарських антисептичних препаратів з ДКМ[®] вимірюючи величини відношення m/n – співвідношення маси (m) до заряду (n) іону, отриманого методом іонізації досліджуваної речовини. Маспектрометричне дослідження проводили з використанням часопротітного маспектрометра МСБХ-01 (“Selmi”) з іонізацією зразка осколками ділення каліфорнію (252) за методикою плазмено-десорбційної маспектрометрії (ПДМС) по Макфарлейну. Зразки палісану[®] наносили на позолочений пробонесучий диск і висушували на повітрі. Одночасно наносили 10-12 проб, що забезпечувало ідентичність зняття спектрів. Вибиті з проби іони прискорювались в електричному полі і розділялись за масами під час дрейфу у вакуумній камері до «стопового детектору». Результати обробляли з використанням комп’ютерних програм. Роздільна здатність приладу за масами – 1000. Діапазон досліджень мас від 1 до 20000 дальтон. Поріг чутливості по бичачому інсуліну 1 pmoI, прискорюючі напруги до 30 kV, відносна похибка вимірювань мас – в діапазоні 1-6 тисяч дальтон – 0,01%.

Встановлено, що маса молекулярного іону ДКМ[®] дорівнювала 693 дальтон. Для маспектру ДКМ[®] були характерні наявність піків m/n : 657,5 дальтон, тобто, молекулярний іон ДКМ[®] без одного атому хлору з

характерними осколочними іонами m/n 287 і 425 дальтон. Поява молекулярного іону ДКМ[®] з вказаними осколочними іонами m/n 287 і 425 дальтон була зумовлена структурною будовою молекули ДКМ[®]. Окрім цих піків в маспектрах знаходили піки вихідних продуктів синтезу ДКМ[®] (ментол - m/n 158 дальтон, тетраметилдіамінодекан – 228 дальтон, ментилмонохлорацетат з атомом калію – 271 дальтон).

Маспектрометричний метод дослідження доцільно в подальшому застосовувати для вивчення фізико-хімічних властивостей нових лікарських антисептичних препаратів з ДКМ[®].

Методика використання протимікробних засобів в основних групах пацієнтів включала наступні варіанти. При наявності клінічних кишень лікувальну композицію (ЛК з ДКМ[®]) інстилювали в кишені. В випадку катарального запалення ЛК з ДКМ[®] за допомогою аплікаторів і аплікаційної ложки наносили безпосередньо на ясна. Окрім того, при атрофії міжзубних сосочків і наявності міжзубних проміжків ЛК з ДКМ[®] на турундах вводили в останні. Для лікування пацієнтів контрольної групи використовували 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату за аналогічною методикою. Декаметоксин[®], хлоргексидину біглюконат назначали хворим через день.

Комплексне лікування пародонтиту з застосуванням ЛК з ДКМ[®] супроводжувалося ліквідацією запальних явищ в пародонті на $2,1 \pm 0,2$ дні раніше, ніж у випадках застосування 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату. Як і у випадках лікування гінгівіту через 2-3 дні після початку лікування хворі основної групи відмічали зменшення або відсутність кровоточивості ясен. В контрольній групі відсутність кровотечі ясен досягали лише через 4-5 днів. Порівнюючи ефективність 0,05% розчину хлоргексидину біглюконату та ЛК з ДКМ[®] в найближчі та віддалені строки спостереження, можна констатувати перевагу ЛК з ДКМ[®] для лікування як гінгівіту, пародонтиту.

Комплексна терапія, включаючи ЛК з ДКМ[®], сприяла швидкому і повному купіруванню процесу. Через шість місяців після проведеного

лікування пацієнтів доведено, що завдяки комплексній терапії ЛК з ДКМ[®] досягли ремісії (81,8 %) хворих гінгівітом і пародонтитом (78,0 %). В випадку використання 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату ремісія була досягнута в осіб, уражених гінгівітом (40,2 %) і в хворих пародонтитом (40,8 %). Дані об'єктивного огляду підтвердили в динаміці індивідуальні, середні значення індексів та проведених проб. Доведено, що комплексне лікування з застосуванням ЛК з ДКМ[®] хворих гінгівітом (81,8 %) і хворих пародонтитом (78 %) забезпечило позитивний ефект лікування пацієнтів. В випадку використання 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату подібний ефект одержали в осіб, уражених гінгівітом (40,2 %) і в хворих пародонтитом (40,8 %). Таким чином, висока клінічна ефективність лікувальної композиції з декаметоксином[®], служить обґрунтуванням доцільності для її клінічного застосування в медичних стоматологічних установах України.

Наказом МОЗ України № 2 від 03.01.2012 р. (реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/5364/01/01) дозволено застосування декасану[®] для лікування стоматологічних захворювань (виразково-некротичний гінгівіт, дистрофічно-запальна форма пародонтиту I – II ступеня важкості в стадії загострення).

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та науково обґрунтоване вирішення актуального завдання щодо експериментального, клінічного дослідження антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів ДС[®], ДКМ[®], ЛК з ДКМ[®], ПС[®]; означено формування резистентності у стафілококів до антисептичних препаратів. Доведено ефективність антимікробних препаратів у пацієнтів з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом першого та другого ступеня важкості.

1. На підставі мікробіологічних досліджень доведено, що у пацієнтів хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, хронічним генералізованим пародонтитом в ясневих кишнях знаходять збудники захворювань (стафілококи – 61,75 %; стрептококи 18,67 %; ешерихії 17 %; *Candida albicans* – 32,1 % та інші мікроорганізми), що відіграють роль етіологічних чинників хвороби. Рентгенологічно виявляються зміни на початковій стадії захворювання пародонту, деструкцію кортикального шару в ділянках верхівок міжкоміркових перегородок, розширення періодонтальних щілин.

