

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**



## **МАТЕРІАЛИ**

**97 – ї**

**підсумкової наукової конференції  
професорсько-викладацького персоналу  
вищого державного навчального закладу України  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**15, 17, 22 лютого 2016 року**

**Чернівці – 2016**

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 97 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15,17,22 лютого 2016 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2016. – 404 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 97 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Івашук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Кравченко О.В.

доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.

доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.

доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.

доктор медичних наук, професор Заморський І.І.

доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.

доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.

доктор медичних наук, професор Гринчук Ф.В.

доктор медичних наук, професор Слободян О.М.

доктор медичних наук, професор Тащук В.К.

доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.

доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.

ISBN 978-966-697-627-0

© Буковинський державний медичний  
університет, 2016



У ході проведених *in vitro* експериментів було встановлено, що всі досліджені сполуки проявляють антикандидозну активність. Так, найнижчу протикандидозну активність проявляють 5-етоксикарбоніл-6-хлорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они, що містять в 4-му положенні фенільне ядро з гідроксильними та алкоксильними групами, мінімальні фунгістатичні концентрації яких склали 250,0 мкг/мл. Серед нових похідних хінолоновмісних сполук найнижчою протигрибковою активністю володіють Зацетил-4-феніл-6-хлоро-2-хінолон та піридиніва ( $C_{22}H_{16}BrClN_2O_2$ ) і 4метилпіридиніва ( $C_{23}H_{18}BrClN_2O_2$ ) солі, одержані на його основі, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становлять 125,0 мкг/мл.

Найвищу антикандидозну активність проявили серед представників обох груп гідроброміди хінолоновмісних гетероциклічних систем, що містять імідазо[1,2-а]піридинієвий та імідазо[1,2-а]піримідинієвий фрагменти, та хлориди 4-арил-5-етоксикарбоніл-6-трифенілфосфонієметил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, що містять в своїй структурі трифенілфосфонієве угруповання та 1,6-диметил-4-феніл-3,4-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5,7-трион. Мінімальні фунгістатичні концентрації вказаних сполук становили 31,25 мкг/мл.

Наведені результати вказують на наявність протигрибкових сполук як серед нових похідних хінолоновмісних сполук, так і серед похідних 3,4дигідропіримідин-2(1*H*)-ону.

Таким чином, достатня притигривкова дія представників обох груп дозволяє продовжувати пошук антимікотичних препаратів серед їх похідних, у тому числі і шляхом розширення спектру досліджуваних штамів патогенних та умовно патогенних грибів та інших мікроорганізмів, а також завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими антимікотичними властивостями.

Гуменна А.В.

### КУМУЛЯТИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФОСФОНІЄВИХ СПОЛУК З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

*Кафедра мікробіології та вірусології  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»*

Незважаючи на існуючий нині широкий спектр засобів протиінфекційної терапії, очевидна нагальна потреба медицини в нових антимікробних препаратах. Широке поширення інфекційних захворювань обумовлює постійний пошук антибактеріальних препаратів, здатних ефективно придушувати розвиток збудників цих захворювань. Формування антибіотикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування - у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні. Поширення резистентності до антибіотиків являє реальну загрозу здоров'ю людей і визначає необхідність прискореного і безупинного пошуку нових антибактеріальних препаратів, що належать як до відомих, так і принципово нових класів хімічних сполук і можуть забезпечувати більше варіантів лікування.

Перспективними в плані пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є четвертинні фосфонієві сполуки. Які відносяться до катіонних поверхнево-активних речовин.

Визначити за умов гострого експерименту кумулятивні властивості гетероциклічних фосфонієвих сполук.

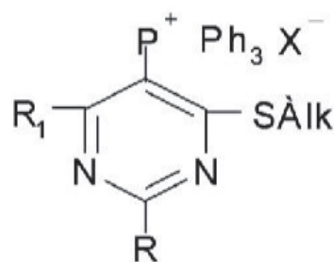


Рис. 1. Структура гетероциклічних фосфонієвих солей з піридинієвим циклом

Дослідження по вивченню кумулятивної ефективності гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідинієвим циклом було проведено на білих неінбридних мишах.

Таблиця 1.

