

ЛІКМ $\frac{1-2}{2002}$

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
БРОНХО-ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

**ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ
ТА АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ**

ОГЛЯДИ

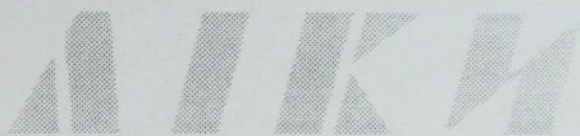
У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

РОБОТИ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ

**З ДОСВІДУ ЛІКУВАЛЬНОЇ
ПРАКТИКИ**

Міністерство охорони здоров'я України · Державний фармакологічний центр
МОЗ України · Фармакопейний комітет МОЗ України · Державна інспекція з
контролю якості лікарських засобів МОЗ України · Інститут фармакології та
токсикології АМН України · Національна фармацевтична академія України
· Об'єднання «Укрфармація» · Державний комітет України з медичної та
мікробіологічної промисловості

**Двомісячний
науково-практичний
журнал**



№ 1-2/2002

Заснований 1993 р.

Київ

Видавничий дім "АВІЦЕНА"

ЗМІСТ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

<i>Ніколенко В.Ю., Мухін І.В.</i> Застосування макролідних антибіотиків у пульмонології.....	3
<i>Усенко Ю.Д.</i> Ефективність фенкаролу при лікуванні хронічних обструктивних захворювань легенів.....	6
<i>Ткачишин В.С.</i> Амбулаторне лікування хронічного бронхіту в умовах поліклініки.....	9
<i>Бойко М.Г., Капустник Ю.О., Бойко Д.М., Хміль Т.А.</i> Застосування амізону і поліпептидного препарату вермілат у лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт.....	13
<i>Родіонова В.В.</i> Вплив Бальзаму Біттнера на стан захисних реакцій у хворих на хронічний бронхіт.....	17

ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ТА АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ

<i>Безверха І.С., Пантелеймонова Т.М., Заїка М.У., Шарабура Л.Б.</i> Порівняльна оцінка ранозагоюючої здатності антисептичних мазей при лікуванні експериментальних ран шкіри.....	21
<i>Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Бондарев Р.В.</i> Чутливість збудників післяопераційних гнійно-запальних ускладнень до антибіотиків.....	24
<i>Сиволап М.Ю., Чуєв П.М., Бажора Ю.І., Кресюн В.Й.</i> Можливості вивчення фармакогенетичних особливостей стафілококів на основі інтрамолекулярної гетерогенності ДНК.....	28
<i>Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Бєвз Н.Ю., Силаєв А.О., Силаєва Л.Ф., Фурда І.В.</i> Біологічна активність 4-карбоксималонанілатів та адипінатів заміщених 9-аміноакридинію.....	34
<i>Даниленко Г.І., Шапіро А.В., Максимов Ю.М., Журило О.А., Макаренко О.М., Вринчану Н.О., Гужова С.В., Григор'єва Т.І., Даниленко В.П.</i> Вивчення антимікробної дії сполуки 1-адамантил-4-(1-амінобутил)бензол.....	37
<i>Мартинів А.В., Смілянська М.В., Перемот С.Д.</i> Протівірусна дія поліаніонного альбуміну у вигляді терапевтичної системи С-2.....	39

ОГЛЯДИ

<i>Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В.</i> Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення.....	43
<i>Стефанов О.В., Карп В.К., Аркадьєв В.Г., Максимов Ю.М.</i> Застосування унітіолу в кардіології.....	47
<i>Чекман І.С., Казак Л.І., Худецький І.Ю., Москалець О.І.</i> Фармакотерапія при хронічному впливі малих доз іонізуючого випромінювання.....	51
<i>Бурчинський С.Г.</i> Препарат Ноофен (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів.....	55

И.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, Р.В. Бондарев

Чувствительность возбудителей послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений к антибиотикам

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, в том числе и к новому отечественному антибиотику батумину. Установлено, что большинство бактерий резистентны к ряду антибиотиков, которые широко используются в клинической практике. Аэробные и факультативно анаэробные бактерии устойчивы к пенициллинам и чувствительны к аминогликозидам, тогда как облигатно анаэробные бактерии резистентны к аминогликозидам и чувствительны к пенициллинам.