2. Виражений запальний процес у пацієнтів характеризує збільшення кількості мікроорганізмів в ясневих кишнях в декілька разів. В ясневих кишнях здорових людей кількість мікроорганізмів складає 1×10^{10} – 1×10^{11} КУО/мл. У 22,28 % пацієнтів на ХГКГ першого ступеня важкості кількість мікроорганізмів складає 1×10^{11} – 1×10^{12} КУО/мл; у 27,20 % хворих з ХГКГ другого ступеня важкості відповідно 1×10^{12} – 1×10^{13} КУО/мл.

3. Лікарські антисептичні препарати ДС[®], ДКМ[®], ГС[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®], МР, ХГ мають високу мікробіцидну активність щодо музейних, клінічних штамів стафілококів (0,24-7,8 мкг/мл), *Candida albicans* (3,9-7,8 мкг/мл). Клінічні штами стафілококів володіть високою чутливістю до левофлоксацину (75 %), офлоксацину (69,73 %), гатіфлоксацину (55,26 %),

ципрофлоксацину (52,63 %), олеандоміцину (25 %). Помірно резистентні штами стафілококу зберігають чутливість до ципрофлоксацину (47,37 %), левофлоксацину (25 %), тетрацикліну (37,80 %), цефоперазону/сульбактаму (59,21 %), стрептоміцину (51,31 %), оксацикліну (46 %), олеандоміцину (30,26 %), лінкоміцину (22, 37 %), ванкоміцину (27,63 %), апміциліну (22,37 %).

4. Штами стафілококу зберігають високу чутливість до мікробіцидної дії ДС[®] (0,48-15,6 мкг/мл), ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ГС[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ПС[®] (0,24-15,6 мкг/мл), ХГ (3,9-31,25 мкг/мл), МР (7,81-15,6 мкг/мл).

Штами ешерихій, клебсієл зберігають високу чутливість до бактерицидних концентрацій ДС[®] (7,81-62,5 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (15,6-62,5 мкг/мл), ГС[®] (31,25-62,5 мкг/мл), ПС[®] (7,81-31,25 мкг/мл). Штами псевдомонад, протеїв мають чутливість до ДКМ[®] (500 мкг/мл; 250 мкг/мл), ДС[®] (31,25 мкг/мл; 500 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (62,5-250 мкг/мл), ГС[®] (125-500 мкг/мл), ПС[®] (62,5-125 мкг/мл; 31,25-62,5 мкг/мл). Дослідні штами грамнегативних мікроорганізмів виявляють чутливість до хлоргексидину (62,5-500 мкг/мл), мірамістину (62,5-500 мкг/мл). Штами *S. albicans* мають високу чутливість до фунгіцидної дії ДКМ[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ДС[®] (7,81-31,25 мкг/мл), ЛК з ДКМ[®] (3,9-15,6 мкг/мл), ГС[®] (3,9-31,25 мкг/мл), ПС[®] (3,9-15,6 мкг/мл), МР (31,25-62,5 мкг/мл), ХГ (15,6-125 мкг/мл).

5. Лікарські антисептичні препарати ДС[®], ДКМ[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®] зберігають антистафілококову активність у слабнокислому середовищі (рН 6,0) в межах 0,12-3,9 мкг/мл і забезпечують ефективну дію на запалення в пародонті. Діючі ефективні концентрації антисептиків проявляють мікробіцидну активність у слаболужному середовищі з рН 8,0. Білки сироватки крові в концентрації 5 %, 10 % в поживному середовищі викликають зростання МБЦК антисептиків ДС[®], ДКМ[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®], ХГ, що обумовлено взаємодією лікарських препаратів з білками поживного середовища.

6. Формування резистентних до ДС[®], ПС[®], ЛК з ДКМ[®] варіантів штамів стафілококів протягом тридцяти пасажів відбувається повільно та супроводжується змінами морфології, культуральних, біохімічних властивостей бактерій. Доведено, антисептикорезистентні штами стафілококів не мають перехресної стійкості до антибіотиків.

7. За маспектрометричним дослідженням встановлено, що маса молекулярного іону ДКМ[®] дорівнює 693 дальтон. Поява молекулярного іону ДКМ[®] з осколочними іонами m/n 287; 425 дальтон зумовлює молекула лікарського препарату. Маспектрометричний метод доцільно використовувати для ідентифікації лікарських антисептичних препаратів, які містять ДКМ[®].

8. Лікарські препарати декасан[®], декаметоксин[®], горостен[®], хлоргексидин доцільно застосовувати для місцевого лікування хворих ХГКГ, ХГП, в тому числі виразково-некротичного гінгівіту, дистрофічно-запальна форми пародонтиту I-II ступеня важкості в стадії загострення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В промисловому виробництві вітчизняних лікарських антисептичних препаратів на фармацевтичних підприємствах України доцільно використовувати наступну аналітичну нормативну документацію (АНД):

1. АНД. Decamethoxinum. Декаметоксин. Реєстраційне посвідчення № UA/12128/01/01 від 13.04.2012 р. Реєстраційне посвідчення № UA/12180/01/01 від 01.06.2012 р.

2. АНД лікарський антисептичний препарат декасан[®] зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 03.01.2012 р.

3. АНД лікарський антисептичний препарат горостен[®] зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування. Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 від 15.01.2015 р.

Інструкції по медичному застосуванню вітчизняних антисептичних лікарських препаратів декасану[®], декаметоксину[®], горостену[®] затверджено Фармакологічним комітетом МОЗ України.

