

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), НБУ ім. Вернадського, "Джерело"

ТОМ 21, № 3 (83)

2017

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Іващук (перший заступник головного редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,

В.В. Кривецький (заступник головного редактора), В.П. Польовий,

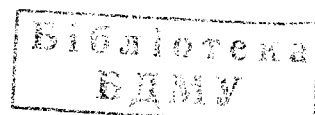
Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук, В.К. Тащук (відповідальний секретар),

С.С. Ткачук, О.І. Федів (відповідальний секретар)

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Волошин, І.І. Заморський, А.Г. Іфтодій

Чернівці: БДМУ, 2017



Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
(протокол № 1 від 29 серпня 2017 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал,
що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997
Published four times annually

Мова видання: українська,
російська, англійська

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну
реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР
від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України
від 06 листопада 2014 року № 1279
журнал

“Буковинський медичний вісник”
включено до
Переліку наукових фахових
видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

**СЕЛЕКЦІЯ СТІЙКИХ ВАРІАНТІВ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ
МІКРООРГАНІЗМІВ ЗА ВИКОРИСТАННЯ ЕТОНІЮ
В КЛІНІЧНИХ УМОВАХ ПРОТЯГОМ 40 РОКІВ**

*Л.І. Сидорчук, І.П. Бурденюк, С.Є. Дейнека, К.І. Яковець, І.Й. Сидорчук, В.І. Бурденюк¹,
К.Г. Тащук*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
¹Обласна комунальна установа «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: етоній, умовно-патогенні мікроорганізми, антибактеріальна активність, противірусна активність, хронічний катаральний гінгівіт.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 83-90

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.99

E-mail:
leonidsyd@gmail.com

Мета роботи – встановити мінімальну бактеріостатичну і бактерицидну концентрації етонію стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), у порівняльному аспекті з чутливістю до етонію еталонних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у 1974-76 роках.

Матеріал і методи. Первинні матеріали 1974-76 рр. з чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію використанні з дисертаційних робіт співавторів (І.П. Бурденюк, І.Й. Сидорчук) для порівняння даних, одержаних у 2014-2016 рр.

Мікробіологічні обстеження проведено в 30 учнів віком 11-13 років, хворих на катаральний гінгівіт з цукровим діабетом I типу.

Забір матеріалу для мікробіологічного обстеження проведений стерильними тампонами на слизовій оболонці порожнини рота з подальшим висівом на сектори оптимального для кожного таксона твердого середовища з отриманням чистих культур. Для визначення чутливості мікробів до етонію використовували метод послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі.

Результати. Показано, що чутливість еталонних штамів мікроорганізмів за 40 років зберігання в лабораторних умовах у напіврідкому поживному середовищі практично не змінюється. Бактерицидна концентрація етонію стосовно *S. faecalis* ATCC 29212 підвищилась на 1,96 %. Показано, що бактеріостатична і бактерицидна активність етонію за 40 років понизилась стосовно клінічних штамів і це зниження (зростання резистентності) залежить від мікроорганізмів, їх морфологічних, тинкторіальних та інших властивостей. У грампозитивних та грамнегативних клінічних штамів мікроорганізмів понизилась чутливість від 1,21 до 2,56 раза.

Висновок. Розвиток стійких варіантів мікроорганізмів іде шляхом поступової селекції з поширенням у клініках. Перед використанням етонію необхідно виділити та ідентифікувати умовно-патогенний мікроб та встановити бактеріостатичну і бактерицидну концентрацію етонію з подальшим вирішенням питання про його можливе ефективне використання.

Ключевые слова: этоний, условно-патогенные микроорганизмы, антибактериальная активность, противогрибковая активность, хронический катаральный гингивит. Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 83-90

**СЕЛЕКЦІЯ УСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТОВ УСЛОВНО -
ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТОНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ В ТЕЧЕНИЕ 40 ЛЕТ**

Л.И. Сидорчук, И.П. Бурденюк, С. Е. Дейнека, К.И. Яковец, И.И. Сидорчук, В.И. Бурденюк¹, К.Г. Тащук

Цель работы – установить минимальную бактериостатическую и бактерицидную концентрации этония относительно условно-патогенных микроорганизмов, выделенных и идентифицированных из верхних дыхательных путей детей возрастом 11-13 лет,

Оригінальні дослідження

больных хроническим катаральным гингивитом при коморбидном состоянии (сахарный диабет I типа), в сравнительном аспекте с чувствительностью к этонию эталонных и клинических штаммов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных в 1974-76 годах.