I.S. Gaidash, V.V. Flegontova, R.V. Bondarev

Sensitivity to antibiotics of postoperative abdominal purulent-inflammatory complications causative agents

The aim of the present research was the analysis of sensitivity to antibiotics of postoperative purulent-inflammatory complications causative agents, including to a new domestic antibiotic batumin. It is established that the majority of bacteria are resistant to series of antibiotics, which are widely used in clinical practice. Aerobic and optionally anaerobic bacteria are resistant to penicillin and are sensitive to amino glycosides; where as severe anaerobic bacteria are resistant to amino glycosides and are sensitive to penicillin.

УДК 576.809.7:57.015.3:577.213/.217

М.Ю.Сиволап, П.М.Чуев, Ю.І.Бажора, В.Й.Кресюн

Можливості вивчення фармакогенетичних особливостей стафілококів на основі інтрамолекулярної гетерогенності ДНК

Одеський державний медичний університет

Стафілококові інфекції протягом багатьох років залишаються однією з найважливіших проблем охорони здоров'я і посідають чільне місце у розвитку гнійно-септичних захворювань. Останні відрізняються за тяжкістю перебігу та резистентністю до використуваних антибактеріальних засобів [6–8, 11]. У 9-му виданні визначника Берджи [4] наведено загальну біологічну характеристику представника роду *Staphylococcus*. Історія таксономії роду *Staphylococcus* не менш складна й маловивчена, ніж сімейства *Micrococcaceae*. У 7-му виданні Берджи (1957) рід *Staphylococcus* був розділений на два види: *S.aureus* та *S.epidermidis*. За рекомендаціями Підкомітету з таксономії стафілококів і мікрококів (1965) диференціація проводилася на підставі двох тестів: плазмокоагуляції і ферментації маніту за анаеробних умов. У

роботі [5] наводяться дані, в яких група стафілококів поділена на 6 підгруп за характеристикою майже 30 ознак. У роботі [1] розпочато спробу встановлення виду стафілококів на підставі математичного аналізу 22 ознак. Створювалися схеми багатоступінчастої видової ідентифікації коагулазонегативних стафілококів (Акатов А.К., Деврис Л.А., 1980). У низці випадків визначення теоретичної таксономії й дані практичної мікробіології, де з усієї групи даних бактерій у плані патогенності найактуальнішими є *S.aureus*, *S.epidermidis* і *S.Saprophyticus* не завжди відповідають. Для внутрішньовидового диференціювання стафілококів найширше застосовують методи біологічного, серологічного й фаготипування. Однак, існують різні стандарти при кожному із зазначених методів, та й самі по собі вони не завжди корелюють [1].

© Колектив авторів, 2002

Сучасні технології, засновані на аналізі поліморфізму ДНК, широко впроваджуються у практику мікробіології для ідентифікації, класифікації й систематизації мікроорганізмів [10]. Створюються системи реєстрації, основою яких є можливість визначення розходжень між генотипами у середині виду і між видами з одержанням не лімітованого джерела геномних маркерів. Технологія ідентифікації й класифікації генотипів мікроорганізмів, як правило, складається з таких етапів: 1) установлення ступеня генетичної подоби; 2) розподіл генотипів залежно від рівня їхньої генетичної близькості. Порівняльний аналіз генотипів передбачає: одержання інформації про мінливість у досліджуваних генотипів по низці локусів, підрахування генетичних дистанцій на підставі даних щодо мінливості, побудова дендрограм, заснованих на даних про генетичну подібність і генетичні дистанції.

Мета дослідження – систематизація низки видів *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* по групах із вивченням їхніх фармакологічних властивостей на основі молекулярно-генетичних досліджень.