Лікарські препарати декасан[®], декаметоксин[®], горостен[®], рекомендовано для лікування, профілактики бактеріальних, вірусних, грибкових запальних захворювань різної локалізації, в тому числі виразково-некротичного гінгівіту, дистрофічно-запальної форми пародонтиту I-II ступеня важкості в стадії загострення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Львова Л. В. Стрептококк наносит удар / Л. В. Львова // Провизор. – 2000. – № 8. – С. 37-38.
2. Грузина В. Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В. Д. Грузина // Антибиотики і хіміотерапія. – 2003. – № 48 (10). – С. 32-39.
3. Ильина Т. С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генотический контроль и системы регуляции их развития / Т. С. Ильина, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург / Генетика. – 2004. – № 40 (11). – С. 1-12.
4. Stewart P. S. Antibiotic tolerance in biofilms and its role in persistent infections / P. S. Stewart // In: 11th International congress on infectious diseases. – Cancun, Mexico, 2004. – № 56.002. On disk.
5. Sutherland I. W. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework / I. W. Sutherland // Microbiology. – 2001. – № 147. – P. 43-49.
6. Tetz V. V. Extracellular phospholipids of isolated bacterial communities / V. V. Tetz, V. P. Korobov, N. K. Artemenko // Biofilms. – 2004. – P. 1-7.
7. Заславская Н. В. Особенности выживаемости бактерий в микробных сообществах / Н. В. Заславская, Н. К. Артеменко, М. М. Чижевская [и др.] // Клиническая микробиол., антимикроб., химиотерапия. – 2000. – № 2. – С. 2-19.
8. Крестецька С. Л. Аутоіндукція та сигнальна трансдукція: комунікаторні системи в мікробних популяціях / С. Л. Крестецька, А. М. Нестеренко // Аналі Мечниківського інституту. – 2007. – № 1. – С. 4-9.
9. Sader H. S. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins / H. S. Sader, M. R. Jacobs, T. R. Fritsche // Diagn. Microbiology Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57, № 3. – С. 5-12.
10. Trampuz A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gatifloxacin against Streptococcus in a Granulocyte-Rich Exudate / A. Trampuz, G. Laifer, M. Wenk // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – Vol. 46, № 11. – P. 3630-3633.

11. Wise R. A. Study to determine the pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of gatifloxacin following a single oral dose / R. Wise, J. M. Andrews, J. P. Ashby // *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 44. – P. 701-704.
12. Zhanel G. G. Influence of Pharmacokinetic and *Pharmacodynamic* Principles on Antibiotic Selection / G. G. Zhanel // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2001. – № 3. – P. 29-34.
13. Мавров И. И. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Механизм формирования биопленок / И. И. Мавров, В. Н. Васильченко, А. П. Белозеров // *Дерматологія та венерологія*. – 2008. – № 1 (39). – С. 40-43.
14. Мавров И. И. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Роль феномена Quorum sensing в регуляции формирования биопленок / И. И. Мавров, В. Н. Васильченко, А. П. Белозеров // *Дерматологія та венерологія*. – 2008. – № 2 (40). – С. 19-23.
15. Овнанян К. О. Ультраструктурная архитектура межклеточные контактов в биопленках бактерий *in vivo* и *in vitro* / К. О. Овнанян, А. А. Трчунян // *Национальная Академия Армении*. – 2009. – № 1. – С. 78-85.
16. Олескин А. В. Экологически важные свойства популяции микроорганизмов / А. В. Олескин // *Соросовский образовательный журнал*. – 2001. – Т. 7, № 8. – С. 7-12.
17. Олескин А. В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А. В. Олескин, И. В. Ботвинко, Е. А. Цавкелова // *Соросовский образовательный журнал*. – 2003. – Т. 2, № 7 – С. 24-32.
18. Грудянов, А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – М. : Мединфо, 2010. – 96 с.
19. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / [Данілевський М. Ф., Борисенко А. В., Антоненко М. Ю. та ін.] – К. : Медицина, 2010. – 639 с.

20. Дмитриева Л. А. Пародонтит / Дмитриева Л. А. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 504 с.
21. Косырева Т. Ф. Оценка условно-патогенной флоры зубного налета и ротовой жидкости у детей с хроническим генерализованным гингивитом на фоне дисбактериоза / Т. Ф. Косырева, Е. С. Запорожская-Абрамова // Стоматология для всех. – 2010. – № 1. – С. 49-51.
22. Кудрявцева А. В. Особенности течения воспалительных пародонта у ВИЧ-инфицированных и обоснование местного лечения : автореф. дис. На соиск. науч. ст. канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А. В. Кудрявцева. – М., 2004. – 18 с.
23. Лукиных Л. М. Болезни пародонта: клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Н. Новгород : НГМА, 2005. – 508 с.
24. Луцкая И. К. Болезни пародонта / И. К. Луцкая. – М. : Медицинская литература, 2010. – 256 с.
25. Лукиных Л. М. Болезни пародонта : клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Н. Новгород: НГМА, 2005. – 322 с.
26. Мельничук Г. М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / Г. М. Мельничук, М. М. Рожко, Н. В. Нейко. – Івано-Франківськ, 2004. – 282 с.
27. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта / Л. Ю. Орехова. – СПб. : ПолиМедиаПресс, 2004. – 180 с.
28. Цепов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
29. Цепов Л. М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 200 с.

30. Чепуркова О. А. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени тяжести / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 86-88.

31. Янушевич О. О. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты / О. О. Янушевич, В. М. Гринин, В. А. Почтаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.

32. Haffajee A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. In: Socransky S. S., Haffajee A. D., edc. Microbiology and Immunology of periodontal diseases / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // Periodontology. – 2007. – Vol. 5. – P. 78-111.