Материал и методы. Первичные материалы 1974-76 гг. по чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к этонию использованы из диссертационных работ соавторов (И.П. Бурдениук, И.И. Сидорчук) для сравнения данных, полученных в 2014-2016 гг.

Микробиологические обследования проведены у 30 учащихся возрастом 11-13 лет, больных катаральным гингивитом с сахарным диабетом I типа.

Забор материала для микробиологического обследования проведен стерильными тампонами на слизистой оболочке полости рта с последующим посевом на секторы твердой оптимальной для каждого таксона среды с получением чистых культур. Для определения чувствительности микробов к этонию использовали метод последовательных двукратных разведений в жидкой питательной среде.

Результаты. Показано, что чувствительность эталонных штаммов микроорганизмов за 40 лет хранения в лабораторных условиях в полужидкой питательной среде практически не меняется. Бактерицидная концентрация этония относительно *S. faecalis* ATCC 29212 повысилась на 1,96 %. Показано, что бактериостатическая и бактерицидная активность этония за 40 лет понизилась относительно клинических штаммов и это снижение (рост резистентности) зависит от микроорганизмов, их морфологических, тинкториальных и других свойств. У грамположительных и грамотрицательных клинических штаммов микроорганизмов понизилась чувствительность от 1,21 до 2,56 раз.

Вывод. Развитие устойчивых вариантов микроорганизмов идет путем постепенной селекции с распространением в клиниках. Перед использованием этония необходимо выделить и идентифицировать условно-патогенный микроб и установить бактериостатическую и бактерицидную концентрацию этония с последующим решением вопроса о его возможном эффективном использовании.

Key words: aethonium, conditionally pathogenic microorganisms, antibacterial activity, antifungal activity, chronic catarrhal gingivitis.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 83-90

THE SELECTION OF RESISTANT VARIANTS OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS USING AETHONIUM IN CLINICS FOR 40 YEARS

L.I. Sydorchuk, I.P. Burdeniuk, S.E. Deineka, K.I. Yakovets, I.Y. Sydorchuk, V.I. Burdeniuk¹, K.G. Tashchuk

Objective: To establish the minimum bacteriostatic and bactericidal concentration of aethonium in relation to conditionally pathogenic microorganisms isolated and identified from the upper respiratory tract of children aged 11-13 years with chronic catarrhal gingivitis with a comorbid state (type I diabetes mellitus) in a comparative sense with sensitivity to aethonium of reference and clinical strains of conditionally pathogenic microorganisms isolated in 1974-1976.

Materials and methods. Primary materials of 1974-1976 years of the sensitivity of conditionally pathogenic microorganisms to aethonium were used from dissertational works of co-authors (I.P. Burdeniuk, I.Y. Sydorchuk) for comparison of data obtained in 2014-2016.

Microbiological examinations were performed in 30 pupils aged 11-13 years with catarrhal gingivitis with type I diabetes mellitus.

The sampling of the material for microbiological examination was carried out with sterile tampons on the oral mucosa, following by seeding the sectors of solid nutrient media optimal for each taxon to obtain pure cultures. To determine the sensitivity of microbes to aethonium, the method of serial two-fold dilutions in a liquid nutrient medium was used.

Results. *It is shown that the sensitivity of the reference strains of microorganisms for 40 years of storage under laboratory conditions in a semi-solid nutrient medium remains practically unchanged. The bactericidal concentration of aethonium relative to S. faecalis ATCC 29212 increased by 1,96 %. It was shown that the bacteriostatic and bactericidal activity of aethonium decreased over 40 years relative to clinical strains and this decrease (resistance growth) depends on microorganisms, their morphological, tinctorial and other properties. Gram-positive and gram-negative clinical strains of microorganisms have decreased sensitivity from 1,21 to 2,56 times.*

Conclusions. *The development of resistant variants of microorganisms proceeds by gradual selection with dissemination in clinics. Before using aethonium, it is necessary to isolate and identify conditionally pathogenic microbes and to establish the bacteriostatic and bactericidal concentration of aethonium with the subsequent solution of the question of its possible effective use.*

Вступ. В останні 50 років відкриті та впроваджені в медичну практику нові групи хіміотерапевтичних препаратів, значно розширилися знання механізму їх антимікробної дії на молекулярному рівні, встановлена генетична природа формування резистентності мікроорганізмів, удосконалені методи визначення чутливості мікроорганізмів щодо хіміотерапевтичних препаратів, визначається кінетика всмоктування і поширення та використання хіміопрепаратів за умов різних патогенетичних станів [1, 2].

