

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**  
**ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ**

Спеціальність 211 «Ветеринарна медицина»  
Магістерська програма «Лабораторна діагностика хвороб тварин»

**ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО ЗАХИСТУ**  
В.о. зав. кафедри епізотології та  
інфекційних хвороб тварин  
к. вет. наук, доц. \_\_\_\_\_ В.В. Зажарський  
« » \_\_\_\_\_ 2022 р.

**ДИПЛОМНА РОБОТА**

**СТРУКТУРА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ**  
**РАНОВИХ ІНФЕКЦІЙ ДРІБНИХ ТВАРИН**  
**У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**  
**26.03 – ДР. 873 22 04 15. 049. ПЗ**

Здобувачка вищої освіти \_\_\_\_\_ Яна ГРИНЬ

Керівник дипломної роботи  
канд. вет. наук, доц. \_\_\_\_\_ Володимир ГЛЕБЕНЮК

Консультанти:  
з охорони праці  
канд. с.-г. наук, доц. \_\_\_\_\_ Валентина САПРОНОВА

з економічних питань  
канд. вет. наук, доц. \_\_\_\_\_ Володимир ЗАЖАРСЬКИЙ

## З М І С Т

РЕФЕРАТ	3
АНОТАЦІЯ	4
ВСТУП	6
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Бактеріологічний аналіз ранової інфекції	8
1.2. Мікробіологічний аспект патогенезу ранової інфекції	10
1.3. Механізм дії антимікробних засобів	12
1.4. Механізми набуття резистентності бактерій до протимікробних засобів	16
2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
2.1. Матеріали і методи досліджень	24
2.2. Характеристика клініки ветеринарної медицини «Тріовет»	26
2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз	32
2.4. Розрахунок економічної ефективності	38
3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ	41
3.1. Аналіз стану охорони праці у лікарні ветеринарної медицини "Тріовет"	41
3.2. Аналіз небезпечних та шкідливих виробничих факторів	42
3.3. Пожежна безпека	44
ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	46
ДОДАТКИ	51

## Реферат

Робота виконана на 50 сторінках та включає в себе 5 таблиць, 10 рисунків та додаток.

Тема дипломної роботи: «Структура антибіотикорезистентності збудників ранових інфекцій дрібних тварин у Дніпропетровській області».

Об'єкт дослідження: ранова інфекція. Предмет дослідження: мікрофлора рани, резистентність мікроорганізмів до протимікробних препаратів.

Метою роботи було визначення структура антибіотикорезистентності збудників ранових інфекцій дрібних тварин у Дніпропетровській області. Для досягнення мети були поставлені завдання:

- визначити видову належність мікрофлори ранової поверхні у дрібних тварин;
- встановити особливості перебігу ранової інфекції на видовий склад збудників;
- визначити резистентність домінуючої мікрофлори до протимікробних засобів.

Під час досліджень використовували клінічний, мікроскопічний, бактеріологічний та статистичний методи.

В результаті дослідження було встановлено, що:

1. Основними збудниками ранової інфекції тварин є: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Pseudomonas aeruginosa*, на частку яких припадає 94 % всіх культур.

2. За гострого перебігу з осередків ранової інфекції ізолюються стафілококів та стрептококів, а за хронічного – синьогнійна паличка.

3. Більшість (80-90 %) культур *Staphylococcus aureus* резистентна до левоміцетину, тетрацикліну та стрептоміцину.

## АНОТАЦІЯ

Дипломна робота Гринь Я.І. на тему «Структура антибіотикорезистентності збудників ранових інфекцій дрібних тварин у Дніпропетровській області»

Метою роботи було визначення структура антибіотикорезистентності збудників ранових інфекцій дрібних тварин у Дніпропетровській області. В результаті досліджень визначити видову належність мікрофлори ранової поверхні у дрібних тварин. За бактеріологічного дослідження встановлено, що основними збудниками ранової інфекції тварин є: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Pseudomonas aeruginosa*, на частку яких припадає 94 % всіх культур. В роботі встановлено особливості перебігу перебігу з ранової інфекції та видовий склад збудників. Показано, що більшість (80-90 %) культур *Staphylococcus aureus* резистентна до левоміцетину, тетрацикліну та стрептоміцину. Під час досліджень використовували клінічний, мікроскопічний, бактеріологічний та статистичний методи.

Ключові слова: мікрофлора рани, антибіотикорезистентність мікроорганізмів, перебіг інфекції, видовий склад.

## SUMMARY

Thesis Grin Ya.I. on the topic "Structure of antibiotic resistance of pathogens of wound infections of small animals in the Dnepropetrovsk region"

The aim of the study was to determine the structure of antibiotic resistance of pathogens of wound infections in small animals in the Dnipropetrovsk region. As a result of research to determine the species of the microflora of the wound surface in small animals. Bacteriological research has shown that the main causative agents of wound infection in animals are: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *Pseudomonas aeruginosa*, which account for 94% of all cultures. The peculiarities of the course of wound infection and the species composition of pathogens are established in the work. It has been shown that the majority (80-90%) of *Staphylococcus aureus* cultures are resistant to chloramphenicol, tetracycline and streptomycin. Clinical, microscopic, bacteriological and statistical methods were used during the research.

Key words: wound microflora, antibiotic resistance of microorganisms, course of infection, species composition.

## ВСТУП

Після відкриття пеніциліну в 1928 році почалося комерційне виробництво багатьох антибіотиків. Велика кількість антибіотиків виробляються щорічно в усьому світі та їх використання справило глибокий вплив на життя бактерій. Більшість штамів збудників стали стійкими до окремих антибіотиків, а деякі – до багатьох антибіотиків і хіміотерапевтичних засобів, що називають феноменом мультирезистентності (множинної лікарської стійкості) [6, 7, 18].