Матеріали та методи. У роботі були використані 27 клінічних зразків золотавого стафілокока й 16 клінічних зразків епідермального стафілокока, виділених і ідентифікованих у клініко-мікробіологічній лабораторії Одеської обласної дитячої клінічної лікарні згідно з «Методичними рекомендаціями з мікробіологічної діагностики й профілактики стафілококових інфекцій» (МОЗ УРСР, Київ, 1979). Матеріал брали при надходженні хворого до стаціонару; використовували стандартні диференційно-діагностичні середовища для родової й видової ідентифікації – НПФ «Симеста-ВААЛ» (Одеса); для одержання антибіотикограми використовували метод дифузії антибіотиків з дисків в агарі, застосовуючи диски з антибіотиками фірми «Ранбаксі» (Індія), НПФ «Симеста-ВААЛ» (Одеса); антибіотикорезистентність враховували за загальноприйнятою шкалою: чуттєвий, помірковано стійкий, стійкий відповідно до рекомендацій фірм виробників.

Методика ПЛР-аналізу описана нами раніше [9]. На електрофореограмі поліморфні амплікони позначали відповідно до довільних праймерів: р64 – А₁, А₂ і т.д., р53 – В₁, В₂ і т.д., р54 – У₁, У₂ і т.д. (табл. 1). Побудова дендрограми генетичних взаємин проводили за допомогою програми «UPGMA» (Unweighted-Pair-Group Method), (Снеш і Сокал, 1973), відповідно до генетичних дистанцій, визначених dNLxy – за Неєм і Лі [9].

Результати та обговорення. На дендрограмі кластерного розподілу клінічних зразків виділяється два великих кластери (рисунок). Один містить аналізовані зразки золотавого стафілокока, у той час як у другому розміщені клінічні зразки епідермального стафілокока. Кластерний аналіз диференціює види, тобто генетичні дистанції між *S.aureus* і *S.epidermidis* і дозволяє їх дискримінувати.

Кластер, що містить зразки золотавого стафілокока розподілений на 4 субкластери (1а, 2а, 3а, 4а). Кластер, що містить клінічні зразки *S.epidermidis* можна розділити на 2 субкластери (1е і 2е), відповідно до генетичного споріднення вивчених зразків. Виявлення загального для субкластера генотипу дозволяє розробити систему експрес-діагностики й підбору антибіотиків для ефективного лікування хворого, інфікованого даним штамом. Так, для зразків золотавого стафілокока, у яких показаний генотип, загальний для субкластера 1а (табл. 2) характерно: 91% чутливості до заноцину (офлоксацину), цифрану (ципрофлоксацину), олеандоміцину, оксациліну, 100% чутливості до рефліну (цефазоліну) і доксицикліну, 45% чутливості до пеніциліну, 21% стійкості до ампіциліну. У клінічних зразках, що входять у другий субкластер (2а), відзначається 100% стійкості до пеніциліну, 100% чутливості до рефліну (цефазоліну) і доксицикліну, 50% чутливості до заноцину (офлоксацину) і ампіциліну, 83% стійкості до цифрану (ципрофлоксацину), олеандоміцину і кламаксу (klarитроміцину), 67% стійкості до оксациліну. Субкластер 3а характеризується 100% стійкості до пеніциліну, 100% чутли-