33. Чутливість клінічних штамів *S. aureus* до антибактеріальних препаратів / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Український медичний часопис. – 2012. – № 3(89). – С. 107-109.

34. Антибіотикочутливість клінічних штамів *E. coli* як збудників гнійно-запальних захворювань / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 12-15.

35. Дослідження чутливості до антибіотиків, антисептиків штамів ешерихій, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук [та ін.] // Біль знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. – № 1-д. – С. 341-343.

36. Мікробіологічне обґрунтування ефективності декасану у пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота / В. В. Сухляк, Д. В. Палій, Г. М. Побережна [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 95-98.

37. Превар А. П. Застосування нових багатокомпонентних лікарських засобів для лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин / А. П. Превар, А. В. Крижановська, В. В. Сухляк // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 64-67.

38. Жорняк О. І. Дослідження впливу антисептичного препарату септефрил на макроорганізм / О. І. Жорняк, Д. В. Палій, В. В. Сухляк // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 22 квіт. 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С. 29-30.

39. Жорняк О. І. Вплив септефрилу на адгезивні властивості стафілококів / О. І. Жорняк, В. В. Сухляк // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 22 квітня 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С. 28-29.

40. Дослідження впливу несприятливих факторів на антимікробну активність препаратів септефрил та септолете / О. І. Жорняк, В. В. Сухляк, Г. К. Палій [та ін.] // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності : XV з'їзді українського мед. тов. мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 23-25 лист. 2011 р. – Харків, 2011. – С. 107.

41. Сухляк В. В. Дослідження формування резистентності до антисептичних препаратів у мікроорганізмів, виділених від хворих стоматитами / В. В. Сухляк // Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф., 27-28 квітня 2012 р. – Тернопіль, 2013. – С. 189-190.

42. Сухляк В. В. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів у хворих стоматитами / В. В. Сухляк, О. О. Гончар // Сучасні проблеми епідеміології мікробіології, гігієни та туберкульозу : матеріали наук.-практ. конф. – Львів, 2013. – С. 63-65.

43. Жорняк О. І. Дослідження антимікробної активності таблетованих антисептичних препаратів [Електронний ресурс] / О. І. Жорняк // Annals of Mechnikov Inststute. – 2010. – № 2. – С. 32–37. – Режим доступу до журн. : <http://www.imiamn.org.ua/jornal.htm>.

44. Жорняк О. І. Дослідження формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів септефрилу, септолете та аджисепту / О. І. Жорняк // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 3 (55). – С. 103–105.

45. Жорняк О. І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій [Електронний ресурс] / О. І. Жорняк, О. К. Стукан, В. В. Сухляк // Annals of Mechnikov Inststute. – 2010. – № 4. – С. 53–58. – Режим доступу до журн. : <http://www.imiamn.org.ua/jornal.htm>

46. Жорняк О. І. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів / О. І. Жорняк, О. К. Стукан // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 122–124.

47. Жорняк О. І. Вивчення антимікробної активності антисептичних препаратів / О. І. Жорняк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13(1/2). – С. 262.

48. Жорняк О. І. Дослідження антибактеріальних властивостей офлоксацину, ампіциліну, гентаміцину, меронему та декасану / О. І. Жорняк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13. – С. 262–263.

49. Жорняк О. І. Вивчення впливу зміни рН середовища на антимікробну активність септефрилу / О. І. Жорняк // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т. 145. – Ч. V. – С. 126.

50. Жорняк Е. И. Влияние неблагоприятных условий на противомикробную активность препарата «Септефрил» / Е. И. Жорняк // Вестник РГМУ : V Междунар. Пироговская научн. мед. конф. студентов и молодых ученых. – Москва, 2010. – № 2. – С. 488-489.

51. Жорняк О. І. Вплив септефрилу та септолете на адгезивні властивості стафілококів / О. І. Жорняк // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукр. наук-практ. конф., 23-24 квіт. 2010 р. – Тернопіль, 2010. – С. 36–37.

52. Жорняк О. І. Дослідження впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивну активність мікроорганізмів / О. І. Жорняк // Актуальні питання клінічної лабораторної діагностики : матеріали наук.-практ. конф., 25 лист., 2010 р. – Харків, 2010. – С. 23–24.

53. Назарчук О. А. Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук // *Аннали Мечніковського Інституту*. – 2012. – № 4. – С. 133–139.

54. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар [та ін.] // *Вісник морфології*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 286–289.

55. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук [та ін.] // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. – 2014. – № 1. – С. 52–57.

56. Абубакарова З. З. Оценка клинической эффективности комбинированного препарата местного этиотропного действия при лечении воспалительных заболеваний пародонта / З. З. Абубакарова, Е. Л. Теличкина // *Институт стоматологии*. – 2010. – № 4. – С. 44-45.

57. Лукиных Л. М. Болезни пародонта : клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Н. Новгород : НГМА, 2005. – 508 с.

58. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта / Л. Ю. Орехова. – СПб. : Поли Медиа Пресс, 2004. – 180 с.

59. Кучумова Е. Д. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е. Д. Кучумова, А. А. Леонтьев, О. В. Калинина // *Паронтология*, 2008. – № 1. – С. 83-88.