Більш серйозною загрозою може бути поява грамнегативних патогенів, стійких практично до всіх доступних протимікробних препаратів. Поява «панрезистентних» грамнегативних штамів, особливо тих, що належать до *Pseudomonas aeruginosa*, відбулася зовсім недавно, після того, як більшість великих фармацевтичних компаній припинили розробку нових антибактеріальних засобів. Таким чином, майже не існує засобів, які можна було б використовувати проти цих штамів.

На розвиток ранової інфекції значною мірою впливає вірулентність мікроорганізму та імунологічний статус макроорганізму. Після встановлення діагнозу ранової інфекції та виявлення чутливості до антибіотиків слід розглянути правильні схеми лікування, приділяючи велику увагу зменшенню ймовірності появи секундарної та інтеркурентної інфекції [23].

Визначення мікробіологічного спектру та антибіотикорезистентності збудників ранової інфекції стає все більш актуальним, враховуючи зростаючу антибіотичну супресію мікроорганізмами [16,17]. Оцінка факторів, які беруть участь у розвитку інфекції починаючи від колонізації ранової поверхні, може допомогти лікарям інтерпретувати клінічні дані та мікробіологічні дослідження. Це допоможе у розробці більш ефективних методів лікування хворих тварин та людини.

Метою роботи було визначення структура антибіотикорезистентності збудників ранових інфекцій дрібних тварин у Дніпропетровській області. Для

досягнення мети були поставлені завдання:

- визначити видову належність мікрофлори ранової поверхні у дрібних тварин;
- встановити особливості перебігу ранової інфекції на видовий склад збудників;
- визначити резистентність домінуючої мікрофлори до протимікробних засобів.

# 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1. Бактеріологічний аналіз ранової інфекції

Ранова інфекція – інфекція, збудники якої передаються через ранову поверхню. Порушення захисної функції шкіри, що може бути спричинено втратою епітелію зі сполучної тканиною призводить до інфікування організму. Рани найчастіше бувають випадковими та післяопераційними.

Інфекція може бути наслідком наявності факторів вірулентності бактерій, присутніх у рані, які мають здатність конкурувати з імунною системою господаря [26].

Ранові інфекції достатньо широко розповсюджені і є причиною значної захворюваності та смертності (70-80%) Ранові інфекції можуть бути викликані різними групами мікроорганізмів, наприклад бактерії, гриби та найпростіші. Однак досить часто мікроорганізми можуть існувати в полімікробних спільнотах, особливо на краях ранової поверхні і при хронічному перебігу. Мікроорганізми може бути аеробним або анаеробним.

Найбільш часто виділені аеробні мікроорганізми включають золотистий стафілокок, коагулазонегативні стафілококи, ентерококи, кишкову паличку, синьогнійну паличку, протей та ін [1, 12].

Вплив мікроорганізмів на хронічну ранову інфекцію було детально вивчено та розглянуто з використанням різних підходів для виявлення їх можливої ролі в невиліковності. У багатьох випадках важко порівняти мікробіологічний аналіз ранової поверхні через використання різних методів дослідження та збору зразків Крім того, клінічні аналізи, як правило, обмежені за обсягом і засновані на припущеннях щодо відносної патогенності [28].



Мікрофлора ранової інфекції зазвичай полімікробна. Останні дослідження з використанням молекулярних методів визначили складну екологію цих динамічних процесів взаємодії мікро- та макроорганізму. Використовуючи звичайні методи, було встановлено, що середня кількість видів бактерій на рану коливається від 1,6 до 4,4. Було помічено, що 86 % інфікованих ран без клінічних ознак містили більше ніж один вид бактерій.

*S. aureus* та коагулазонегативні стафілококи були переважаючими мікроорганізмами, виділеними із спеціально зібраних зразків в ретроспективного аналізу клінічних досліджень. Повідомлялося, що частота виділення золотистого стафілококу варіювала від 43 % до 88 % випадків, тоді як коагулазонегативні стафілококи виділялися у 14 % зразків [4, 32].

Синьогнійна паличка, також часто ідентифікований мікроорганізм, ізольований за ранової інфекції (до 35 % випадків). Повідомляється і про виділення ряду інших аеробних видів, включаючи кишкову паличку, ентеробактерії, протей та ін.

На додаток до аеробів у ранах часто виявляють анаеробні мікроорганізми, хоча і зі значними варіаціями. Було виявлено облигатні анаероби в 25 % зразків матеріалу, відібраного за хронічного перебігу ранової інфекції. Анаероби виявлено в 75-80 % ранової поверхні. Найпоширенішими ізолятами були мікроорганізми: *Peptostreptococcus*, *Fingoldia* spp.

У мазках, надіслані на мікробіологічний аналіз, були виявлені облигатні анаеробні палички (переважно види *Bacteroides*) і анаеробні коки (пептострептококи). Вони і визначені як найбільш часто ізольовані облигатні анаероби.

При дослідженні стабільності мікробного профілю ранової інфекції з хронічним перебігом було виявлено, що рана мікрофлора відносно стабільною структурою. Виявлено, що у 90 % випадків, що спостерігалися протягом 3-4 місяців, інфікована поверхня містила принаймні один резидентний вид бактерій. Крім того, вважається, що хронічні рани мають

стабільні мікробні популяції, після того як було ізольовано один вид мікроорганізмів під гідроколоїдними пов'язками. Лише за одним винятком тимчасового виділення синьогнійної палички. Наступні дослідження показали, що протягом 8-тижневого періоду спостереження у 80 % ран виділялися нові види аероби і 40 % видів анаероби [5, 18].

