ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2021 March/April; 88(3-4):80-86.
DOI: 10.26779/2522-1396.2021.3-4.80

Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників холангіту

О. І. Дронов¹, І. О. Ковальська¹, І. Л. Насташенко¹, Т. О. Кондратюк², Л. В. Левченко¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м.Київ,

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Experimental investigation of peculiarities for impact of a sorption action preparation silicon dioxide on infectious agents of cholangitis

O. I. Dronov¹, I. O. Kovalska¹, I. L. Nastashenko¹, T. O. Kondratiuk², L. V. Levchenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv,

²Taras Shevchenko National University, Kyiv

Реферат

Мета. Визначення впливу комбінації 3% розчину діоксиду кремнію з антибактеріальними препаратами на культури бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*.

Матеріали і методи. Використані чисті культури бактерій, які зберігаються в Колекції мікроорганізмів кафедри мікробіології та імунології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка: *S. aureus* (Rosenbach, 1884), *P. aeruginosa* (Schröter, 1872; Migula, 1900), *E. coli* (Migula, 1895; Castellani i Chalmers, 1919). Вивчалась дія антибактеріальних препаратів: цефоперазону, цефоперазону-сульбактаму, ампіциліну-сульбактаму, амікацину, а також ентеросорбента 3% розчину діоксиду кремнію. У дослідженні з'ясовували вплив антибактеріальних препаратів і діоксиду кремнію разом з антибактеріальними препаратами на тест-культури бактерій з використанням бульйону та агаризованого середовища Мюллера-Хінтона.

Результати. Отримані в даному дослідженні результати засвідчують ефективність застосування у комбінації з 3% розчином діоксиду кремнію, який має сорбційну здатність, антибактеріальних препаратів, внаслідок чого ріст тест-культур бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* зменшується або не відбувається. Комбінація 3% розчину діоксиду кремнію з ампіциліном-сульбактамом у розведенні 64 та 32 мг/л сприяє зменшенню росту *E. coli* на поверхні агаризованого середовища в порівнянні з варіантом дослідження без застосування 3% розчину діоксиду кремнію. При виявленій полірезистентності *P. aeruginosa* 3% розчин діоксиду кремнію у поєднанні з цефоперазоном-сульбактамом у концентраціях 8 та 16 мг/л та цефтазидимом у концентраціях 8, 16, 32, 64 мг/л забезпечує бактерицидний ефект для даного мікроорганізму. Ріст *P. aeruginosa* у разі застосування 3% розчину діоксиду кремнію в поєднанні з ампіциліном-сульбактамом у розведенні 8, 16, 32, 64 мг/л зупинявся. Застосування 3% розчину діоксиду кремнію у комбінації з ампіциліном-сульбактамом 16 мг/мл зменшує ріст *S. aureus*, що спостерігається і у разі застосування комбінації 3% розчину діоксиду кремнію з амікацином у розведенні 8, 16 мг/л та цефоперазоном-сульбактамом у розведенні 8, 16 мг/л. Ріст мікроорганізму не відбувався у варіантах дослідження як без 3% розчину діоксиду кремнію, так і з ним у разі застосування амікацину в концентраціях 64 та 32 мг/л.

Висновки. Необхідність дренування жовчних проток при обтураційній жовтяниці пухлинного генезу і в подальшому наявність дренажу (внутрішнього або зовнішнього) – один з основних факторів ризику колонізації їх мультирезистентними мікроорганізмами. Проте дренування жовчних проток у комбінації з антибіотикотерапією розцінюється як ургентний метод контролю джерела інфекції при гострому холангіті. Налагодження методики застосування 3% розчину діоксиду кремнію в комбінації з певними групами антибактеріальних препаратів для виявлених мікроорганізмів є важливим заходом для запобігання бактеріємії. Проведення подальших досліджень з більш широким спектром антибактеріальних препаратів та 3% розчином діоксиду кремнію для клінічно значущих видів мікроорганізмів необхідне та перспективне.

Ключові слова: 3% розчин діоксиду кремнію; *S. aureus*; *P. aeruginosa*; *E. coli*; антибактеріальні препарати; середовище Мюллера-Хінтона.

Abstract

Objective. Determination of impact of combination, consisted of 3% solution of silicon dioxide and antibacterial preparations, on bacterial cultures of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*.