Генотипи субкластерів відповідно до поліморфних ампліконів

Види Стафілококів	Підкластери	Кліні зразки	Генотип клінічних зразків на основі ПЛР-детекції із відповідними праймерами			Загальний для субкластерів генотип
			Праймер р64	Праймер р53	Праймер р54	
Staphylococcus aureus	1a	22a	A ₃ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₅ A ₁₇	B ₂ B ₃ B ₈ B ₁₁	V ₅ V ₆ V ₉ V ₁₂	A ₄ A ₆ A ₁₇ V ₆ V ₉
		45a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₆ A ₁₇	B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁	V ₆ V ₉	
		47a	A ₂ A ₃ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₅ A ₁₇	B ₄ B ₆ B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₂	V ₃ V ₄ V ₆ V ₇ V ₉ V ₁₀	
		37a	A ₃ A ₄ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₅ A ₁₇	B ₁ B ₃ B ₈ B ₁₀ B ₁₂	V ₅ V ₆ V ₈ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		31a	A ₄ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇	B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₆ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		32a	A ₄ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇	B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃	V ₆ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		38a	A ₄ A ₆ A ₉ A ₁₁ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇ A ₁₈	B ₁ B ₃ B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₅ V ₆ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		46a	A ₂ A ₄ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₈ B ₉	V ₆ V ₇ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		41a	A ₁ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₅ A ₁₆ A ₁₇	B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₆ V ₇ V ₉ V ₁₀ B ₁₂	
		42a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₁₀ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₆ A ₁₇	B ₆ B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁	V ₆ V ₉	
		23a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₅ A ₁₆ A ₁₇	B ₅ B ₇ B ₉	V ₅ V ₆ V ₉ B ₁₂	
		48a	A ₂ A ₄ A ₉ A ₁₁ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₃ V ₆ V ₇ V ₉ B ₁₀	
		50a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₆ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₅ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₁ B ₂ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₄ V ₆ V ₈ V ₉ B ₁₀	
		49a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₅ A ₁₇ A ₁₈	B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₄ V ₆ V ₈ V ₉ B ₁₀	
		51a	A ₂ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₄ V ₆ V ₇ V ₉ B ₁₀	
		101a	A ₂ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₇	B ₁ B ₂ B ₆ B ₇ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃	V ₅ V ₆ V ₈ V ₉ B ₁₀	
102a	A ₃ A ₄ A ₆ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇	B ₄ B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₅ V ₆ V ₇ B ₁₀			
105a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₆ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₇	B ₇ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₄ V ₆ V ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂			
107a	A ₃ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₇	B ₇ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₁ V ₃ V ₆ V ₈ V ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃			
110a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₇	B ₁ B ₆ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₄ V ₆ V ₉ B ₁₀ B ₁₁			
106a	A ₄ A ₉ A ₁₇	B ₈ B ₁₀	V ₅ V ₆ V ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃			
111a	A ₃ A ₄ A ₅ A ₇ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₇	B ₈ B ₁₀	V ₄ V ₆ V ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃			
29	A ₂ A ₃ A ₄ A ₅ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₅ B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁	V ₄ V ₆ V ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃			
25a	A ₁ A ₄ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₃ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₂ B ₅ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₂	V ₁ V ₃ V ₄ V ₆ V ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃			
26a	A ₂ A ₃ A ₄ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₁ B ₂ B ₄ B ₈ B ₁₀ B ₁₂	V ₉			
33a	A ₄ A ₇ A ₉ A ₁₁ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₄ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	V ₃ V ₄ V ₆ V ₉ B ₁₀ B ₁₂			
34a	A ₄ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₁ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈	B ₄ B ₈ B ₁₁ B ₁₂	V ₉ B ₁₀			

Staphylococcus epidermidis		1e		2e	
14e	A ₁ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₅ A ₁₇	B4B5B6B7B8B9B10B11B12	B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₉ B ₁₀		
15e	A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₅	B ₅ B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₁ B ₁₂	B ₃ B ₆ B ₉ B ₁₀		
27e	A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄	B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₁₀ B ₁₁	B ₄ B ₆ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
28e	A ₁ A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇ A ₁₈	B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁	B ₅ B ₆ B ₉ B ₁₀		A ₁₂ B ₆ B ₉ B ₁₀
20e	A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₇ A ₁₈	B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃	B ₄ B ₆ B ₉ B ₁₀		
30e	A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₆ A ₁₈	B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₉ B ₁₀	B ₄ B ₆ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
35e	A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₆ A ₁₈	B ₆ B ₁₀	B ₆ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
36e	A ₂ A ₃ A ₅ A ₇ A ₉ A ₁₂ A ₁₇	B ₃ B ₄ B ₅ B ₈ B ₉ B ₁₀	B ₃ B ₆ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
39e	A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₆ A ₁₈	B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃	B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₈		
103e	A ₁ A ₃ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₅ A ₁₆ A ₁₇	B ₂ B ₅ B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃	B ₃ B ₄ B ₅ B ₆ B ₈ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
40e	A ₂ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₆ A ₁₈	B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃	B ₄ B ₅ B ₆ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃		
104e	A ₆ A ₇ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₅ A ₁₇	B ₇ B ₁₀ B ₁₁	B ₂ B ₅ B ₆ B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₃		
108e	A ₅ A ₆ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₇ A ₁₈	B ₆ B ₈ B ₁₀ B ₁₁	B ₄ B ₅ B ₆ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₁₃		
109e	A ₂ A ₃ A ₄ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₀ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₄ A ₁₇ A ₁₈	B ₂ B ₃ B ₆ B ₇ B ₁₀	B ₅ B ₆ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
120e	A ₁ A ₄ A ₅ A ₆ A ₇ A ₈ A ₉ A ₁₂ A ₁₃ A ₁₅ A ₁₈	B ₄ B ₆ B ₁₀ B ₁₁	B ₂ B ₆ B ₈ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂		
43e	A ₂ A ₃ A ₅ A ₇ A ₉ A ₁₁ A ₁₂ A ₁₅ A ₁₆	B ₇ B ₉ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂	B ₄ B ₅ B ₆ B ₇ B ₈ B ₁₂		A ₉ B ₁₀ B ₆