Накопичений великий досвід використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, що дало підставу до перегляду принципів їх призначення, щоб найефективніше використовувати різні групи хіміопрепаратів і, разом з тим, запобігти або знизити побічні явища та дію.

Ідеальною вимогою для раціональної, цілеспрямованої хіміотерапії бактеріальних інфекцій є ретельна бактеріологічна діагностика захворювань з виділенням та ідентифікацією збудника і визначенням його чутливості до хіміопрепарату. Оправдання такого підходу диктується необхідністю вибору найефективнішого хіміопрепарату серед багатьох близьких за спектром дії, а також можливою резистентністю збудника до призначеного хіміопрепарату. У зв'язку з широким поширенням антибіотико-резистентних або стійких до хіміопрепаратів мікроорганізмів, що суттєво погіршує ефективність хіміопрепарату, є особливо важливою проблемою сучасності [3, 4, 5, 6].

Однією із причин підвищеного поширення в клінічних умовах стійких варіантів мікроорганізмів є постійний відбір у процесі використання хіміопрепаратів стійких клонів, які швидко контамінують і колонізують біотоп хворих, а також навколишнє середовище хворого (інших хворих, обслуговуючий персонал, предмети навколишнього вжитку). Ці клони (штами) стають госпітальними і небезпечними для пацієнтів лікарень.

Відомо, що резистентність мікроорганізмів до антибіотиків або до хіміотерапевтичних препаратів формується за двома видами: стійкість за стрептоміциновим типом - шляхом одноступеневої мутації, коли мутанти з високою резистентністю pojawiaються після швидкого двократного контакту мікроба з хіміопрепаратом або антибіотиком. Інший вид розвитку резистентності розвивається поступово шляхом багатоступеневих мутацій. При цьому селекція стійких штамів у популяції мікроорганізмів проходить повільно, ступенеподібно. У клінічних умовах може відбуватися по-різному формування стійких варіантів до антибіотиків або хіміопрепаратів [7].

Етоній – хіміотерапевтичний засіб, антисептик, що вивчений у Буковинському державному медичному університеті (тоді Чернівецькому медінституті) професором Г.Т. Писько, синтезований професором В.П. Денисенко. У клінічних умовах проходив випробування і використовувався для місцевого застосування в різних відділеннях обласної та міських лікарень і продовжує використовуватися дотепер. Тому вивчення дина-

Оригінальні дослідження

міки зміни чутливості регіональних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до етонію має як теоретичний інтерес, так і практичне значення.

Мета дослідження. Встановити мінімальну бактериостатичну і бактерицидну концентрації етонію стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), у порівняльному аспекті з чутливістю до етонію еталонних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у 1974-76 роках.

Матеріал і методи. Первинні матеріали 1974-1976 рр. з чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію використанні з дисертаційних робіт співавторів (І.П. Бурденюк, І.Й. Сидорчук) для порівняння даних, одержаних у 2014-2016 рр. авторами статті.

Мікробіологічні обстеження проведено в 30 учнів віком 11-13 років, хворих на катаральний гінгівіт (ХКГ), у мікробіологічній лабораторії кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Діти проживають у м. Чернівці та в ближніх районах Чернівецької області. Діагноз цукрового діабету I типу встановлений в ендокринологічному центрі Чернівецької області.