Materials and methods. Clean cultures of bacteria, kept in Collection of Microorganisms in Department of Microbiology and Immunology of Training–Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University: *S. aureus* (Rosenbach, 1884), *P. aeruginosa* (Schröter, 1872; Migula, 1900), *E. coli* (Migula, 1895; Castellani i Chalmers, 1919) were applied. Action of antibacterial preparations cefoperazon, cefoperazon–sulbactam, ampicillin–sulbactam, amikacin, as well as enterosorbent 3% solution of silicon dioxide, was investigated. In the investigation the impact of antibacterial preparations and silicon dioxide together with antibacterial preparations on test–cultures of bacteria was studied, using broth and agarised medium of Muller–Hinton.

Results. The data, obtained in the investigation, trust efficacy of combined application of 3% solution of silicon dioxide, owing sorption capacity, with antibacterial preparations in reduction or elimination of subsequent growth of bacterial test–cultures of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. Combination of 3% solution of silicon dioxide with ampicillin–sulbactam in dilutions 64 and 32 mg/l promotes reduction of the *E. coli* growth on surface of agarised medium in comparison with the investigation variant without application of 3% solution of silicon dioxide. While polyresistance of *P. aeruginosa* revealed, 3% solution of silicon dioxide together with cefoperazon–sulbactam in concentrations 8 and 16 mg/l and ceftazidime in concentrations 8, 16, 32, 64 mg/l guarantees bactericidal effect for this microorganism. Growth of *P. aeruginosa* while application of 3% solution of silicon dioxide in combination with ampicillin–sulbactam in dilutions 8, 16, 32, 64 mg/l was arrested. Application of 3% solution of silicon dioxide in combination with amikacin–sulbactam 16 mgr/l inhibits the *S. aureus* growth, what is observed, when combination of 3% solution of silicon dioxide with amikacin in dilutions 8, 16 mg/l and cefoperazon–sulbactam in dilutions 8, 16 mg/l are exploited. Growth of the microorganism do not evolve in variants of the investigation without 3% solution of silicon dioxide, as well as with him, if amikacin is applied in concentrations 64 and 32 mg/l.

Conclusion. The biliary ducts drainage in obturative jaundice of tumoral genesis and subsequent presence of drainage (internal or external) constitute the main risk factors for their colonization by multiresistant microorganisms. At the same time, the biliary ducts drainage in combination with antibioticotherapy is estimated as an urgent method for control of the infection primary focus in an acute cholangitis. Establishing of procedure for application of 3% solution of silicon dioxide in combination with certain groups of antibacterial preparations for microorganisms revealed constitute important measure for bacteriobilia prophylaxis. The further investigations conduction with wider spectrum of antibacterial preparations and 3% solution of silicon dioxide for control of clinically significant species of microorganisms is necessary and perspective.

Keywords: 3% solution of silicon dioxide; *S. aureus*; *P. aeruginosa*; *E. coli*; antibacterial preparations; nutrient medium of Muller–Hinton.

Удосконалення методів лікування гострого холангіту у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу в передопераційному періоді залишається актуальним завданням. Незважаючи на наявність вискоєфективних антибактеріальних препаратів (АБП), тенденція до збільшення частоти післяопераційних інфекційних ускладнень практично не змінюється, що обумовлено підвищенням рівня антибіотикорезистентності, труднощами у створенні оптимальної концентрації АБП у патологічному вогнищі, порушенням імунної реактивності організму пацієнта. Впровадження методики місцевого лікування холангіту з використанням препарату сорбційної дії діоксиду кремнію (ДК) та АБП при передопераційному біліарному дренажу як інстиляцій чи нанопокриття стентів–дренажів може бути доцільним за рахунок ефективного впливу на культури мікроорганізмів (МО), що є необхідним заходом у профілактиці бактеріобілії для зменшення кількості інфекційних ускладнень та поліпшення результатів лікування пацієнтів.

Мета дослідження: визначення впливу комбінації 3% ДК (SiO_2) з АБП на культури бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використовували чисті культури бактерій, які зберігаються в Колекції МО кафедри мікробіології та імунології Навчально–наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені

Тараса Шевченка: *S. aureus* (Rosenbach, 1884), *P. aeruginosa* (Schröter, 1872; Migula, 1900), *E. coli* (Migula, 1895; Castellani i Chalmers, 1919). Дані штами тест–культур бактерій обрані на основі мікробіологічних класифікацій позитивних жовчних культур, описаних у літературних джерелах [1, 2] та мікробного фону за клінічними даними стаціонарів.