Примітка: 1а, 2а, 3а, 4а - підкластери ролюділу клінічних зразків золотистого стафілококу; 1е, 2е - підкластери розподілу клінічних зразків епідермаль-ного стафілококу.

Таблиця 2

Характеристика антибіотикорезистентності за субкластерами

Субкластери	Антибіотикорезистентність стафілококів (стійкість/чутливість, %)										Загальний для субкластерів генотип	
	Заноцин	Ампіцилін	Офромакс	Цифран	Олеандо-міцин	Оксацилін	Рефлін	Доксіциклін	Пеніцилін	Кламакс		Гентаміцин
1а	9/91	27/73	-	9/91	9/91	9/91	0/100	0/100	55/45	18/82	-	A ₄ A ₈ A ₁₇ B ₆ B ₉
2а	50/50	50/50	-	17/83	17/83	0/67	0/100	0/100	100/0	17/83	-	A ₄ A ₉ A ₁₇ B ₇ B ₁₀ B ₁₁ B ₁₂ B ₆ B ₁₀
3а	80/20	20/80	-	0/100	60/40	20/80	20/80	0/100	100/0	0/100	40/60	A ₄ A ₉ A ₁₁ A ₁₆ A ₁₇ A ₁₈
4а	20/80	20/80	-	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	100/0	0/100	-	A ₁₂ B ₆ B ₉ B ₁₀
1е	25/75	-	25/75	13/88	-	88/	13/88	0/100	88/13	0/100	0/100	A ₁₂ B ₆ B ₉ B ₁₀
2е	0/100	-	38/63	50/50	-	63/28	25/75	25/75	75/25	38/63	17/84	A ₉ B ₁₀ B ₆

Примітка: (-) дослідження не проводились.