Забір матеріалу для мікробіологічного (бактеріологічного і мікологічного) обстеження проведений шляхом фрикційних рухів стерильних тампонів виробництва FL-medical/CE0546 (Італія) на слизовій оболонці порожнини рота в кількості трьох тампонів на одне дослідження. Із тампонів у стерильних пробірках вичавлювали слиз, із яких робили розведення 1:10 (10^{-1}). Із цієї суміші готували титраційний ряд із розведенням матеріалу від $1:10^{-2}$ до $1:10^{-8}$. Із кожної пробірки проводили висів 0,01 мл на сектори оптимального для кожного таксону твердого середовища і ретельно розтирали на поверхні стерильним скляним шпателем для отримання ізольованих колоній, із яких отримували чисті культури, і за кількістю колоній визначали популяційний рівень у Іг КУО/мл. Ентеробактерії вирощували на диференційно-діагностичних середовищах; грам-позитивні коки – на кров'яному МПА і жовтково-молочному агарі; дріжджоподібні гриби роду *Candida* – на середовищі Сабуро.

Для визначення чутливості умовно-патогенних бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* щодо етонію використовували метод послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі, який відповідає світовим стандартам і використовується в оцінці антимікробної активності антибіотиків та інших лікарських засобів. Відомо, що визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів *in vitro* проводиться в умовах, які значно відрізня-

ються від тих, в яких хіміопрепарат діє в організмі.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Для розкриття механізму зміни чутливості виділених штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до етонію через 40 років використання цього препарату проводили трикратні дослідження антимікробної активності етонію щодо еталонних штамів умовно-патогенних організмів. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Показано, що чутливість еталонних штамів, наведених у таблиці 1, мікроорганізмів за 40 років зберігання у лабораторних умовах у напіврідкому поживному середовищі практично не змінюється. Тільки штами *S. faecalis* ATCC 6783 проявили бактериостатичну резистентність на 1,92 % ($P < 0,05$) за збереження бактерицидної концентрації в лабораторних умовах протягом 40 років. Бактерицидна концентрація етонію стосовно *S. faecalis* ATCC 29212 підвищилась за 40 років зберігання в лабораторних умовах на 1,96 % ($P < 0,05$).

Результати дослідження зміни чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану (цукрового діабету I типу), до етонію залежно від терміну його використання в клінічних умовах протягом 40 років наведені у таблиці 2.

Цілеспрямована експериментальна резистентність різних штамів стафілокока була вивчена в лабораторних умовах із постійно зростаючими концентраціями етонію співробітниками кафедри мікробіології і фармакології Чернівецького державного медичного інституту (Сидорчук І.Й., Волянський Ю.Л., Кучер В.І.-1966-1974рр.). Доведено, що в лабораторних умовах набута стійкість до етонію стафілококів, ешерихій і кандид розвивається поступово, шляхом багатоступеневих мутацій за пеніциліновим типом, і за 30 діб резистентність не досягла високих цифр (у 16-32 рази). Тому що за цим типом розвитку стійкості до хіміотерапевтичних препаратів потрібні численні послідовні пасажи на середовищах, які містять зростаючі концентрації препарату.

Розвиток стійкості регіональних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, що персистують у ротовій порожнині, відрізняється від розвитку стійкості в лабораторних умовах. Показано, що бактериостатична і бактерицидна активність етонію за 40 років понизилась стосовно клінічних штамів і це зниження (зростання резистентності) залежить від мікроорганізмів, їх морфологічних,

Таблиця 1

Чутливість еталонних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів щодо етонію (мкг/мл)

Еталонні штами мікроорганізмів	МБСК			МБЦК		
	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	3,55±0,35	3,25±0,31	>0,05	8,03±0,12	8,12±0,14	>0,05
<i>S. aureus</i> ATCC 9341	3,12±0,21	3,47±0,30	>0,05	7,11±0,31	7,57±0,29	>0,05
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3,42±0,17	3,17±0,18	>0,05	7,81±0,12	7,99±0,09	>0,05
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 29212	57,03±0,18	57,41±0,21	>0,05	147,14±0,91	150,03±0,87	<0,05
<i>S. faecalis</i> ATCC 6783	58,29±0,19	59,41±0,21	<0,05	150,17±0,47	151,04±0,36	>0,05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15,47±0,32	16,14±0,29	>0,05	34,13±0,47	35,07±0,36	>0,05
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	42,91±0,21	43,11±0,24	>0,05	64,91±0,49	66,17±0,57	>0,05
<i>S. pyogenes</i> ATCC 9341	5,51±0,16	5,42±0,17	>0,05	12,97±0,31	13,21±0,27	>0,05
<i>C. albicans</i> ATCC ВКПГ 815	3,97±0,14	4,15±0,15	>0,05	11,12±0,12	11,49±0,15	>0,05