Будова гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідинієвим циклом

№ сполуки	Alk	R	R <sub>1</sub>	X
M230	CH <sub>3</sub>		S C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl - 4	ClO <sub>4</sub>
M448	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		ClO <sub>4</sub>



Кумулятивна ефективність вказаних четвертинних фосфонієвих сполук вивчалась при одноразовому внутрішньоочеревинному способі введення різних доз досліджуваних сполук вранці натщесерце. Спостереження проводили протягом 14 днів.

З метою отримання інформації про ступінь вираженості кумулятивних властивостей досліджуваної сполуки нами на основі даних, одержаних в гострому експерименті на самцях білих мишей визначено індекс кумуляції ( $I_{cum}$ ) та середній час загибелі дослідних тварин ( $ET_{50}$ ).

Величини індексу кумуляції ( $I_{cum}$ ) та середнього часу загибелі дослідних тварин ( $ET_{50}$ ), одержаних в гострому експерименті на самцях білих мишей і на основі яких судили про ступінь вираженості кумулятивних властивостей найбільш перспективних четвертинних фосфонієвих сполук, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Кумулятивні властивості ряду четвертинних фосфонієвих сполук

Показники	Досліджувані сполуки	
	M-448	M-230
Середній час загибелі дослідних тварин ( $ET_{50}$ , год)	28,8	39,19
Індекс кумуляції ( $I_{cum}$ )	0,13	0,21

Як видно з даних, наведених у табл. 2, всі досліджені фосфонієві сполуки володіють слабо вираженими кумулятивними властивостями - середній час загибелі дослідних тварин при їх введенні знаходився в межах від 24,28 до 39,19 години, а індекс кумуляції наближався до 0 і знаходився в межах від 0,03 до 0,21.

Отримані в ході експерименту результати дозволили не лише встановити кумулятивні властивості, але і відібрати найменш токсичні з них (сполуки M230 та M448) для подальших досліджень, у т.ч. і для з'ясування їх хіміотерапевтичної ефективності.

Таким чином, отримані нами в експерименті дані з вивчення кумулятивних властивостей дозволили виявити у четвертинних фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами ряд цінних з медичної точки зору якостей і зробити висновок про перспективність цієї групи хімічних сполук для медицини, оскільки вони можуть стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Гуменна А.В., Бліндер О.О., Ротар Д.В.

### НАФТАЛЕНОВІСНІ ФОСФОНІЄВІ СПОЛУКИ. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БУДОВИ ТА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ

*Кафедра мікробіології та вірусології  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»*

У зв'язку із значним розповсюдженням мікроорганізмів, які набули стійкості до багатьох антибактеріальних та антисептичних препаратів залишається необхідним пошук нових речовин, які можна було би використовувати в медицині як антимікробні та антисептичні речовини. Нами проведені дослідження ряду нових нафталеновісних четвертинних фосфонієвих сполук, а також дослідили закономірність "антимікробна активність – хімічна структура".

Антимікробну активність дослідних речовин вивчали на 6 тест-культурах мікроорганізмів за допомогою мікротесту з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі.

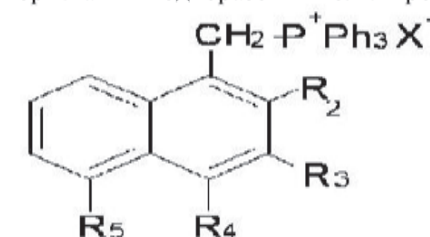


Рис. 1. Структура нафталеновісних фосфонієвих солей

Досліджені нафталеновісні фосфонієві солі проявляють антимікробну активність, вираженість якої залежить як від виду тест-мікроорганізму, так і структури самої сполуки.

Найвищу антибактеріальну активність ці солі проявляють у відношенні ряду грампозитивних мікроорганізмів – золотистих стафілококів (*S.aureus* ATCC 25923) та вегетативних клітин споротворних бацил (*B.subtilis* 8236 F 800). Мінімальні інгібуючі концентрації нафталеновісних фосфонієвих солей у відношенні *S.aureus* ATCC 25923 знаходяться в широких межах від 1,95 до 15,6 мкг/мл (переважна більшість (31 сполуки з 22 досліджених) мають МІК на рівні 3,9 – 7,8 мкг/мл), а у відношенні *B.subtilis* 8236 F 800 – від 3,9 до 62,5 мкг/мл (табл. 1, 2).