## **1.2. Мікробіологічний аспект патогенезу ранової інфекції**

В окремих дослідженнях було виявлено появу нових бактеріальних груп, що з'являються в ранах після першого взяття мазків. Вони містять одну нову бактеріальну групу, присутню в наступних мазках у 80 % випадків. Таким чином зроблено висновок, що мікробні популяції хронічних ранових інфекцій змінюються з часом. Кожне з цих досліджень свідчить про те, що, хоча для деяких мікробних популяцій може бути певний ступінь стабільності, хронічний перебіг сприяє динамічному розвитку взаємодії макроорганізму та збудника. Однак недостатньо вивченим залишається питання впливу антибіотиків на динаміку змін мікробної популяції ранової інфекції [30, 34].

Взаємодію між рановою поверхнею та бактеріями можна умовно розділити на чотири рівні: контамінація, колонізація, критична колонізація та власне. Хоча вважається, що забруднення та колонізація мікробами не затримують загоєння рани. Термін «критична колонізація» використовувався для опису стадії, на якій бактерії починають негативно впливати на загоєння ранової поверхні. Крім того, основний патогенез хронічної ранової інфекції може призвести до того, що рани різної етіології уражаються бактеріями [3].

Для визначення інфекції використовується ряд клінічних критеріїв. Консенсусна теорія з розробки питань по догляду за ранами визначає рану інфікованою, якщо є гнійні виділення або наявність двох або більше ознак запалення. Прийнято вважати, що хронічні рани за своєю природою не завжди можуть мати класичні симптоми інфекції (біль, набряк, нагноєння), і

було запропоновано розширений список, включаючи ознаки, характерні для вторинних ран: ексудат з супутнім запалення, уповільнене загоєння, зміна кольору грануляційної тканини, пухкої грануляційної тканини, неприсмний запах і руйнування тканин [3, 38, 40].

З мікробіологічної точки зору критичне бактеріальне навантаження та наявність специфічних патогенів – все це було запропоновано як індикатори інфекції. Наявність мікробів сама по собі не свідчить про інфікування рани. Однак можливість того, що критичне мікробне навантаження може безпосередньо вплинути на результат загоєння ран з хронічним та гострим перебігом, розглядалася протягом кількох десятиліть.

Вважається, що концепція бактеріальної синергії, яка визнає важливість міжвидових взаємодій, виникає при хронічних ранових інфекціях. У таких дослідженнях виявлено, що ріст і пігментація деяких грамнегативних анаеробів посилюються деякими факультативними бактеріями. через надання неідентифікованого фактору росту. Крім того, вони встановлено значно більшу кількість анаеробів в інфікованих ранах порівняно з неінфікованими. Далі автори стверджують, що хоча посилення вірулентності через синергію між видами бактерій не було прямо продемонстровано в цих ранах, є докази цього при інших інфекціях [25].

Що стосується специфічних збудників, бета-гемолітичних стрептококів, *S. aureus*, ентеробактерій, псевдомонад і інших видів було встановлено роль синьогнійної палички до потенційно негативного впливу на загоєння ран. Вплив цих видів може відрізнитися в різних умовах, наприклад, понад 60 % ран, колонізованих золотистим стафілококом, продовжували розвивати інфекцію.

Таким чином, мікроорганізми в глибоких тканинах ран впливають на тривалість інфекції. Різниця між інфікованими та колонізованими ранами має розглядатися і на клінічній основі, а не тільки шляхом мікробіологічного аналізу через універсальну колонізацію хронічних ран [4,16].

Мікробний аналіз може бути корисним, якщо розглядати його разом із клінічними спостереженнями для підтвердження збудників та визначенням їх чутливості до протимікробних препаратів.

Післяопераційні ранові інфекції є однією з важливих причин захворюваності та смертності у всьому світі. Тому було проведено ретроспективне дослідження для оцінки мікроорганізмів ранові інфекції, та їх чутливості та резистентності до антибіотиків [36].

Найпоширенішими збудниками, виділеними з ранової поверхні були золотистий стафілокок та коагулазонегативний стафілокок. Потенційними мікроорганізмами вважалися грампозитивні коки (бета-гемолітичні стрептококи, стафілококи), грамнегативні аеробні палички (ентеробактерії, кишкова паличка), анаероби (клостридії) та гриби (дріжджі, аспергіли). Більшість збудників були чутливими до ванкоміцину та ципрофлоксацину, що становить 35 % та 34 % відповідно [21,22].

Джерела забруднення ран можуть включати: екзогенні мікроорганізми, або ті, що представлені травматичними ушкодженнями, включаючи шкіру (коменсальну мікрофлору шкіри, наприклад, *Staphylococcus epidermidis*, мікрококи, шкірні дифтероїди та *propionibacteria*) та ендогенні мікроорганізми, включаючи бактерії слизових оболонок (в основному слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи).

### **1.3. Механізм дії антимікробних засобів**

За механізмом антимікробної дії антимікробні засоби можна розділити на групи. Основні групи: агенти, які пригнічують синтез клітинної стінки, деполіаризують клітинну мембрану, пригнічують синтез білка, пригнічують синтез нуклеотидних кислот і пригнічують метаболічні шляхи в бактеріях. Неправильне використання антимікробних засобів допомогло призвести до величезної проблеми резистентності [42].

Фактори, що сприяли зростанню проблеми резистентності, включають: збільшення споживання антимікробних препаратів як людьми, так і тваринами; і неправильне призначення антимікробної терапії. Також може бути неправильне призначення протимікробних препаратів, наприклад, початкове призначення препарату широкого спектру дії, яке не є необхідним або в кінцевому підсумку виявляється неефективним для організму. небезпека полягає в тому, що надмірне використання антибіотиків призводить до появи резистентних мікроорганізмів [29].

Протягом багатьох років антибіотики використовуються для лікування або профілактики захворювань. Корм для тварин часто містить антибіотики в незначній кількості (нижче терапевтичних доз), а використовувані антибіотики походять з більшості класів антимікробних засобів, які використовуються у людей. Існують докази, що підтверджують гіпотезу про те, що згодовування тварин антибіотиками може призвести до розвитку стійких до антибіотиків мікроорганізмів і вони можуть передаватися людям, які споживають цих тварин [31, 44].