Примітка. МБСК – мінімальна бактериостатична концентрація; МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація

Таблиця 2

Динаміка змін рівня чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану, до етонію (мкг/мл)

Мікроорганізми	Мінімальна бактериостатична концентрація				Мінімальна бактерицидна концентрація			
	Кількість штамів	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P	Кількість штамів	1974-76 pp. M±m	2014-16 pp. M±m	P
<i>S. aureus</i>	20	3,82±0,29	7,68±0,41	<0,01	20	8,00±0,37	17,45±0,31	<0,01
<i>S. epidermidis</i>	20	3,02±0,24	6,43±0,31	<0,01	20	7,80±0,20	17,37±0,27	<0,01
<i>S. haemolyticus</i>	10	5,07±0,17	8,97±0,38	<0,01	10	7,80±0,22	17,55±0,24	<0,01
<i>S. pyogenes</i>	10	5,46±0,21	12,09±0,17	<0,01	10	13,26±0,31	40,60±0,31	<0,01
<i>S. anginosus</i>	10	3,94±0,25	10,92±0,12	<0,01	10	7,80±0,17	31,20±0,22	<0,01
<i>S. faecalis</i>	10	56- ,25±0,83	11- 8,75±0,87	<0,01	10	15- 0,00±1,83	27- 5,06±1,87	<0,01
<i>E. coli</i>	20	16- ,39±0,18	40,23±0,64	<0,01	20	33,59±0,71	15- 1,56±1,63	<0,01
<i>P. mirabilis</i>	5	50- ,00±0,57	12- 8,12±0,77	<0,01	5	11- 8,75±0,81	26- 2,51±1,79	<0,01
<i>P. aeruginosa</i>	5	43- ,75±0,31	53,13±0,49	<0,01	10	62,50±0,73	17- 5,02±1,83	<0,01
<i>C. albicans</i>	20	4,68±0,22	10,73±0,22	<0,01	20	10,14±0,42	23,87±1,17	<0,01

тинкторіальних та інших властивостей. Так, бактериостатична активність етонію понизилась стосовно *S. aureus* у 2,01 раза, *S. epidermidis* – у 2,13 раза, *S. haemolyticus* – на 76,92 %, *S. pyogenes* – у 2,21 раза, *S. anginosus* – у 2,77 раза, *S. faecalis* – у 2,11 раза. Підвищилась за 40 років використання етонію стійкість у грамнегативних бактерій та

дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Стійкість *E. coli* до етонію зросла у 2,45 раза, *P. mirabilis* – у 2,56 раза, *P. aeruginosa* – тільки на 21,44 %, *C. albicans* – у 2,29 раза.

Одержані та наведені результати клініко-лабораторних обстежень динаміки змін чутливості до етонію клінічних штамів мікробіоти ротової

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Зміни чутливості клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених із верхніх дихальних шляхів дітей віком 11-13 років, хворих на хронічний катаральний гінгівіт за коморбідного стану, до синтезованої в 1972 р. бісчетвертинної сполуки похідної димедролу (мкг/мл)

Мікроорганізми	Мінімальна бактеріостатична концентрація				Мінімальна бактерицидна концентрація			
	Кількість штамів	1974-76 рр. M±m	2014-16 рр. M±m	P	Кількість штамів	1974-76 рр. M±m	2014-16 рр. M±m	P
<i>S. aureus</i>	20	0,51±0,06	0,81±0,09	<0,05	20	1,62±0,25	2,11±0,27	>0,05
<i>S. epidermidis</i>	20	0,46±0,11	0,59±0,07	<0,05	20	2,92±0,24	2,62±0,26	>0,05
<i>S. haemolyticus</i>	10	0,46±0,12	0,61±0,09	<0,05	10	5,52±0,31	5,37±0,41	>0,05
<i>S. pyogenes</i>	10	5,36±0,32	5,72±0,37	<0,05	10	10,72±0,73	10,83±0,81	>0,05
<i>S. anginosus</i>	5	1,46±0,10	1,37±0,11	<0,05	10	5,85±0,43	6,02±0,49	>0,05
<i>S. faecalis</i>	10	41- ,67±0,47	40,91±0,49	<0,05	10	10- 4,17±0,91	11- 2,07±0,97	<0,05
<i>E. coli</i>	20	31- ,23±0,49	32,01±0,41	<0,05	20	10- 4,67±0,82	10- 5,27±0,81	>0,05
<i>P. mirabilis</i>	5	62- ,97±0,43	64,11±0,87	<0,05	10	12- 6,71±0,77	12- 5,17±0,97	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	5	93- ,75±0,67	96,12±1,31	<0,05	10	18- 7,50±0,87	18- 9,64±1,12	>0,05
<i>C. albicans</i>	20	2,60±0,19	2,78±0,28	<0,05	20	6,50±0,32	7,09±0,52	>0,05