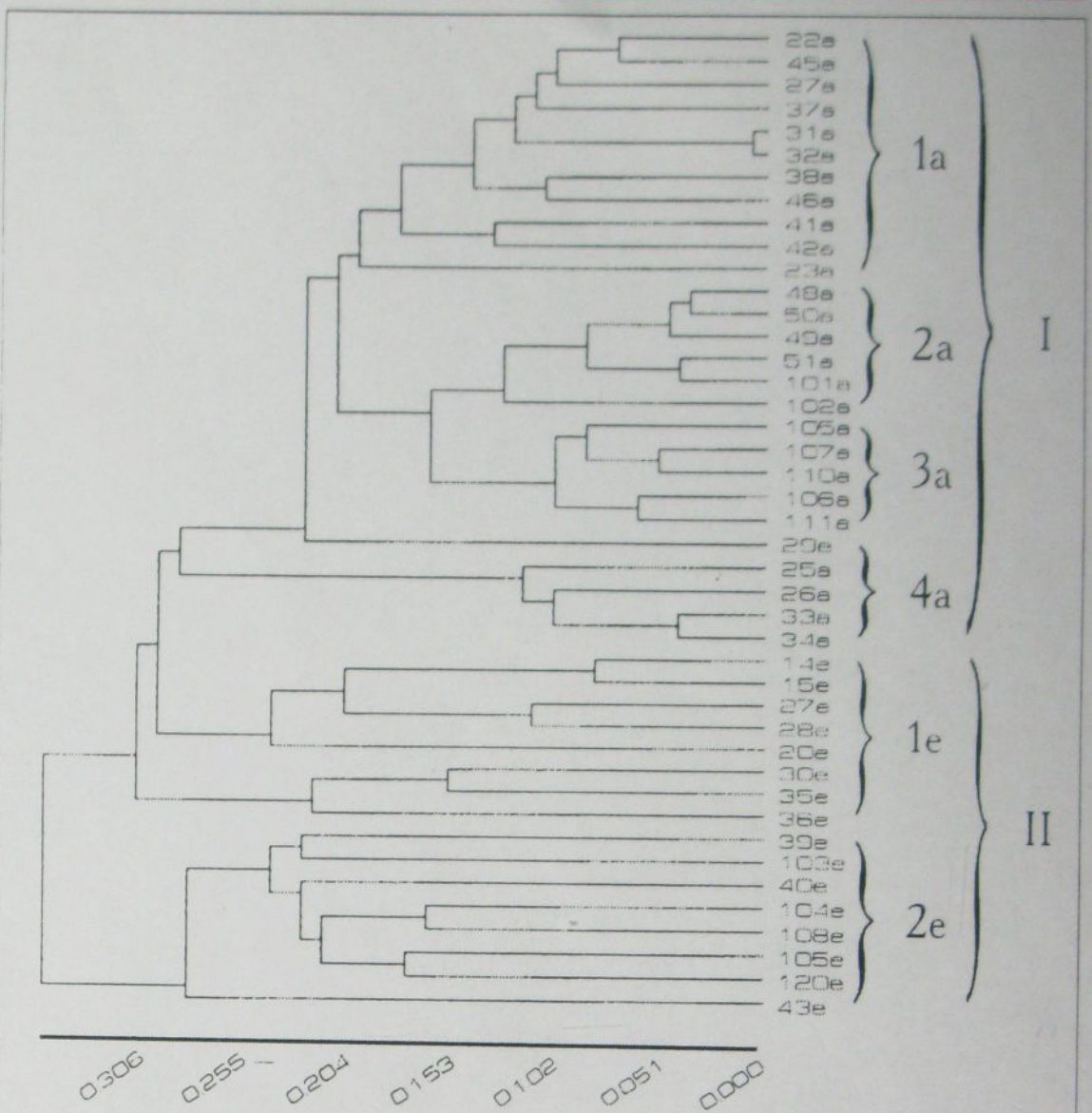


Рис. Дендрограма кластерного розподілу клінічних зразків видів *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* за допомогою UPGMA, відповідно генетичним дистанціям, визначеним dNLxу - по Нею і Лі.

вості до доксицикліну, цифрану (ципрофлоксацину), кламаксу (klarитроміцину), 80% чутливості до оксациліну, цефазоліну, 80% стійкості до заноцину (офлоксацину) і ампіциліну, 60% стійкості до олеандоміцину, 40% стійкості до гентаміцину. Субкластер 4a відмінний 100% чутливості до оксациліну, рефліну (цефазоліну), доксицикліну, цифрану (ципрофлоксацину), олеандоміцину, кламаксу (klarитроміцину), гентаміцину, 100% стійкості до пеніциліну, 20% стійкості до заноцину (офлоксацину), 75% стійкості до офромаксу (цефтріаксону). У субкластері 1e просліджується 100% чутливості до доксицикліну, гентаміцину, кламаксу

(klarитроміцину), 88% резистентності до пеніциліну, оксациліну, 88% чутливості до рефліну (цефазоліну) і цифрану (ципрофлоксацину), 25% резистентності до заноцину (офлоксацину) і офромаксу (цефтріаксону). Субкластер 2e представляє зразки, що мають 63% резистентності до оксациліну, 75% резистентності до пеніциліну, 25% стійкості до рефліну (цефазоліну) і доксицикліну, 100% чутливості до заноцину (офлоксацину), 50% стійкості до цифрану (ципрофлоксацину), 84% резистентності до гентаміцину, 63% резистентності до офромаксу (цефтріаксону). Зразок 29e, детектований праймерами до епідермального стафілокока,

розподілений у субкластер 4а разом з представниками золотистого стафілокока. Подібна ситуація може бути пов'язана з великим варіюванням нуклеотидного складу ДНК епідермального стафілокока.