Характер резистентності до протимікробних препаратів, що спостерігаються у тварин, відображають типи та кількість антибіотиків, які дають тваринам. Передача антимікробної резистентності від тварин до людини може відбуватися різними шляхами, при цьому найпоширенішим є прямий пероральний шлях (включає вживання в їжу м'яса). Іншим поширеним шляхом є безпосередній контакт людини з тваринами.

Постійне зростання резистентності до протимікробних препаратів призвело до зменшення кількості ефективних протимікробних препаратів і як наслідок збільшення захворюваності та смертності. Для стримування підвищення резистентності були запропоновані різні методи управління протимікробними препаратами.

Один із методів передбачає використання різноманітності антимікробних засобів. Наприклад, не давати один препарат, а

використовувати два або більше препаратів, альтернативно або одночасно, переважно з використанням ліків з різним механізмом дії.

Якщо бактерія стійка до певного антимікробного засобу, то всі дочірні клітини також будуть стійкими. Стійкість, безсумнівно, пов'язана з тим, що деякі клітини бактеріальної популяції можуть перебувати в стаціонарній фазі росту і більшість антимікробних засобів не впливають на клітини, які не активно ростуть і не діляться. Ці персистентні клітини зустрічаються близько 1 % у культурі, яка знаходиться в стаціонарній фазі.

Бактерії як група або вид не обов'язково однаково чутливі або стійкі до будь-якого конкретного антимікробного агента. Рівні резистентності можуть сильно відрізнятись в межах споріднених бактеріальних груп. Чутливість та резистентність зазвичай вимірюють як функцію мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), мінімальної концентрації препарату, яка пригнічує ріст бактерій. Бактерії також можуть отримати гени стійкості від інших споріднених організмів, і рівень стійкості буде змінюватися в залежності від виду та отриманих генів [32, 36].

Природна резистентність може бути внутрішньою (завжди виражена у виду) або індукованою (гени природно зустрічаються в бактеріях, але виражаються до рівнів стійкості лише після впливу антибіотика). Внутрішня резистентність може бути визначена як ознака, яка є універсальною для бактеріального виду, не залежить від попереднього впливу антибіотиків і не пов'язана з горизонтальним переносом генів.

Найпоширенішими бактеріальними механізмами, які беруть участь у внутрішній резистентності, є знижена проникність зовнішньої мембрани (зокрема, ліпополісахаридів) і природна активність клітинних насосів [46].

Зміни генетичного матеріалу, що надає стійкість, можливе за допомогою всіх основних шляхів, за допомогою яких бактерії отримують будь-який генетичний матеріал: трансформація, кон'югація (усі вони називаються горизонтальним переносом генів). Зміни можуть бути тимчасовими або постійними. Опосередкована плазмідами передача генів

резистентності є найпоширенішим шляхом отримання зовнішнього генетичного матеріалу. Передача бактеріофагами зустрічається досить рідко. Деякі бактерії є природно здатними отримувати генетичний матеріал безпосередньо із зовнішнього середовища. Внутрішні послідовності вставок та інтегрони можуть переміщувати генетичний матеріал, а стрес-фактори (УФ-випромінювання, хімічні речовини тощо) є поширеними причинами генетичних мутацій (заміни, делеції тощо). Мутації, які сприяють стійкості до протимікробних препаратів, зазвичай виникають лише в кількох типах генів. Крім того, багато мутацій, які надають антимікробну стійкість, роблять шкоду мікроорганізму. Наприклад, при набутті стійкості до метициліну у золотистого стафілококу швидкість росту бактерій значно знижується.

Бактерії, які не мають клітинної стінки, такі як мікоплазми та споріднені види, стійкі до всіх препаратів, які націлені на клітинну стінку, включаючи  $\beta$ -лактами та глікопептиди. Грампозитивні бактерії не мають зовнішньої мембрани, і обмеження доступу до ліків не таке поширене. У ентерококів той факт, що полярні молекули важко проникають через клітинну стінку, створює внутрішню стійкість до аміноглікозидів [27].

У бактерій з великими зовнішніми мембранами речовини часто потрапляють в клітину через поринові канали. Поринові канали в грамнегативних бактеріях, як правило, забезпечують доступ до гідрофільних молекул. Існують два основних способи, за допомогою яких зміни поринів можуть обмежити поглинання ліків: зменшення кількості присутніх поринів і мутації, які змінюють селективність поринового каналу.

У бактеріальній клітині є кілька компонентів, які можуть бути мішенями для антимікробних агентів. Одним з механізмів стійкості до  $\beta$ -лактамних препаратів, які використовуються грампозитивними бактеріями, є зміни в структурі білків, що зв'язують пеніцилін. Зміна структури білка може зменшити здатність препарату зв'язуватися або повністю пригнічувати зв'язування лікарського засобу.

Резистентність до препаратів, які націлені на рибосомні субодиниці, може виникнути через рибосомну мутацію (аміноглікозиди), метилювання рибосомної субодиниці (аміноглікозиди, макроліди), що найчастіше включають гени захисту. Ці механізми перешкоджають здатності препарату зв'язуватися з рибосомою.

Для препаратів, які націлені на синтез нуклеїнових кислот (фторхінолонів), стійкість виникає через модифікації ДНК-гірази або топоізомерази. Ці мутації викликають зміни в структурі ферментів, які зменшують або усувають здатність препарату зв'язуватися з цими компонентами [29, 36].