Живильні середовища. При пересіванні та культивуванні бактеріальних тест–штамів використовували стерильні стандартні агаризовані та рідкі живильні середовища LB (Luria–Bertani/Lysogeny broth), NB (Nutrien Broth), NA (Nutrien Agar), TSB (Trypticase Soy Broth), TSA (Trypticase Soy Agar) виробництва Sigma–Aldrich, Merck KGaA, Німеччина; HiMedia, Індія; Biolife, Італія. У дослідженнях з визначення впливу ДК та антибіотиків на тест–штами бактерій застосовували стерильні стандартні агаризовані та рідкі живильні середовища Мюллера–Хінтона (виробництва «Фармактив», Україна) відповідно до рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України [3]. Для приготування суспензій тест–культур бактерій певної концентрації використовували стерильний фізіологічний розчин натрію хлориду (0,9% NaCl), рідкі живильні середовища TSB та Мюллера–Хінтона. У роботі застосовували такі АБП: цефоперазон, цефоперазон–сульбактам, ампицилін–сульбактам, амікацин. Вибір АБП базувався на основі Токійських рекомендацій (Tokyo Guidelines, 2018) та показників антибіотикограм за клінічними даними згідно з критеріями Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [4]. Ентеросорбент 3% розчин ДК обраний на основі аналізу літературних оглядів про проведення попередніх експериментів та досліджень допустимої ефективної концентрації ДК.

Методи визначення чутливості тест-культур МО до АБП. Відповідно до методичних вказівок [3] у дослідженнях використовували метод серійних розведень у бульйоні, макрометод (п. 3.2.2 вказаних методичних вказівок): тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного розведення досліджуваних препаратів. Досліджувані АБП у вигляді сухих порошків у флаконах були використані для приготування відповідних розведень (концентрацій): 64, 32, 16, 8, 4, 2 мл/л (мкг/мл). При виборі вказаних концентрацій АБП орієнтувались на методичні вказівки [3] (табл. 2, 4, 5, 6, 19) та контрольні показники мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК), які зазначено в інструкціях до низки АБП. Серійні розведення АБП готували з основного розчину концентрацією 256 мкг/мл. З урахуванням необхідності дослідити вплив 3% розчину ДК на тест-культури бактерій використовували приготовлений основний 6% розчин ДК, концентрація якого під час виконання першого етапу зменшувалася вдвічі. Основний 6% розчин ДК готували як у рідкому середовищі Мюллера–Хінтона, так і у 0,9% розчині NaCl. Для з'ясування впливу ДК або ДК разом із АБП на тест-культури бактерій було прийнято рішення щодо проведення додаткових досліджень з використанням агаризованого середовища Мюллера–Хінтона. На поверхню цього середовища (чашки Петрі діаметром 90 мм) висівали вміст дослідних пробірок після закінчення терміну культивування (24 год у термостаті за температури +35 °С). Підготовку чашок Петрі з агаром до досліджень здійснювали відповідно до методичних вказівок [3] (п. 3.2.3; 3.3). В одну точку на поверхні агару в чашці Петрі наносили одну краплю інокулюму (одна крапля дорівнює 0,05 мл або 50 мкл). На поверхню агару однієї чашки Петрі можна наносити 5 – 6 крапель (відповідно 5 – 6 повторів) інокулюму (з однієї пробірки) на відстані 2 – 2,5 см одна від одної. Діаметр плями, яка утворювалась, становив приблизно 10 мм.

Види досліджень. Проводили дослідження для з'ясування впливу АБП та ДК разом з АБП на тест-культури бактерій з використанням бульйону Мюллера–Хінтона; для з'ясування впливу АБП та ДК разом з АБП на тест-культури бактерій з використанням агаризованого середовища Мюллера–Хінтона.

Приготування інокулюму. Відповідно до методичних вказівок [3] для інокулюму використовували мікробну суспензію тест-культур бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. Для приготування суспензії використовували добові тест-культури бактерій, які вирости на агаризованих середовищах TSA та NA. За допомогою денситометра DEN-1 вимірювали оптичну густину (щільність) суспензії тест-культур бактерій (у бульйоні). Доводили щільність суспензії точно до 0,5 за стандартом МакФарленда, що відповідає $1,5 \times 10^8$ колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл.