Генотипи субкластерів, відповідно до найменування поліморфних ампліконів виглядають у такий спосіб: субкластер 1а – $A_4A_8A_{17}B_6B_9$, субкластер 2а – $A_4A_9A_{17}B_7B_{10}B_{11}B_{12}B_6B_{10}$, субкластер 3а – $A_4A_9A_{17}B_{10}B_6B_9B_{10}B_{11}$, субкластер 4а – $A_4A_9A_{11}A_{16}A_{17}A_{18}$, субкластер 1е – $A_{12}B_6B_9B_{10}$, субкластер 2е – $A_9B_{10}B_6$ (табл. 1).

Клінічні зразки досліджуваних мікроорганізмів, включені у субкластери, були виділені від хворих, що одночасно перебувають в одному відділенні чи надійшли з одного й того ж району. Штами, що мають мінімальну генетичну дистанцію (31_A і 32_A , 48_A і 50_A , 33_A і 34_A), визначалися у пацієнтів, що перебувають в одній палаті чи в одному залі.

Таким чином, на основі ПЛР-аналізу можна запропонувати варіант для таксономії золотистого й епідермального стафілококів, що показує взаємовідносини між генетичними дистанціями і фармакологічними властивостями збудників. Віднесення патогена до того чи іншого субкластера дозволяє проводити більш ефективно лікування, свідомо знаючи, який антибіотик показаний у кожному конкретному випадку. ПЛР-аналіз – експресний метод, тому що виділення ДНК, ампліфікація, електрофорез потребує всього 4–5 год.

Можна запропонувати 2 способи визначення належності до тієї чи іншої

субкластерної групи: 1) після проведення електрофорезу профіль ДНК (електрофореограм ампліфікованих фрагментів ДНК, що мають комплементарні ділянки до відповідних праймерів) у вигляді матриці вноситься у комп'ютер до даних дендрограми розподілу охарактеризованих зразків, включається програма TRISS [2], і даний зразок посідає своє місце в одному із субкластерів; 2) за профілем ДНК (картини поділу продуктів ампліфікації на електрофорезі з урахуванням молекулярної маси) за шаблоном визначається наявність компонентів, за якими будується формула генотипу, використовуючи дані табл. 1 знаходиться загальний для субкластера генотип і, таким чином, даний зразок належить до того чи іншого субкластера з характерною антибіотикограмою. Загальна процедура підбирання антибіотиків, порівняно з існуючими, значно скорочується. Лікарям пропонується ефективний спосіб вибору антибіотиків, заснований на даних генетичного аналізу мікроорганізму. Ймовірно, можлива диференціальна діагностика між нозокоміальною й негоспітальною інфекцією, перебування джерела інфікування на основі кластерного аналізу. Таким чином, одержані результати можуть представляти варіант для таксономії золотавого й епідермального стафілококів. Показано взаємовідношення між генетичними дистанціями й чутливістю збудників до фармакологічних засобів. Подальші дослідження у галузі фармакогенетики стафілококів можуть стати базисом для розробки експрес-оцінки їхньої чутливості до антибіотиків.

1. Акатов А.К., Зуева В.С. Стафилококки. – М.: Медицина, 1983. – С. 53–100.
2. Календарь Р.Н. // Матер. конф. «Молекулярно-генетические маркеры и селекция растений». – К., 1994. – С. 25–26.
3. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Чуев П.М., Сиволап М.Ю. // Одеський мед. журн. – 2000. – №2. – С. 11–15.
4. Хоулт Дж., Криг Н., Снит П. и др. Определитель бактерий Берджи: Пер. с англ. – 9-е изд. в 2-х томах. – М.: Мир, 1995. – С. 536–567.
5. Baird-Parker A.C. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1974. – V.236. – P. 7–13.
6. Brook I., Gober A.E. // Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. – 1998. – V.124, №12. – P. 1350–1352.
7. Flint J.A., Ryan P., Gordon D.L. // Med. J. Aust. – 1998. – V.169, №10. – P. 559–560.
8. Moreira M., Medeiros E.A., Pignatari A.C. et al. // Rev. Assoc. Med. Bras. – 1998. – V.44, №4. – P. 263–268.
9. Nei M., Li W.H. // Proceed. of NAS (USA). – 1979. – V.76. – P. 5269–5273.
10. Padidam M., Beachy R.N., Fauquet C.M. // J. General Virol. – 1995. – V.76. – P. 249–263.
11. Sawmiller C.J., Dudrick S.J., Hamzi M. // Arch. Surg. – 1998. – V.133, №12. – P. 1362–1365.