Для препаратів, які пригнічують метаболічні шляхи, резистентність виникає через мутації ферментів, які беруть участь у шляху біосинтезу фолатів Триметоприм зв'язується зі своїми відповідними ферментами, оскільки є структурними аналогами природних субстратів. Дія цих препаратів здійснюється через конкурентне інгібування шляхом зв'язування в активному центрі ферментів. Мутації в цих ферментах найчастіше локалізуються в активному центрі або поблизу нього, і в результаті структурні зміни ферменту перешкоджають зв'язуванню лікарського засобу, водночас дозволяючи природному субстрату зв'язуватися [33].

#### **1.4. Механізми набуття резистентності бактерій до протимікробних засобів**

Мутаційна зміна цільового білка. Синтезовані сполуки, такі як фторхінолони, можуть бути інактивовані ферментними механізмами. Однак, ймовірним шляхом є те, що бактерії набувають стійкості внаслідок мутацій, які роблять цільовий білок менш сприйнятливим до протимікробного препарату. Резистентність до фторхінолонів в основному обумовлена мутаціями цільових ферментів, таких як ДНК-ізомераз. Можливість передачі такої резистентності, залежить від способу дії препарату.



У лабораторіях, коли відбирають стійкі до стрептоміцину *Escherichia coli*, зазвичай вибирають мутацію в одному з рибосомних білків (RpsL). Введення цього мутантного гена в плазмиду не призводить до резистентності бактерії, оскільки дія препарату на чутливу рибосому призведе до загибелі клітини. Цей тип резистентності майже ніколи не зустрічається у стійких до стрептоміцину *E. coli*, ізольованих з клінічного матеріалу. Однак мутація рибосомної резистентності часто зустрічається у стійких до аміноглікозидів клінічних штамів *Mycobacterium tuberculosis*.

Іншим прикладом стійкості, пов'язаної з модифікацією мішені, є резистентність гена *erm*, який зазвичай кодується плазмідами і виробляє метилювання аденіну в позиції 50SpPHK, викликаючи стійкість до макролідів, лінкозаміду та стрептоміцину. Молекулярну основу цього фенотипу з'ясували через кристалічну структуру рибосомної субодиниці 50S.

Виробництво стійких до ліків цільових ферментів із плазмід може зробити бактерії стійкими, а резистентні гени поширюватися у плазмідах.

Ферментативна інактивація препарату. Це загальний механізм стійкості до антибіотиків природного походження, таких як аміноглікозиди (канаміцин, тобраміцин та амікацин), які інактивуються ферментативним фосфорилуванням (за допомогою аміноглікозидфосфорилтрансферази), ацетилюванням (за допомогою аміноглікозид-ацетилтрансферази) аденілювання (за допомогою аміноглікозид-аденілтрансферази або нуклеотид-трансферази) і  $\beta$ -лактами (пеніциліни, цефалоспорини), які інактивуються шляхом ферментативного гідролізу  $\beta$ -лактамазами, зазвичай в периплазмі. Гени, що кодують ці інактивуючі ферменти, можуть легко спричиняти резистентність [34, 46].

Аміноглікозиди інактивуються модифікаціями, які зменшують позитивні заряди полікатіонних антибіотиків. Зараз відомо багато десятків ферментів, що модифікують аміноглікозиди. У 1973 році було запропоновано, що основним джерелом антибіотик-інактивуючих ферментів є мікроорганізми, що продукують антибіотики. Після цих висновків

фармацевтична промисловість розробила або напівсинтетичні, або природні аміноглікозиди, які не є субстратами звичайних інактивуєчих ферментів. Тим не менш, ці препарати все ще чутливі до дії деяких ферментів, а плазмідні, знайдені в штаммах, стійких до аміноглікозидів, часто містять гени, що кодують декілька інактивуєчих ферментів.

Лише через кілька років після впровадження пеніциліну в клінічну практику у *S. aureus* виникла резистентність, викликана  $\beta$ -лактамазою, кодуваною для неї геном плазміді. Хоча ця проблема була вирішена введенням метициліну [35].

Ванкоміцин, продукт ферментації стрептоміцетів, має незвичайний механізм дії. Замість того, щоб інгібувати фермент, він зв'язується із субстратом, пов'язаним з ліпідами дисахаридпентапептидом, попередником пептидоглікану клітинної стінки. Через цей механізм, припускають, що неможливо створити резистентність до ванкоміцину. Проте резистентність до ванкоміцину зараз поширена серед ентерококів, нормальних мешканців нашого кишкового тракту. Оскільки ентерококи природно стійкі до  $\beta$ -лактамів, аміноглікозидів, макролідів і тетрацикліну, ці ванкоміцин-резистентні штами ентерококів колонізують пацієнтів і спричиняють інфекції, що важко піддаються лікуванню.

Доступ антибіотиків до цілі може бути обмежений локально. Його також можна зменшити за допомогою активного процесу витоку. У грамнегативних бактерій доступ можна зменшити шляхом зменшення припливу через зовнішній мембранний бар'єр. Вважається, що білки Qnr, кодовані плазмідами, стали більш поширеними в останні роки, і захищають ДНК-ізомерази від фторхінолонів [41].

Неспецифічне пригнічення доступу антибіотиків. У лабораторії,  $\beta$ -лактами часто вибирають для порин-дефіцитних мутантів. Знижена проникність зовнішньої мембрани є дещо шкідливою для росту бактерій, оскільки приплив поживних речовин також зменшується. Такі мутанти не є поширеними серед клінічних штамів. Тим не менш, поринові мутанти

виявлені в деяких видах Enterobacteriaceae (*Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*) як засіб крайньої стійкості до останніх версій  $\beta$ -лактамів, які витримують інактивацію звичайними  $\beta$ -лактамазами. Також повідомляється про мутації всередині кодуєчої послідовності порину, які, можливо, знижують швидкість проникнення  $\beta$ -лактамів, не впливаючи на швидкість проникнення поживних молекул.