Отриману з таким показником суспензію розводили у 100 разів, після чого концентрація МО становила приблизно 10^6 КУО/мл. Після внесення по 0,5 мл даної суспензії в кожену дослідну пробірку, що містила 0,5 мл відповідних розведень АБП, АБП з ДК, ДК, живильний бульйон, концентрація тест-культури МО в кожній пробірці сягала необхідної величини – приблизно 5×10^5 КУО/мл. Відповідно до зазначених методичних вказівок інокулюм вносили в дослідні пробірки не пізніше як через 15 хв з моменту приготування суспензії. МО культивували відповідно до наданих методичних вказівок за температури +35 °С в термошафі Venticel упродовж 24 год.

Контрольні види досліджень. У варіантах із серійними розведеннями досліджуваних АБП використовували позитивний та негативний контроль відповідно до методичних рекомендацій [3].

Позитивний контроль – пробірки з бульйоном без АБП, у які вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували для культивування разом з іншими дослідними пробірками в термостаті за температури +35 °С. Після закінчення терміну культивування (інкубації) в цих пробірках має спостерігатися візуально добре помітний ріст бактерій.

Негативний контроль 1 – пробірки з бульйоном без АБП, у які вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували в холодильнику за температури +4 – 5 °С.

Негативний контроль 2 – пробірки з бульйоном без АБП, в які не вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували для культивування разом з іншими дослідними пробірками в термостаті за температури +35 °С. Цей варіант слугував для контролю чистоти (стерильності) живильного середовища. Після закінчення терміну культивування (інкубації) в пробірках, які використовували як негативний контроль, не має змінитися прозорість живильного середовища. У варіантах із серійними розведеннями досліджуваних АБП в ДК та варіантах з ДК після висіву інокулюму з дослідних пробірок на агаризоване середовище Мюллера–Хінтона та після культивування в термостаті за температури +35 °С оцінювали характер росту МО та порівнювали між собою дослідні та контрольні варіанти.

Визначення чутливості тест-культур бактерій до використаних у дослідженні препаратів та інтерпретація результатів. З урахуванням методів, що були застосовані в даному дослідженні з використанням рідких середовищ, аналіз результатів проводили візуально, порівнюючи мутність (або прозорість) суспензій тест-культур бактерій у присутності АБП (серійні розведення у бульйоні) негативного контролю та безпосередньо бульйону Мюллера–Хінтона. Пробірки продивлялись на світлі, МІК визначали за найменшою концентрацією АБП, яка пригнічувала видимий ріст тест-культури МО.

Результати

Аналіз результатів експерименту з використанням методу серійних розведень АБП в бульйоні без ДК свідчить,

що значення МІК застосованих АБП для досліджуваних бактеріальних тест-культур різнились (відповідно до методичних рекомендацій [3]). За отриманими результатами досліджень штам тест-культури бактерій *E. coli* виявився чутливим до впливу цефоперазону-сульбактаму, цефтазидиму, амікацину та резистентним до ампіциліну-сульбактаму. Тест-культура *P. aeruginosa* була резистентною до всіх використаних розведень АБП. Реакцію тест-культури *S. aureus* за результатами проведених досліджень також можна оцінити як резистентну до впливу використаних концентрацій цефоперазону-сульбактаму, цефтазидиму, ампіциліну-сульбактаму та помірно стійку до амікацину.

Вплив 3% розчину ДК в поєднанні з досліджуваними АБП на ріст E. coli.

Не було констатовано зміни чутливості тест-культури *E. coli* у варіантах дослідів із визначення впливу 3% розчину ДК в поєднанні з цефоперазоном-сульбактамом, цефтазидимом, амікацином та ампіциліном-сульбактамом у порівнянні із варіантами дослідів без застосування ДК. У варіанті застосування розведень 64 та 32 мг/л ампіциліну-сульбактаму та 3% розчину ДК спостерігали різницю в характері росту – колонії *E. coli* сконцентровані навколо крапель ДК (рис. 1).

Вплив 3% розчину ДК в поєднанні з досліджуваними АБП на ріст P. aeruginosa.