М.Ю.Сиволап, П.Н.Чув, Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн

Возможности изучения фармакогенетических особенностей стафилококков на основе интрамолекулярной гетерогенности ДНК

На основе полимеразной цепной реакции (RAPD) предложен вариант для таксономии эпидермального и золотистого стафилококков, показывающий взаимоотношение между генетическими дистанциями и фармакологическими свойствами возбудителей. Отнесение микроорганизмов к тому или иному субкластеру позволяет проводить более эффективное лечение, заведомо зная, какой антибиотик показан в каждом конкретном случае.

M.Yu.Sivolap, P.M.Chuev, Y.I.Bazhora, V.I.Kresun

Opportunities of learning pharmacogenetic features of staphylococci basis on intramolecular heterogeneity DNA

The variant for taxonomic of Epidermal and Golden staphylococci showing mutual relation between genetically distances and pharmacological properties of originators offered with the help of polymerase chain reaction (RAPD). The reference of micro-organisms to any subclusters allows to conduct more effective treatment, obviously knowing, which antibiotic shown in each concrete case.

УДК 547.461.3:547.461.6:547.835:577.15/.17

О.О.Павлій, С.Г.Ісаєв, Н.Ю.Бевз, А.О.Силаєв,
Л.Ф.Силаєва, І.В.Фурда

Біологічна активність 4-карбоксималонанілатів та адипінатів заміщених 9-аміноакридинію

Національна фармацевтична академія України, м. Харків

У світовій медичній практиці вже давно й успішно використовується понад 20 препаратів, структурною основою яких є акридинова система. Особливе місце серед них посідають 9-заміщені акридини, та, зокрема, 9-аміноакридини [5–7, 11–13]. Проте у деяких випадках їх використанню перешкоджає доволі високий рівень токсичності та погана розчинність у біологічних рідинах організму та розчинниках, які застосовуються у хіміко-фармацевтичному виробництві. Як показують праці останніх років [2–4, 6], дані недоліки можна значно зменшити шляхом створення біологічно активних речовин катіонно-аніонного характеру. При цьому до складу молекули, разом з уже відомим 6,9-діаміно-2-етоксіакридином входять біологічно активні дикарбонові кислоти. Грунтуючись на вищенаведеному, в якості об'єкта дослідів були обрані органічні солі, які мають у своєму складі в якості катіонної частини 6,9-діаміноакридин, а в якості аніонної – похідні

малонової або адипінової кислот. Синтез 4-карбоксималонанілатів (1–5), адипінатів (6–9) здійснено згідно з методикою [1–3]. Нові синтезовані сполуки були досліджені на виявлення ними антимікробної, протизапальної та діуретичної активності.

Для визначення бактеріостатичної активності використовували методику двократних серійних розведень [9] у рідкому живильному середовищі щодо окремих видів мікроорганізмів: золотистий стафілокок 209 P (*Staphylococcus aureus*), сінна паличка (*Bacillus subtilis*), кишкова паличка (*Escherichia coli*), паличка синьо-зеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa*).

Проведені мікробіологічні дослідження на вищезазначені види мікроорганізмів (табл. 1) показали, що солі (1–9) виявляють бактеріостатичну активність у концентрації 31,2–250 мкг/мл. Мінімальна пригнічуюча концентрація сполук (1–9) щодо кишкової палички становила 31,2–125 мкг/мл і перевищила активність фталазолу (МПК = 250 мкг/мл). Факт наявності антимік-

© Колектив авторів, 2002