порожнини у хворих на хронічний катаральний гінгівіт показали, що в грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів за 40 років використання етонію понизилась чутливість від 1,21 до 2,56 раз до цього антимікробного хімотерапевтичного препарату. Розвиток резистентності практично всіх, наведених у табл. 2 умовно-патогенних та автохтонних факультативних мікроорганізмів розвивається поступово шляхом багатоступеневих мутацій і селекції стійких варіантів. Таким чином, за помірного використання етонію в клінічних умовах проходить поступовий розвиток і селекція стійких штамів мікроорганізмів, що належать до 10 таксономічних груп.

Нами також вивчена чутливість клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів до синтетичної сполуки (синтезована в 1972 року), що належить до бісчетвертинних похідних димедролу, у 1974-1976 роках і повторно до клінічних штамів, ізольованих у 2014-2016 рр., що мали понижено чутливість до етонію (табл. 3).

Показано, що чутливість клінічних штамів, наведених у таблиці 3, за 40 років не змінилась, оскільки дана сполука ніколи не використовувалась у клінічній практиці, і вона не впливала на формування резистентності до сполуки, і не відбувалась селекція стійких варіантів. Разом з тим, бактерицидна активність сполуки понизилась на 7,58 % (P<0,01) стосовно *S. faecalis*, який має природну резистентність не тільки до цієї сполуки, але і до етонію.

Ці дослідження були необхідні для виявлення можливої перехресної резистентності етонію-резистентних штамів до бісчетвертинних похідних димедролу, що мають деяку хімічну подібність. Ці дані засвідчують про відсутність перехресної стійкості, і пошук нових сполук з антимікробною активністю серед цієї групи бісчетвертинних сполук є перспективними.

Висновки

1. Використання протягом 40 років синтетичного препарату етонію у клінічній практиці призводить до формування резистентних варіантів умовно-патогенних грампозитивних (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S. faecalis*), грамнегативних (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Розвиток стійких варіантів розвивається шляхом поступової їх селекції серед тих, що поширюються в клініках.

2. За сучасних умов для успішної терапії етонієм перед його використанням необхідно виділити та ідентифікувати умовно-патогенний мікроб і встановити бактеріостатичну і бактерицидну концентрацію етонію з подальшим вирішенням питання про його можливе ефективне використання.

Перспективи подальших досліджень полягають у використанні наведених у статті результатів для розробки методів лімітації розвитку резистентності мікроорганізмами стосовно етонію.