Гени стійкості. Деякі гени, стійкі до аміноглікозидів, походять від стрептоміцетів, які виробляють ці антибіотики. Гени, що кодують стійкість до ванкоміцину, виникають подібним чином. Протимікробна стійкість вимагає виробництва кількох нових ферментів, і мало ймовірно, що гени, що кодують ці ферменти, еволюціонували протягом кількох десятиліть після введення ванкоміцину. Було виявлено, що гени резистентності до ванкоміцину у клінічних ізолятів ентерококів є гомологами тих, що виявляються в стрептоміцетах, які продукують ванкоміцин. Такі спостереження висуваються щодо походження генів антибіотикорезистентності [33, 45].

Деякі гени стійкості знаходяться в хромосомі бактерій навколишнього середовища. Класичним випадком є *ampC* ген в родинах Enterobacteriaceae, а також у мікроорганізмі *P. aeruginosa*. Ці гени не мають ознак того, що вони були імпортовані. Ген *ampC* *E. coli* не має механізму індукції, а у сальмонел повністю відсутній ген *ampC*. Дослідження випадкової колекції ґрунтових штамів *Streptomyces* та їх показало, що від 60% до 100% з них були стійкі до кількох протестованих антибіотиків, що дозволяє припустити, що гени, стійкі до антибіотиків, у великій кількості присутні в цьому середовищі існування. Хоча більшість антибіотиків можуть бути присутніми в ґрунті лише в дуже низьких концентраціях. Нещодавнє відкриття мікроорганізмів, які використовують антибіотики як поживні речовини, свідчить про еволюційне походження деяких генів деградації (резистентності) антибіотиків.

Групування та передача генів резистентності. R-плазмід часто містять багато генів стійкості; вони стабільно підтримуються в штаммах бактерій-господарів і дуже ефективно переносяться в сусідні чутливі до ліків клітини.

Більшість генів резистентності до антибіотиків ефективні, коли вони експресуються з плазмід. Багато таких генів часто присутні в одній R-плазміді, так що множинна лікарська стійкість може бути передана чутливій бактерії за одну кон'югацію. Коли плазмід R були відкриті в Японії в 1950-х роках, багато з них вже містили гени стійкості до аміноглікозидів, тетрацикліну, хлорамфеніколу та сульфаніламідів. Секвенування багатьох плазмід показало, як відбулося це групування [42].

У послідовності R-плазмід більшість генів стійкості є компонентами транспозонів, які можуть доставити гени до будь-якої частини ДНК. Відкриття того, що багато генів стійкості в R-плазмідах містять унікальну мітку, що призвело до відкриття інтегрон. Інтегрон містить ген, що кодує інтегразу, яка каталізує вставку генів резистентності у заздалегідь визначене місце. Після інтеграції ген стійкості позначається міткою, щоб він міг легко доєднатися в інший інтегрон, що містить інший набір генів стійкості. На додаток до високої мобільності, гени резистентності при введенні в інтегрон організуються в один оперон з такою ж орієнтацією транскрипції. Багато інтегронів несуть ферментний механізм для перенесення всієї своєї структури в інші місця [37].

Було виявлено, що багато інтегронних структур пов'язані з нижчою структурою, яка називається елементом ISCR, що містить передбачуваний ген транспозази. Вочевидь, він функціонує в транспозиції і збирає різні гени стійкості та доставляє їх до структури інтегрона, що призводить до збирання ще більшої кількості генів стійкості.

Рекомбінантні плазмід, отримані з клонуючих векторів, часто втрачаються з клітин-господарів, навіть якщо вони існують у відносно великій кількості копій. З іншого боку, більшість природних R-плазмід є надзвичайно стабільними і рідко втрачаються під час розмноження клітин-

господарів, навіть якщо кількість копій низька. Це пояснюється тим, що R-плазміді зазвичай містять гени, які забезпечують правильний розподіл копій на дочірні клітини. Крім того, деякі природні плазміді містять елементи, що складаються зі стабільного білка або мРНК і нестабільного білка-інгібітора. Тому втрата плазмід призведе до загибелі клітини-хазяїна [32].

Плазміді, що мають подібний механізм реплікації/розподілу, не можуть стабільно співіснувати в одній клітині-хазяїні, і це явище було використано для класифікації плазмід на «групи несумісності». У плазмідах кишкових бактерій ця класифікація включає близько двох десятків таких груп.

R-плазміді не тільки стабільно підтримуються, але й зазвичай переносяться між бактеріальними клітинами з дуже високою ефективністю. Молекулярний механізм цього перенесення від клітини до клітини вивчався переважно у кишкової палички.

Деякі R-плазміді дуже малі й не містять генів. Однак ці плазміді можуть бути мобілізовані генами інших плазмід і можуть бути ефективно перенесені в клітини-реципієнти. Слід зазначити, що кон'югаційний перенесення плазмід не є новим механізмом, винайдений для множинної лікарської стійкості. Горизонтальне перенесення генів через кон'югацію був основним механізмом, що використовувався для еволюції багатьох видів бактерій [28].

Грампозитивні бактерії також здійснюють перенесення плазмід від клітини до клітини. Вони використовують фагоподібний механізм транспозиції, який генерує кільцеву ДНК як проміжний продукт. Цей проміжний продукт може вставлятися в заздалегідь визначене місце в плазміді або хромосомній ДНК, але він також може вести себе як кон'югаційна плазмід і може передавати свою копію в іншу бактерію шляхом кон'югації. В транспозонах, що містять ген стійкості до тетрацикліну, передача індукується в присутності тетрацикліну. Таким чином, у цих транспозонах гени антибіотикорезистентності є не просто

пасивними, а є частиною інтегрованого регуляторного механізму кон'югаційної передачі. Таке перенесення також легко відбувається між віддалено спорідненими організмами, наприклад, між грампозитивними та грамнегативними бактеріями [30].