Візуально виявлено, що під впливом 3% розчину ДК в поєднанні з цефоперазоном-сульбактамом у концентраціях 8 та 16 мг/л ріст *P. aeruginosa* не відбувається (рис. 2).

Рис. 1.

Ріст *E. coli* під впливом ампіциліну-сульбактаму у розведенні 64 (1) та 32 (3) мг/л і ампіциліну-сульбактаму у розведенні 64 (2) та 32 (4) мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК.

Рис. 2.

Вплив на ріст *P. aeruginosa* цефоперазону-сульбактаму в концентрації 16 (5) та 8 (7) мг/л і цефоперазону-сульбактаму в концентрації 16 (6) та 8 (8) мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК.

Рис. 3.

Вплив на ріст *P. aeruginosa* цефтазидиму в концентрації 64 (1) та 32 (3) мг/л без 3% розчину ДК і цефтазидиму в концентрації 64 (2) та 32 (4) мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК.

Рис. 4.

Вплив на ріст *P. aeruginosa* цефтазидиму в концентрації 16 (5) та 8 (7) мг/л без 3% розчину ДК і цефтазидиму в концентрації 16 (6) та 8 (8) мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК.

Результати візуальних спостережень свідчать, що у разі використання розведень 64 та 32 мг/л (рис. 3), 16 та 8 мг/л (рис. 4) цефтазидиму в поєднанні з 3% розчином ДК на поверхні агаризованого середовища Мюллера–Хінтона ріст колонії тест–культури *P. aeruginosa* також зменшився.

Вплив ДК в поєднанні з амікацином у концентрації 8 мг/л на ріст *P. aeruginosa* продемонстровано на рис. 5.

Виявлено зменшення росту *P. aeruginosa* у разі застосування 3% розчину ДК в поєднанні з ампіциліном–сульбактамом у розведенні 8,16 мг/л (рис. 6) та 32, 64 мг/л.

Звертає на себе увагу факт зупинки росту МО візуально у варіантах із визначенням впливу на *P. aeruginosa* 3% розчину ДК в поєднанні з усіма досліджуваними АБП.

Вплив 3% розчину ДК в поєднанні з досліджуваними АБП на ріст *S. aureus*. Отримані результати візуальних спостережень свідчать, що присутність ДК сприяє інтенсифікації росту тест–культури *S. aureus*, який зосереджений у краплях та навколо крапель 3% розчину ДК у варіанті з цефтазидимом у концентрації 32, 64 мг/л (рис. 7).

Зміни чутливості тест–культури *S. aureus* вивчались у варіантах дослідів із визначення впливу 3% розчину ДК в поєднанні з цефоперазоном. Візуальні спостереження свідчать про відсутність росту *S. aureus* під впливом 16 та 8 мг/л цефоперазону в поєднанні з 3% розчином ДК (рис. 8).

Вплив 3% розчину ДК в поєднанні з амікацином на життєздатність тест–культури *S. aureus* візуально добре помітний, ріст МО значно зменшився (рис. 9).

Вплив ДК в поєднанні з ампіциліном–сульбактамом на *S. aureus* продемонстровано на рис. 10.

Візуально помітний вплив ампіциліну–сульбактаму на *S. aureus* у концентрації 16 мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК. При проведенні дослідів з амікацином у концентраціях 64 і 32 мг/л росту *S. aureus* не виявлено як у варіанті без 3% розчину ДК, так і у варіанті з 3% розчином ДК (рис. 11).

Обговорення

ДК у формі порошка високої дисперсності– сорбент IV покоління. Ця речовина має високі сорбційні характеристики, завдяки чому реалізуються такі його ефекти, як

Рис. 5.

Інтенсифікація росту тест–культури *P. aeruginosa* з амікацином 8 мг/л (ліва половина чашки) на відміну від комбінації амікацину 8 мг/л з ДК (права половина чашки).

Рис. 6.

Вплив на ріст *P. aeruginosa* ампіциліну–сульбактаму в концентрації 16 (5) та 8 (7) мг/л без 3% розчину ДК і ампіциліну–сульбактаму в концентрації 16 (6) та 8 (8) мг/л в поєднанні з 3% розчином ДК.

Рис. 7.

Вплив ДК в поєднанні з цефтазидимом у концентрації 64 (2) та 32 (4) мг/л на тест–культуру *S. aureus*.