Таблиця 1.

Антимікробна активність нафталеновмісних фосфонієвих солей (мкг/мл)

№ сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>E.faecalis</i> ATCC 29213		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>B.subtilis</i> 8236 F 800		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МФсК	МФцК
1	7,8	15,6	250	500	62,5	125	250	500	7,8	15,6	31,2	62,5
2	7,8	15,6	250	500	62,5	125	250	500	7,8	15,6	62,5	125
3	15,6	15,6	250	500	125	125	500	>500	15,6	15,6	62,5	125
4	7,8	15,6	250	500	62,5	125	250	500	7,8	15,6	31,2	62,5
5	7,8	15,6	500	500	62,5	125	500	500	15,6	31,2	125	250
6	7,8	15,6	250	500	62,5	125	250	500	7,8	15,6	31,2	62,5
7	7,8	15,6	250	500	62,5	125	250	500	7,8	15,6	31,2	62,5
8	7,8	15,6	250	250	125	125	500	500	62,5	62,5	125	125
9	3,9	7,8	125	250	62,5	125	500	>500	7,8	15,6	125	250
10	7,8	15,6	250	250	125	125	500	500	31,2	62,5	62,5	62,5

Таблиця 2.

Антимікробна активність нафталеновмісних фосфонієвих солей (мкг/мл)

№ сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>E.faecalis</i> ATCC 29213		<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>B.subtilis</i> 8236 F 800		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МФсК	МФцК
11	3,9	3,9	125	250	62,5	125	500	>500	15,6	15,6	125	500
12	7,8	15,6	250	500	62,5	125	>500	>500	7,8	15,6	125	500
13	7,8	7,8	125	125	62,5	62,5	500	500	7,8	7,8	125	125
14	7,8	15,6	250	500	125	250	250	500	7,8	15,6	62,5	125
15	15,6	15,6	500	500	125	125	500	>500	31,2	31,2	125	125
16	3,9	7,8	125	125	62,5	62,5	500	>500	3,9	7,8	125	500
17	3,9	3,9	125	125	62,5	62,5	250	250	7,8	15,6	62,5	125
18	3,9	3,9	250	250	62,5	62,5	250	250	3,9	15,6	62,5	125
19	1,95	1,95	250	250	62,5	62,5	250	250	3,9	3,9	62,5	62,5
20	3,9	7,8	62,5	125	31,2	62,5	250	500	7,8	15,6	62,5	125
21	7,8	15,6	500	500	125	250	>500	>500	15,6	15,6	500	500
22	15,6	31,2	500	500	125	250	>500	>500	15,6	15,6	500	500
Нафта лен	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

Дані вивчення мінімальної інгібуючої концентрації нафталеновмісних фосфонієвих сполук свідчать про те, що введення трифенілфосфонійметильної групи в 1- положення нафталенового ядра призводить порівняно з нафталеном до появи протибактеріальної та протигрибкової активності. При цьому структура аніона практично не впливає на порядок активності, сполуки проявляють практично однакову антимікробну активність стосовно *E.coli* ATCC 25 922, *S.aureus* ATCC 25 923, *E.faecalis* ATCC 29 213, *P.aeruginosa* ATCC 27 853, *B.subtilis* 8236 F 800 та *C.albicans* ATCC 885 – 653. Таким чином, трифенілфосфонійметильна група є відповідальною за появу антимікробної активності.

Отже, пошук нових антимікробних засобів серед нафталеновмісних четвертинних фосфонієвих сполук залишається актуальним щодо подальшого їх дослідження, як можливих високоєфективних антисептичних речовин.

**Дейнека С.Є., Бліндер О.О., Гуменна А.В., Джурак В.С.**  
**АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ У БІОПЛІВКАХ**

*Кафедра мікробіології та вірусології*  
*Вищий державний навчальний заклад України*  
*«Буковинський державний медичний університет»*

Бактерії, організовуючи на якій-небудь поверхні складні спільноти - біоплівки, набувають якісно нові властивості в порівнянні з мікробами, що знаходяться в планктонній (не пов'язаній з утворенням біоплівок) формі. У складі біоплівки мікроби мають підвищену стійкість до ефекторів імунної системи, антибіотиків та дезінфектантів. Біоплівкові бактерії здатні виживати при впливі антибіотиків у таких високих концентраціях, які не можуть бути досягнуті в організмі людини при стандартних терапевтичних дозуваннях. Ще одна негативна характеристика біоплівок полягає в тому, що вони, як правило, проявляють стійкість одночасно до багатьох антибіотиків з різних груп.