На чутливість бактеріальних клітин до антибіотиків впливає їх фізіологічний стан. Одним із важливих наслідків цього явища є поява «персистентних» клітин. Було виявлено, що навіть високі концентрації антибіотиків не вбивають всю популяцію бактерій, залишаючи після себе постійну популяцію, яка генетично ідентична чутливим клітинам. Однак цей механізм не може призвести до значного збільшення стійкості.

Вважається, що наявність персистентів є прикладом стратегії, згідно з якою бактерії природним чином генерують суміші фенотипно різних популяцій, так що одна з них може бути вигідною для мінливого навколишнього середовища. Таким чином, персистенти обмежують ефективність антибіотикотерапії.

Таким чином, мультирезистентність бактерій часто спричиняється накопиченням генів, кожен із яких кодує стійкість до одного препарату. Збірка генів стійкості на одній R-плазміді досягається за допомогою механізмів, забезпечених транспозонами, інтегронами та елементами ISCR. Інтегрони є особливо потужними у виробленні множинної лікарської стійкості, оскільки вони збирають кілька генів резистентності та забезпечують їх експресію [39, 45].

Багато генів резистентності мають своє еволюційне походження від мікробів, що виробляють антибіотики. R-плазміді дуже добре зберігаються і часто ефективно передаються від клітини до клітини.

Іншим механізмом множинної лікарської резистентності є активне викачування ліків за допомогою мембранних насосів. У деяких грамнегативних видів ці механізми можуть посилюватися через зниження проникності зовнішньої мембрани через мутації в генах.

Персистенція бактерій, також, може розглядатися як причина набуття антибіотикорезистентності. Може спостерігатися персистенція патогенних мікроорганізмів і вони можуть перейти у фізіологічно стійкий стан без будь-яких генетичних змін [41].

Таким чином, джерелом контамінації ранової поверхні можуть екзогенні мікроорганізми, включаючи коменсальну мікрофлору шкіри, та ендогенні – бактерії слизових оболонок (шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи).

## 2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Матеріали і методи досліджень

Матеріалом для досліджень слугували тварини, які надходили в клініку ветеринарної медицини «Тріовет» впродовж 2019–2021 рр.

При надходженні тварин проводили реєстрацію тварини та збір анамнестичних даних (умови утримання, годівлі, походження тварини). З'ясовували, за яких умов виникла ранова інфекція. Проводили повне клінічне дослідження тварини. Клінічне дослідження тварин проводили за загальноприйнятою схемою, яка включала загальне (зовнішній огляд; термометрія) і спеціальне обстеження тварин (клінічний огляд, визначення функціонування окремих систем, реєстрація симптомів і синдромів) [11].

Гній для мікроскопічного дослідження надсилали у вигляді мазків. Для цього предметні стекла попередньо кип'ятили впродовж 10–15 хвилин в 1–2 % водному розчині соди, потім добре промивали чистою водою і насухо витирали. Сухі стекла поміщали у спиртово-ефірний розчин, де і зберігали до використання.

Екссудат для бактеріологічного дослідження направляли у лабораторію у стерильних пробірках або флаконах, добре закритих стерильними гумовими корками [8].

Бактеріологічне дослідження передбачало посів досліджуваного матеріалу на м'ясо-пептонний агар (МПА), 5 % кров'яний та яєчно-сольовий агари, середовище Ендо. Посіви інкубували 18–24 год. за 37 °С.

Виділення стафілококів проводили з використанням простих живильних середовищ (МПБ та МПА), кров'яному МПА, молочно-сольовому агарі. Засіяні пробірки ставили в термостат за температури 36–37 °С на 24–48 год.



У виділених мікроорганізмів вивчали морфологічні ознаки, культуральні та біохімічні властивості. Біохімічні властивості вивчали за допомогою ідентифікаційних систем Api BioMerieux. Паралельно з цим проводили дослідження традиційними схемами. Також засівали досліджувані культури на середовища Гісса для виявлення здатності бактерій розщеплювати вуглеводи та багатоатомні спирти.

Гемолітичні властивості збудників ранової інфекції визначали шляхом культивуванням на глюкозо-кров'яному агарі. Наявність гемолітичних властивостей встановлювали за утворенням зон гемолізу еритроцитів навколо колоній, що вирости [14, 19].

Відбір зразків біоматеріалу (волосся, лусочки, кірочки ураженої ділянки шкіри, ексудат гнійних ран) від тварин проводили за «Правилами відбору зразків патологічного матеріалу, крові, кормів, води та пересилання їх для лабораторного дослідження» [23].

## 2.2. Характеристика клініки ветеринарної медицини «Тріовет»

Центр ветеринарної допомоги «Тріовет» розташований в м. Дніпро за адресою ж/м Тополя. Клініка знаходиться на першому поверсі житлового багатоповерхового будинку (рис. 1). Лікарня має два філіали на ж/м 12 квартал та Північний.



**Рис. 1. Вхід до центру ветеринарної медицини «Тріовет»**

Приміщення клініки має площу приблизно 65 м<sup>2</sup>, є спеціально обладнані кімнати для прийому тварин, операційна, стаціонар для собак та котів, кімнату для грумінгу, кімнату в якому розташовується ветеринарна аптека (рис. 2-6).