Рис. 8.

Ліва половина чашки Петрі: варіант «цефоперазон без ДК» 16 (верхня частина чашки) та 8 (нижня частина чашки) мг/л; права половина чашки Петрі: варіант «цефоперазон з ДК» 16 (верхня частина чашки) та 8 (нижня частина чашки) мг/л.

Рис. 9.
Вплив на *S. aureus* амікацину в концентрації 16 (5)
та 8 (7) мг/л без 3% розчину ДК й амікацину
в концентрації 16 (6) та 8 (8) мг/л в поєднанні з ДК.

Рис. 10.
Вплив на *S. aureus* ампіциліну–сульбактаму в концентрації
16 (5) та 8 (7) мг/л без 3% розчину ДК й ампіциліну–
сульбактаму в концентрації 16 (6) та 8 (8) мг/л
в поєднанні з ДК.

дезінтоксикаційний, протимікробний та інші. ДК має дуже високу сорбційну ємність – 1 г препарату здатний адсорбувати токсини ліпопротеїнового чи протеїнового генезу в кількості 600 – 800 мг [5]. ДК розглядається як перспективний біосумісний матеріал – «носіє», що не має цитотоксичності, здатний пенетрувати через мембрани різних клітин, для створення на його основі лікарських препаратів з контрольованим тканинноспецифічним або інтрацелюлярним вивільненням [6]. Результати ряду досліджень дають підстави вважати застосування ентеросорбентів при багатьох захворюваннях патогенетично обумовленим і дуже важливим, зокрема в умовах посилення резистентності МО до АБП. Лікувальний ефект сорбенту забезпечується фізико–хімічними властивостями сорбуючої речовини, здатної зв'язувати і виводити з організму токсини [7]. Нанокремнезем повністю відповідає медичним вимогам, що стосуються ентеросорбентів, а саме: нетоксичний, біосумісний (відсутній механічний, хімічний та інші види несприятливого впливу на слизову оболонку, а також на процеси секреції та біоценоз мікрофлори шлунка та кишечника) [8]. На поверхні часток ДК виявлено високу концентрацію гідроксильних груп, які забезпечують гідрофільність препарату при повній нешкідливості навіть високих доз сорбенту [9]. Препарати, виготовлені на основі ДК, виявили високу ефективність при їх використанні у комплексному лікуванні гнійно–запальних, інфекційних, онкологічних і ряду інших захворювань [8]. ДК має також високу сорбційну ємність і щодо мікробів (10^8 – 10^{10} мікробних тіл/г) [10, 11], він сорбує у великих кількостях МО, що пояснюється наявністю на їхній поверхні рецепторів, ферментів та інших структур білкового походження [12]. Можливо, що після приєднання білків до часток сорбенту комплекс ДК–білок перетворюється на своєрідний новий сорбент з відмінними від ДК адсорбційними властивостями [13]. За даними бактеріологічних досліджень утворення аглютинатів мікробних клітин і частинок ДК супроводжується міцним зв'язуванням МО, що обумовлює швидкий терапевтичний ефект [7]. Результат застосування ДК у комплексному лікуванні холедохолітіа-

Рис. 11.
Вплив на *S. aureus* амікацину в концентраціях 64 та 32 мг/л
(ліва половина чашки Петрі) та амікацину з 3% розчином ДК
(права половина чашки Петрі).

зу показує, що введення у спільну жовчну протоку напередодні літотрипсії 3% водної зависі ДК значно зменшує прояви гнійного холангіту [14].

Дані дослідження вказують на ефективність застосування комбінації 3% розчину ДК з АБП внаслідок його сорбційної здатності, що приводить до зменшення чи відсутності росту тест–культур бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. Комбінація 3% розчину ДК з ампіциліном–сульбактамом у розведенні 64 та 32 мг/л сприяє зменшенню росту *E. coli* на поверхні агаризованого середовища в порівнянні з варіантом досліду без застосування 3% розчину ДК. При виявленій полірезистентності *P. aeruginosa* застосування 3% розчину ДК у поєднанні з цефоперазоном–сульбактамом у концентраціях 8 та 16 мг/л та цефтазидимом у концентраціях 8, 16, 32, 64 мг/л забезпечує бактерицидний ефект для даного МО. Виявлено припинення росту *P. aeruginosa* у разі застосування 3% розчину ДК в поєднанні з ампіциліном–сульбактамом у розведенні 8, 16, 32, 64 мг/л. Застосування 3% розчину ДК в комбінації з ампіциліном–сульбактамом 16 мг/мл знижує ріст *S.*

aureus, що спостерігається і при комбінації його з амікацином у розведенні 8, 16 мг/л та цефоперазоном–сульбактамом у розведенні 8, 16 мг/л. Росту цього МО не відбувалося при застосуванні амікацину в концентраціях 64 та 32 мг/л у варіантах як без 3% розчину ДК, так і з 3% розчином ДК.