Антибіотики за дією на бактерії біоплівок поділяються на два типи. До першого відносять антибіотики, які проникають у біоплівки та пригнічують або вбивають утворючі їх мікроорганізми. Другий тип - антибіотики, що практично не проникають в біоплівки, але ефективно перешкоджають їх розселенню за рахунок мігруючих бактерій. Показано, що відмінності антибіотиків, проникаючих і не проникаючих в біоплівки, можуть проявлятися у віддалених результатах лікування. Використання антибіотиків, що погано проникають у біоплівку, дуже швидко призводить до формування та відбору стійких штамів. Крім того, при цьому частіше виникають рецидиви і формуються вогнища хронічних процесів.

У даний час йде інтенсивне вивчення причин такої дивовижної стійкості до антибіотиків у бактерій біоплівок. Встановлено, що в основі підвищеного виживання лежать властивості клітин і позаклітинного матриксу. Матрикс біоплівки може зв'язувати або не пропускати, та / або інактивувати антибіотики. Стійкість, обумовлену властивостями клітин біоплівки, пояснюють зменшенням їх вільної поверхні за рахунок контактів один з одним і формуванням особливих бактерій, що одержали назву персистерів. Персистери в силу свого диференціювання тимчасово стають стійкими практично до всіх антибактеріальних препаратів.

Підвищення ефективності лікування неможливе без тестування антибіотиків на здатність проникати в біоплівки, діяти на вже сформовані співтовариства і пригнічувати їх утворення та розселення. Здатність проникати в біоплівки і діяти на розташовані всередині бактерії є вкрай важливою властивістю антибіотиків, поки, на жаль, недостатньо дослідженою і маловідомою практичним лікарям.

Також слід брати до уваги, що традиційні бактеріологічні методи не виявляють більшість бактерій, що беруть участь в інфекційному процесі. Новітні молекулярні, геномні, транскрипційні і протеомні методи дозволили визначити, що при виділенні чистої культури визначається лише близько 1% клітин патогенного мікробіоценозу. У результаті лікування націлене лише на 1-2 види бактерій з безлічі штамів, присутніх у складі біоплівки [Dowd SE et al., 2008].

Таким чином, резистентність біоплівок бактерій до антибіотиків пов'язана як з класичними типами стійкості, характерними для планктонних форм бактерій, так і зі специфічними варіантами резистентності, виникаючими лише в біоплівці.

**Дейнека С.Є., Данчук А.Г.\*, Свіжак В.К.**  
**АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ВИДОВОГО СКЛАДУ МІКРООРГАНІЗМІВ-ЗБУДНИКІВ, ВИДІЛЕНИХ ІЗ ВИДІЛЕНЬ ГНІЙНИХ РАН**

*Кафедра мікробіології та вірусології*  
*Вищий державний навчальний заклад України*  
*«Буковинський державний медичний університет»,*  
*КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці \**

Важливою проблемою сучасної медицини є широке розповсюдження гнійно-запальних захворювань різного генезу. Незадовільні результати лікування цієї патології пов'язані, у першу чергу, з різними причинами, однією з яких є недостатня інформація про характер збудників цих процесів та їх чутливість до антимікробних препаратів [В.В. Бойко та співавтори, 2011]. Тому метою нашого дослідження було проведення аналізу структури видового складу мікроорганізмів-збудників, виділених із виділень гнійних ран.

З урахуванням вказаного вище нами впродовж 2012-2014 років було проведено бактеріологічне дослідження виділень з гнійних ран пацієнтів, які знаходились на лікуванні в КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці. Виділення мікроорганізмів та їх видову ідентифікацію проводили з використанням класичних бактеріологічних методик.

У результаті проведених досліджень із виділень гнійних ран було виділено 419 штамів мікроорганізмів-збудників: 173 штами – у 2012 році, 84 штами – у 2013 році, 162 штами – у 2014 році.

Загальна структура видового складу мікроорганізмів, виділених із виділень гнійних ран, відображена на рис. 1.