Список літератури

1. Блажеєвський НЕ, Бойко НН. Изучение противомикробной активности комбинированных препаратов на основе пероксида водорода и этония. *Анали Мечниковського Інституту*. 2015;2:139–44.
2. Іванчик ЛБ, Бутко ЯО, Гербіна НА, Осолодченко ТП. Вивчення протимікробної активності нової комбінованої мазі з етонієм в умовах *in vivo*. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2013;1:25–7.
3. Камаева СС. Этоний как лекарственное средство и перспективы его применения. *Нижегородский мед. журнал*. 2006;4:82–4.
4. Кобзар ГЛ. Застосування іонометрії для аналізу декаметоксину, мірамистину й етонію та їх лікарських форм [автореферат]. Харків; 2005. 20 с.
5. Максименя ГГ. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для обработки ран. *Военная медицина*. 2014;2:105–14.
6. Палій ГК, Назарчук ОА, Бобир ВВ, Гончар ОО, Гридіна ТЛ, Палій ДВ, та ін. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2015;4:67–74. doi: 10.18524/2307-4663.2015.4(32).57465.
7. Палій ДВ, Стукан ОК. Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:54–7.
2. Ivantsyk LB, Butko YaO, Herbina NA, Osolodchenko TP. Vyvchennia protymikrobnoi aktyvnosti novoi kombinovanoi mazi z etoniem v umovakh *in vivo* [Study of antimicrobial activity of a new combined ointment with aethonium *in vivo* conditions]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*. 2013;1:25–7. (in Ukrainian).
3. Kamaeva SS. Jetonij kak lekarstvennoe sredstvo i perspektivy ego primenenija [Aethonium as a medicine and perspectives of its use]. *Nizhegorodskij med. Zhurnal*. 2006;4:82–4. (in Russian).
4. Kobzar HL. Zastosuvannia ionometrii dlia analizu dekametoksynu, miramistynu i etoniiu ta yikh likarskykh form [avtoreferat] [Application of ionometry for the analysis of decamethoxin, myramistin and aethonium and their medical forms]. Kharkiv; 2005. 20 s. (in Ukrainian).
5. Maksimenja GG. Kliniko-farmakologicheskaja harakteristika preparatov dlja obrabotki ran [Clinical-pharmacological characteristics of drugs for the treatment of wounds]. *Voennaja medicina*. 2014;2:105–14. (in Russian).
6. Palii HK, Nazarchuk OA, Bobyr VV, Honchar OO, Hrydina TL, Palii DV, et al. Otsinka antybakterialnykh ta protyhyrbkovykh vlastyvostei suchasnykh antyseptykiv [Evaluation of antibacterial and antifungal properties of modern antiseptics]. *Mikrobiolohiia i biotekhnolohiia*. 2015;4:67–74. doi: 10.18524/2307-4663.2015.4(32).57465. (in Ukrainian).
7. Palii DV, Stukan OK. Doslidzhennia antyseptykiv v umovakh formuvannia rezystentnosti u mikroorhanizmv [Investigation of antiseptics in conditions of formation of resistance in microorganisms]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:54–7. (in Ukrainian).

References

1. Blazheevskij NE, Bojko NN. Izuchenie protivomikrobnoj aktivnosti kombinirovannyh preparatov na osnove peroksida vodoroda i jetonija [Study of antimicrobial activity of combined preparations on a base of hydrogen peroxide and aethonium]. *Analy Mechnykovskoho Instytutu*. 2015;2:139–44.2:54–7. (in Russian).

Відомості про авторів:

Сидорчук Леонід Ігорович, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бурденюк Іван Павлович, кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дейнека Святослав Євгенович, доктор медичних наук, професор, зав. кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Яковець Кароліна Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сидорчук Ігор Йосипович, доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бурденюк Володимир Іванович, лікар-уролог Обласної комунальної установи «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна.

Ташук Корній Григорович, кандидат хімічних наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сидорчук Леонид Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Бурденюк Иван Павлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Оригінальні дослідження

Дейнека Святослав Євгенєвич, доктор медичинських наук, професор, зав. кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного університету України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Яковець Кароліна Іванівна, кандидат медичинських наук, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вищого державного університету України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Сидорчук Ігорь Йосифович, доктор медичинських наук, професор кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного університету України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Бурденюк Володимир Іванович, врач-уролог Обласного комунального закладу «Боліница скорой медичинської допомоги», г. Чернівці, Україна.

Ташчук Корней Григорьевич, кандидат хімічних наук, доцент кафедри біоорганічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного університету України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Information about the authors:

Sydorchuk Leonid Igorovych, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Burdeniuk Ivan Pavlovych, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Deineka Sviatoslav Yevhenovych, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Deineka Sviatoslav Yevhenovych, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Yakovets Karolina Ivanivna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk Igor Yosypovych, doctor of medical sciences, professor of the Department of Microbiology and Virology of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Burdeniuk Volodymyr Ivanovych, urologist of the Regional communal establishment «Emergency hospital», Chernivtsi, Ukraine.

Tashchuk Korniy Hrygorovych, candidate of chemical sciences, associate professor of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry of the State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.06.2017

Рецензент – проф. Заморський І.І.

*© Л.І. Сидорчук, І.П. Бурденюк, С.Є. Дейнека, К.І. Яковець,
І.Й. Сидорчук, В.І. Бурденюк¹, К.Г. Ташчук, 2017*