Висновки

1. Необхідність дренивання жовчних проток при обтураційній жовтяниці пухлинного генезу і в подальшому наявність дренажу (внутрішнього або зовнішнього) – один з основних факторів ризику колонізації мультирезистентними МО. Проте дренивання в комбінації з антибіотикотерапією є ургентним методом контролю джерела інфекції при гострому холангіті.

2. Налагодження методики застосування 3% розчину ДК з певними групами АБП для виявлених МО є важливим кроком для запобігання бактеріємії.

3. Проведення подальших досліджень з більш широким спектром АБП та 3% розчином ДК для клінічно значущих видів МО необхідне та перспективне.

Фінансування. Дане дослідження проводилось без зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Дронов О. І., Ковальська І. О., Насташенко І.Л. – концепція та дизайн дослідження, написання статті, редагування тексту; Кондратюк Т. О., Левченко Л. В. – проведення експерименту, опрацювання матеріалів, оцінка результатів дослідження.

Конфлікт інтересів. Немає.

References

1. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2019 Dec;156(6):515–25. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2019.05.007. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248783.
2. Müsle B, Hempel S, Kahlert C, Distler M, Weitz J, Welsch T. Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2951–2962. doi: 10.1007/s00268-018-4546-5. PMID: 29464345.
3. Methodical instructions "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs", approved: Order of the Ministry of Health of Ukraine 05.04.2007 No. 167. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0167282-07>.
4. Determination of sensitivity to antibacterial drugs based on IPC limit values according to EUCAST v 11.0. Available from: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/quality_control.
5. Compendium 2019 OnLine – medicines. Atoxil. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/267320/>
6. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VS. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008 Aug 17;60(11):1278–88. doi: 10.1016/j.addr.2008.03.012. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18514969.
7. Davydova YuV, Lymanska AYU. Clinical use of enterosorbents in pregnant women of high risk. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics.* , 2018;(1):36–40. Ukrainian.
8. Chuiko AA, editor. Medical chemistry and clinical applications of silicon dioxide. Kyiv: Naukova Dumka; 2003. 417 p. Ukrainian. ISBN 966-00-0185-1.
9. Pentiuk AA, Lutsyuk NB. Toxicological studies of silicis. In: Chuiko AA, editor. Medical chemistry and clinical applications of silicon dioxide. Kyiv: Naukova Dumka; 2003. 180–202 p. Ukrainian. ISBN 966-00-0185-1.
10. Voronin EP, Nosach LV, Pakhlov EM, Gunko VM, Chekman IS, Rudenko A V, et al. Creation of stable aqueous dispersions of nanosized silica as a sorption–detoxification agent for medical purposes. *Surface.* 2016;(8):267–83. Ukrainian.
11. Voronin EP, Chekman IS, Rudenko AV, Nosach LV, Osinnaya LM. Properties of nanosized silica as a medical sorbent. *Integrative anthropology.* 2017; (1): 44–8. Ukrainian.
12. Kurdish, IR, Chuiko AA. Features of the interaction of microorganisms with highly dispersed silica. In: Chuiko AA, editor. Medical chemistry and clinical applications of silicon dioxide. Kyiv: Naukova Dumka; 2003. 153–67. Ukrainian. ISBN 966-00-0185-1.
13. Bondar SA, Liashenko IN, Lutsyuk NB, Trunina TI, Anfilova MR. Enterosorbent silix: characteristic and using in dermatology. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology.* 2004;(4):40–4. Ukrainian.
14. Lurin IA. Modern minimally invasive and endoscopic techniques in the complex treatment of choledocholithiasis. PhD(Med) [thesis]. Kyiv: NMU;2011. 19 p. Ukrainian.

Надійшла 10.02.2021