60. Леонтьев А. А. Противосенситивные средства гигиены полости рта – зубная паста «Асепат сенситив». – 2009. – № 3(52). – С. 75-76.
61. Kaner D. Minimally invasive flap surgery and enamel matrix derivative in the treatment of localized aggressive periodontitis: case report / D. Kaner // *Int J. Periodontitics Restorative Dent.* – 2009. – № 29(1). – P.1491.
62. Цепов Л. М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 200 с.
63. Сякин Р. Р. Эффективность применения геля «Метрогил-Дента профессиональный» в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Р. Р. Сякин, Л. В. Николаенко // *Молодежь и наука : итоги и перспективы : (YSRP-2006) : сб. тез. межрегион. науч.-практ. конф.* – Саратов, 2006. – С. 26.
64. Дмитриева Л. А. Пародонтит/ Л. А. Дмитриева. – Медпресс-информ. – М., 2007. – 504 с.
65. Луцкая И. К. Болезни пародонта / И. К. Луцкая. – М. : Медицинская литература, 2010. – 256 с.
66. Богданова В. О. Клинические возможности использования метаболитов микрофлоры в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / В. О. Богданова, В. В. Свирин, М. Д. Ардатская // *Стоматология.* – 2009. – № 4. – С. 46-50.
67. Ratka-Kruger P. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-masked, randomized, controlled multicenter study. II. Microbiological results / P. Ratka-Kruger, B. Schacher , T. Burklin // *J. Periodontal.* – 2005. – Vol. 76(1). – P. 66-74.
68. Singh S. Evaluation of two local drug delivery systems as a adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management if chronic periodontitis : A clinical, microbiological, and molecular study / S. Singh, S. Roy, S. K. Chumber // *J. Indian Soc. Periodontal.* – 2009. – Vol. 13(3). – P. 126-132.
69. Shonfeld S. E. Strategies for managing periodontal inflammation / S. E. Shonfeld // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 272-283.

70. Tacconelli E. Methicillin-resistant *S. aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission / E. Tacconelli, L. Venkataraman, P. C. De Giromani // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – Vol. 53. – P. 474-479.

71. Буданов С. В. Линезолид – новый антибактериальный препарат группы оксазолидонов: Значение в контроле распространения и при лечении множественноустойчивой грамположительной инфекции / С. В. Буданов, Л. Б. Смирнова // Антибиотики и химиотер. – 2002. – Т. 47, № 7. – С. 38-42.

72. Митрохин С. Д. Мупирицин : Профилактика внутрибольничных инфекций, вызываемых золотистым стафилококком, и оздоровление госпитальной среды / С. Д. Митрохин // Антибиот. и химиотер. – 2003. – Т. 48, № 9. – С. 13-19.

73. Мізюк Р. М. Особливості мікробного спектру та резистентності до антибіотиків мікроорганізмів, виділених в стаціонарах Івано-Франківська та області / Р. М. Мізюк, Р. В. Куцик, С. К. Борщ // Галицький лікарськ. вісн. – 2005. – Т. 12, № 2. – С. 36-41.

74. Результаты и особенности санации мупирицином (бактробан) интраназальных носителей стафилококка в условиях крупного стационара / Е. А. Лыкова, Л. В. Еремина, Г. В. Стерхова [и др.] // Антибиот. и химиотер. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 25-28.

75. Экспериментальное обоснование применения антимикробной композиции метронидазол – амизон в комплексной терапии генерализованного пародонтита / В. П. Ширококов, А. В. Борисенко, Л. И. Тивоненко [и др.] // Современ. стоматол. – 2002. – № 3. – С. 41-44.

76. Множественная антибиотикорезистентность ассоциативной микрофлоры при урогенитальной патологии / Ф. С. Акаева, С. М. Омарова, А. А. Адеева [и др.] // Журн. микробиол. – 2008. – № 6. – С. 85-87.

77. Барбоса Т. М. Использование антибиотиков и резистентность: что скрывается в тени? / Т. М. Барбоса, С. Б. Леви // Клиническая антибиотикотерапия. – 2001. – № 3 (11). – С. 30-32.

78. Белобородов В. Б. Применение фторхинолонов : проблемы резистентности / В. Б. Белобородов // Хирургия. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 7-13.

79. Березняков И. Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 18-22.

80. Гавриш Т. В. Дисбиозы полости рта и кишечника и иммунологическая реактивность у больных бронхиальной астмой подросткового возраста / Т. В. Гавриш // Журн. микробиол. – 2001. – № 6. – С. 74-105.

81. Белобородов В. Б. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых инфекций на примере нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких и сепсиса / В. Б. Белобородов // Болезни дыхательных путей. – 2012. – № 6. – С. 289-293.

82. Факторы риска, микробный спектр и эффективность антибактериальной терапии при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами / А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, А. А. Газенкамф [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2004. – № 4. – С. 18-29.

83. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase b-lactamases associated with long-term care facilities / C. Urban, P. A. Bradford, M. Tuckman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – № 46. – P. 127-130.

84. A new UK strain of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-17) resistant to multiple antibiotics / H. M. Aucken, M. Ganner, S. Murchan [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 171-175.

85. Alkylaminoquinolines inhibit the bacterial antibiotic efflux pump in multidrug-resistant clinical isolates / M. Mallea, A. Mahamoud, J. Chevalier [et al.] // Biochem. J. – 2003. – Vol. 376. – Pt. 3. – P. 801-805.

86. Allen G. P. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model / G. P. Allen, R. Cha, M. J. Rybak // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2606-2612.

87. Antagonism between aminoglycosides and β -lactams in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate involves induction of an aminoglycoside-modifying enzyme / T. Ida, R. Okamoto, M. Nonoyama [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 5. – P. 1516-1521.

88. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco county, California, 1996-1999 / S. S. Huang, B. J. Labus, M. C. Samuel [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 195-201.

89. Antimicrobial resistance and production of biofilms in clinical isolates of coagulase-negative *Staphylococcus* strains / M. C. de Allori, M. A. Jure, C. Romero [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1592-1596.

90. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of ranbezolid (RBX 7644), a new oxazolidinone, compared to those of other agents / D. B. Hoellman, G. Lin, L. M. Ednie [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 1148-1150.

91. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide / G. Lin, K. Credito, L. M. Ednie [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 2. – P. 770-772.

92. Antistaphylococcal activity of the novel cephalosporin CB-181963 (CAB-175) / K. Miller, C. Storey, W. J. Stubbings [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55, № 4. – P. 579-582.

93. Baddour M. M. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia / M. M. Baddour, M. M. Abuelkheir, A. J. Fatani // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2006. – Vol. 5. – № 30. – P. 341-343.

94. BAL9141, a novel extended-spectrum cephalosporin active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in treatment of experimental endocarditis / J. M. Entenza, P. Hohl, I. Heinze-Krauss [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 1. – P. 117-177.

95. Benzylidene rodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase / M. M. Slim, S. B. Ng, A. D. Bass [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 697-699.

96. Clonal spread of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a university hospital in Korea / M. N. Kim, S. H. Hwang, Y. J. Pyo [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 1376-1380.

97. Combination of quinupristin-dalfopristin and gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : Experimental rabbit endocarditis study / E. Batard, C. Jacqueline, D. Boutoille [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 7. – P. 2174-2178.

98. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci / C. Betriu, M. Redondo, A. Boloix [et al.] // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 48, № 6. – P. 911-913.

99. Comparison of genetic backgrounds of methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from Portuguese hospitals and the community / M. Aires de Sousa, T. Conceicao, C. Simas [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, № 10. – P. 5150-5157.

100. Correlation of oxacillin MIC with *mecA* gene carriage in coagulase-negative staphylococci / Z. Hussain, L. Stoakes, V. Massey [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, № 2. – P. 752-754.

101. Curran E. T. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A feedback approach using annotated statistical process control charts / E. T. Curran, J. C. Benneyan, J. Hood // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 13-18.

102. Diagnostic PCR analysis of the occurrence of methicillin and tetracycline resistance genes among *Staphylococcus aureus* isolates from phase 3 clinical trials of tigecycline for complicated skin and skin structure infections / C. H. Jones, M. Tuckman, A. Y. Howe [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 505-510.

103. 3,5-Dioxopyrazolidines, novel inhibitors of UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase (MurB) with activity against gram-positive bacteria / Y. Yang, A. Severin, R. Chopra [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 556-564.

104. Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB / J. J. Bronson, K. L. DenBleyker, P. J. Falk [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol.13. – № 5. – P. 873-875.

105. Dissemination of multisusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Singapore / L. Y. Hsu, T. H. Koh, K. Singh [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 2923-2925.

106. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: Microbiological and clinical features / O. Denis, C. Nonhoff, B. Byl [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 50, № 3. – P. 383-391.

107. Evidence for a continuum of decreased vancomycin susceptibility in unselected *Staphylococcus aureus* clinical isolates / F. M. Hussain, S. Boyle-Vavra, P. B. Shete [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186, № 5. – P. 661-667.

108. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / K. Trzcinski, B. S. Cooper, W. Hryniewicz [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 45, № 6. – P. 763-770.

109. Flournoy D. J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans Affairs Medical Center (1986-96) / D. J. Flournoy // *J. Okla. State. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 90, № 6. – P. 228-235.

110. Fuchs P. C. Comparative un vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, E1010, and tentative disc diffusion test interpretative criteria / P. C. Fuchs, A. L. Barry, S. D. Brown // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2001. – Vol. 48, № 1. – P. 23-28.

111. Genetic diversity among community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing outpatient infections in Australia / G. W. Coombs, G. R. Nimmo, J. M. Bell [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 10. – P. 4735-4743.

112. Glycopeptide susceptibility profiles of *Staphylococcus haemolyticus* blood-stream isolates / F. Biavasco, C. Vignaroli, R. Lazzarini [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44, № 11. – P. 3122-3126.

113. Haddadin A. S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit/ A. S. Haddadin, S. A. Fappiano, P. A. Lipsett // *Postgrad. Med. J.* 2002. – Vol. 78, № 921. – P. 385-392.

114. Huang V. J. In vitro activities of a novel cephalosporin, CB-181963 (CAB-175), against methicillin-susceptible or –resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-intermediate susceptible staphylococci / V. Huang, W. J. Brown, V. J. Rybak // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 7. – P. 2719-2723.

115. Immunomodulatory activity of an aqueous extract of *Azadirachta indica* stem bark / J. M. van der Nat, J. P. Klerx, H. van Dijk [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* 1987. – Vol. 19, № 2. – P. 125-131.

116. Impact of *Enterococcus faecalis* on the bactericidal activities of arbekacin, daptomycin, linezolid, and tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a mixed-pathogen pharmacodynamic model / K. L. LaPlante, M. J. Rybak, K. D. Leuthner [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 4. – P. 1298-1303.

117. In vitro activities of ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and 19 other antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from a national survey of Belgian hospitals / O. Denis, A. Deplano, C. Nonhoff [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 8. – P. 2680-2685.

118. In vitro and in vivo antibacterial activities of SM-216601, a new broad-spectrum parenteral carbapenem / Y. Ueda, K. Kanazawa, K. Eguchi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 10. – P. 4185-4196.

119. In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens to linezolid and teicoplanin and effect on outcome in critically ill patients / A. P. Wilson, J. A. Cepeda, S. Hayman [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 470-473.

120. Leuthner K. D. Comparative activity of the new lipoglycopeptide telavancin in the presence and absence of serum against 50 glycopeptide non-susceptible *Staphylococci* and three vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* / K. D. Leuthner, C. M. Cheung, M. J. Rybak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 338-343.

121. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* / P. Wilson, J. A. Andrews, R. Charlesworth [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 51, № 1. – P. 186-188.

122. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: A randomized, double-blind, multicentre study / J. A. Cepeda, T. Whitehouse, B. Cooper [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 345-355.

123. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections / J. Weigelt, K. Itani, D. Stevens [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 2260-2266.

124. Linezolid vs vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia / R. G. Wunderink, J. Rello, S. K. Cammarata [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 5. – P. 1789-1797.

125. Блашкова С. Л. Применение полиоксидония в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 66-69.
126. Ciancio S. G. Gurrent Dental chemotherapeutics. Part 2 / S. G. Ciancio // J. Dent-Today. – 1997. – Vol. 16. – P.48-50.
127. Low S. B. Reviewing nonsurgical periodontal therapy / S. B. Low, S. G. Ciancio // Am. Dent. Assoc. – 1990. – Vol. 121. – P.467-470.
128. Adjunctive local antibiotic therapy in RPP patient / J. P. Bernimoulin, P. Purucker, H. Mertes [et al.] // J. Dent. Res. – 1996. – Vol. 75. – P. 159.
129. Radiographic and BANA test analysis of locally delivered metronidazole: a phase I/II clinical trial / D. Paquette, S. Ling, J. Fiorellini [et al.] // J. Dent. Res. – 1994. – Vol. 73. – P. 305.
130. Metronidazole in periodontitis: Reduced need for surgery / W. J. Loesche, J. R. Giordano, I. P. Hujoe [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1992. – Vol. 19. – P. 103-112.
131. Мартов В. Ю. Лекарственные средства в практике врача / В. Ю. Мартов, А. Н. Огороков. – М. : Медицинская литература, 2010. – 158 с.
132. Царев В. Н. Выбор антибактериальных препаратов для комплексного лечения пародонтита в стадии обострения / В. Н. Царев // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 6. – С. 19-22.
133. Трезубов В. Н. Применение антисептической биodeградирующей композиции «Аргакол» при лечении протетических поражений слизистой оболочки полости рта / В. Н. Трезубов // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – Вып. 2. – С. 129-130.
134. Максимовский Ю. М. Влияние медикаментозной терапии с применением гидроксида меди-кальция на уровень воспаления в пародонте и подвижность зубов при комплексном лечении пародонтитов / Ю. М. Максимовский, К. А. Морозов, Е. В. Кабанова // Стоматология для всех. – 2009. – № 2. – С. 42-44.

135. Сирак С. В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте / С. В. Сирак, М. В. Зекерьяева // Пародонтология. – 2010. – Т. 21 (54). – С. 46-50.

136. Rizzo A. Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo // International Immunopharmacology. – 2010. – Vol.10 (7). – P. 744-750.

137. Маев И. В. Профилактическое и клиническое значение витаминов / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый // Фармацевтический вестник. – 2002. – С. 17-19.

138. Николаев А. И. Практическая терапевтическая стоматология / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – М. : МЕДпрессинформ, 2003. – 506 с.

139. Захворювання пародонта / [М. Ф. Данілевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун та ін.] – К. : Медицина, 2008. – 614 с.

140. Грудянов А. И. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Старикова // Пародонтология. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6-17.

141. Грудянов А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – М. : МИА, 2007. – 80 с.

142. Орехова Л. Ю. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, В. В. Тэц, С. Б. Улитовский // Пародонтология. – 2007. – № 3(44). – С.3-7.

143. Прикулс В. Ф. Лекарственный фотофорез в восстановительном лечении больных хроническим генерализованным пародонти том : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Ф. Прикулс. – М., 2009. – 19 с.

144. Pradeep A. R. Short-term clinical effects of commercially available gel containing Acacia Arabica: a randomized controlled clinical trial / A. R. Pradeep, D. Happy, G. Grand // Aust Dent J. – 2010. – Vol. 55(1). – P. 65-74.

145. Patent 8,865,198, 2014. US. Method for treating a periodontal disease / A. Avramoff, E. Shoshani, A. Penhasi, D. Oren.

146. Воронина А. И. Оценка эффективности антибактериальных средств в консервативном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Воронина, С. И. Гажва // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С.174 – 176.

147. Грудянов А. И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова, Н. А. Дмитриева. – М. : МИА, 2004 – 79 с.

148. Сравнительная характеристика антибактериальной активности новых антисептиков и перспективы их применения в стоматологической практике / Л. А. Дмитриева, Е. А. Романов, В. Н. Царев [и др.] // Стоматология. – 1997. – № 2. – С. 26-27.

149. Благой Ю. П. Взаимодействие ДНК с биологическими активными веществами / Ю. П. Благой // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 10. – С. 18-24.

150. Lamster I. B. Antimicrobial mouthrinses and the management of periodontal diseases: introduction to the supplement / I. B. Lamster // JADA. – 2006. – Vol. 137, № 11 suppl. – P. 5-9.

151. Trombello L. Periodontal diseases: current and future indications for local antimicrobial therapy / L. Trombelli, D. N. Tatakis // Oral Dis. – 2003; 9 Suppl 1:11-5.

152. Haffajee A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / In : Socransky S. S., Haffajee, A. D. Microbiology and Immunology of periodontal diseases // Periodontology. – 2007. – Vol. 5. – P. 78 -111.

153. Окулова Ю. В. Применение низкоинтенсивного широкополосного излучения КВЧ-диапазона в комплексном лечении генерализованного пародонтита : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Ю. В. Окулова. – Н. Новгород, 2005, – 17 с.

154. Ravleen Nagi BDS, MDSa. Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care-a review / Nagi Ravleen BDS, MDSa, B. K. Yashoda Devi BDS, MDSb, N. Rakesh BDS, MDS, PhDc // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. – 2015. – Vol. 119. – Issue 3. – P. 264–271.

155. Булкина Н. В. Новые возможности местной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения / Н. В. Булкина, Л. Ю. Островская // Русский медицинский журнал. – № 4. – 2007. – С. 23-25.

156. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам / [Трезубов В. Н., Марусов И. В., Мишнев Л. М., Соловьева А. М.]. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2005. – 400 с.

157. Даниленко А. Н. Клинико-лабораторная оценка эффективности препарата «Гиалудент гель с метронидазолом» / А.Н. Даниленко // Здоровье и образование в XXI веке : материалы VII науч.-практ. конф., 23-26 нояб. 2006 г. – М., 2006. – С.153-154.

158. Применение препаратов «Гиалудент» в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Т. Ю. Вавилова, О. Ю. Жилкина, А. О. Миронин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 34-36.

159. Грудянов А. И. Планирование лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта / Грудянов А. И. // – 2010. – С. 56.

160. Орехова Л. Ю. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, В. В. Тэц, С. Б. Улитовский // Пародонтология. – 2007. – № 3 (44). – С. 3-7.

161. Царёв В. Н. Местное антимикробное лечение в стоматологии / В. Н. Царёв, Р. В. Ушаков. – М. : МИА. – 2003. – 156 с.

162. Применение адгезивных плёнок «Диплен-дента» в комплексном лечении пародонтита : [метод. рекоменд.] / В. Н. Царёв, Р. В. Ушаков, Л. Я. Плахтий, Г. А. [и др.]. – М., 2002 – 90 с.

163. Царев В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии: руководство / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. – [2-е изд.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 144 с.

164. Local antibiotic therapy guided by microbiological diagnosis / A. Mombelli, B. Schmid, A. Rutar [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2010. – Aug; 29(8). – P. 743-749.

165. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy / Patil, Vishakha, Rohini Mali [et al.] // Journal of Indian Society of Periodontology. – 17.2 (2013): 162.

166. Цепов Л. М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л. М. Цепов, Н. А. Голева, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2008. – № 2(47). – С. 3-7.

167. Гончарова Е. И. Препараты лекарственных растений в стоматологической практике: учебное пособие / Е. И. Гончарова — М. : Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, 2008. – 45 с.

168. Максимовский Ю. М. Препарат «Стоматофит» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Ю. М. Максимовский // Стоматология сегодня. – 2010. – № 2 (92). – С. 62-63.

169. Безрукова И. В. Концепция поддерживающей терапии при воспалительных заболеваниях пародонта с агрессивным характером течения / И. В. Безрукова // Стоматология. – 2004. – № 3. – С. 22-25.

170. Еременко А. В. Комплексное лечение пародонтита легкой и средней степени тяжести лекарственными композициями на основе пористой гидроксипатитной керамики : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.В. Еременко. – Волгоград, 2007. – 24 с.

171. Эффективность современной терапии заболеваний тканей пародонта / Г. Г. Манашев, Л. И. Лазаренко, Э. В. Мутаев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 5. – С. 7-11.

172. Янушевич О. О. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты / О. О. Янушевич, В. М. Гринин, В. А. Почтаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.
173. Чепуркова О. А. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени тяжести / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 86-88.
174. Winkelhoff A. J. Systemic antibiotic therapy in periodontics / A. J. Winkelhoff van, T. E. Rams, J. Slots // *Periodontol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 47-78.
175. Muhlmann H. R. Cingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis / H. R. Muhlmann, S. Son // *Helv. Odontol. Acta.* – 1971. – Vol. 67. – P. 1075-1080.
176. Drisko C. H. Non-surgical therapy : Pharmacotherapeutics / C. H. Drisko // *11 Ann. Periodontol.* – 1996. – Vol. 1. – P. 491-518.
177. Fessler A. Effectiveness of drug treatment in periodontal diseases / A. Fessler // *Deutsch Zahnarztl. Z.* – 1983. – B. 38. – S.829-835.
178. Ланге Д. Е. Применение в стоматологии хлоргексидина в качестве антимикробного средства / Д. Е. Ланге // *Клиническая стоматология.* – 1999. – № 1. – С. 38-42.
179. Greenstein G. Chlorhexidine – An adjunct to periodontal therapy / G. Greenstein, C. Berman, R. Jaffin // *J. Periodontol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 370-377.
180. Goodson J. M. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy / J. M. Goodson // *J. Dent. Res.* – 1989. – Vol. 68 – P. 1625-1632.
181. Кириченко И. М. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с использованием мирамистина / И. М. Кириченко // *Стоматолог-практик.* – 2012. – № 4. – С. 54-56.
182. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г. Н. Першин. – М. : Медицина, 1971. – 539 с.

183. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : [метод. рекоменд.] / Ю. Л. Волянський, В. П. Ширококов, С. В. Бірюкова [та ін.]. – К., 2004. – 38 с.

184. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : [метод. рекоменд.] / Л. С. Некрасова, В. М. Свита, Т. Г. Глушкевич [та ін.]. – К., 2007. – 74 с.

185. Пат. u201205692 Україна, А61 L 15/12, А61 L 15/03. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / Назарчук О. А., Палій В. Г., Кулаков О. І. [та ін.] ; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № 74853 ; заявл. 10.05.2012 ; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

186. Пат. u201401245 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.] ; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № 92800 ; заявл. 10.02.2014 ; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.

187. Пат. u201401435 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб «палісепт плюс» / Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.] ; заявник і власник патенту Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.]. – № 94171 ; заявл. 13.02.2014 ; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 21.

188. Масспектрометрическое исследование антимикробного препарата декаметоксина / Л. Ф. Суходуб, М. В. Косевич, В. С. Щелковский [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34, № 11. – С. 823-827.