**Рис. 2. Кімната для прийому тварин**



**Рис. 3. Операційна**



**Рис. 4. Автоклав**



**Рис. 5. Біохімічний аналізатор**



**Рис. 6. Апарат ультразвукової діагностики**

Кабінет для прийому тварин представлений просторою, світлою кімнатою, де проводиться реєстрація, первинний, загальний огляд тварин, незначні терапевтичні маніпуляції, що не потребують спеціальних умов. У центрі розміщений стіл, на якому проводиться огляд хворих тварин, навпроти нього є велике вікно, на весь людський зріст, декілька стільців – для власників тварин і лікаря. Також у цій кімнаті розміщений стіл лікаря, над яким є полиця з ветеринарною літературою; маніпуляційний стіл, де знаходяться інструменти та обладнання, необхідні для первинного огляду тварин; навісні шафи з медикаментами; шафа з лікувально–профілактичними кормами; сейф, для зберігання деяких препаратів; рукомийник; стенд “Куточок споживача”, холодильник для зберігання медикаментів, кварцова лампа. На стінах приймального кабінету розміщені плакати з інформацією для власників тварин, підлога у приміщеннях клініки вистелена кахлем.

Кімната для проведення хірургічних операцій має достатню площу та високий рівень освітленості, що забезпечує найкращі умови для проведення

оперативних втручань. По центру операційної розміщений стіл Виноградова з відкидними поверхнями та можливістю регулювання висоти, біля стола знаходиться велика чотирьохелементна лампа, що забезпечує освітлення. Також у цій кімнаті є маніпуляційний пересувний стіл, на якому розміщені інструменти та деякі медикаменти; шафи з медикаментами та обладнанням для проведення реаніматологічних маніпуляцій, різноманітних оперативних втручань; прилад для стерилізації інструментів; бікси зі стерильними марлевими серветками.

Кімната для проведення лабораторних досліджень оснащена столом, на якому знаходиться мікроскоп, біохімічний аналізатор, і всі необхідні реактиви і приладдя для проведення аналізів, також в лабораторії знаходиться раковина і бойлер, за рахунок чого лікарня постійно має забезпечення гарячою водою.

Клініка має стаціонар, в якому знаходяться клітки для тварин, яким було проведене операційне втручання. Тваринам у стаціонарі надається підстилка, при тривалому утриманні в стаціонарі забезпечують туалетом і мискою з їжею і водою.

Лікарня забезпечена апаратом для ультразвукового дослідження, який знаходиться в окремій кімнаті. Персонал клініки забезпечений спецодягом. У лікарні є окрема кімната для зберігання миючих засобів, інвентарю. Два рази на день в лікарні проводять вологе прибирання з використанням дезінфікуючих речовин («Екоцид»). В операційній кімнаті декілька разів на день проводиться кварцювання.

Хол для очікування має комфортний диван, крізь великі вікна видно територію навкруги клініки, на стінах розміщені плакати з інформацією для власників тварин, дошка оголошень містить інформацію про втрачених чи знайдених тварин.

Персонал клініки забезпечений спецодягом. У лікарні є окрема кімната для зберігання миючих засобів, інвентарю. Два рази на день в лікарні проводять вологе прибирання з використанням дезінфікуючих речовин

(«Екоцид»). В операційній кімнаті декілька разів на день проводиться кварцування.

Штат лікарні складається з 5 лікарів ветеринарної медицини і адміністратора. Робочий графік і нормування тривалості робочого дня проводить власник лікарні.

Рентгенівський апарат розташований у окремому спеціально обладнаному приміщенні. Розчини для проявлення та фіксації знімків розміщуються поруч і вчасно замінюються.

В лікарні ведуться такі обов'язкові журнали: амбулаторного прийому тварин, обліку використання препаратів групи А, вакцинації тварин, температурного режиму в приміщенні, температурного режиму холодильника, обліку перевірок.

Крім того ведуться такі додаткові журнали: лабораторних досліджень, реєстрації стаціонарних тварин, що знаходяться на тимчасовому утриманні, реєстрації викликів, реєстрації тварин при проведенні ультразвукового дослідження.

За даними журналу реєстрації хворих тварин (форма № 1-вет) за 2020–2021 роки інфекційні хвороби складають 30 % по відношенню до загальної кількості хворих тварин. За вказаний проміжок часу найчастіше з інфекційних захворювань спостерігались каліцевіроз кішок, ринотрахеїт кішок, мікроспорія, чума м'ясоїдних і парвовірусний ентерит. З інвазійних захворювань – бабезіоз, діпілідіоз, демодекоз і отодектоз.

Згідно даних журналу протиепізоотичних заходів (форма № 2-вет) за 2020-2021 роки здійснено: 168 вакцинації собак асоційованими вакцинами проти чуми, парвовірусного ентериту, парагрипу, аденовірозів та лептоспірозу; 143 вакцинації собак проти сказу; 67 вакцинацій собак проти дерматофітії; 54 вакцинацій котів асоційованими вакцинами проти каліцивірусу, герпесвірусу та панлейкопенії; 49 вакцинацій котів проти сказу; 42 вакцинацій котів проти тріхофітії та мікроспорії.

За для профілактики інфекційних хвороб тварин в клініці проводять роз'яснювальні роботи, що до необхідності вакцинації за для профілактики захворювання в майбутньому. Щеплюють собак і кішок комплексними вакцинами.

### 2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз

В результаті досліджень встановлено, що ранова інфекція дрібних тварин була зареєстрована у 85 тварин (табл. 1).

*Таблиця 1*

Частота виявлення ранової інфекції дрібних тварин

Роки	Виявлено тварин з рановою інфекцією
2019	22
2020	37
2021	26
всього	85

Як видно з табл. 1, найбільшу кількість тварин з рановою інфекцією було зафіксовано у 2020 році – 37 випадків.

Серед причин виникнення ранової інфекції встановлено: постхірургічне інфікування ранової поверхні – 20 (23,5 %) випадків, контамінація випадкових ран – 18 (21,2 %), покусаних ран – 15 (17,6 %) відповідно (табл. 2). Не вдалося визначити причини виникнення ран у 32 (37,7 %) тварин.



Таблиця 2

## Причини виникнення ранової інфекції дрібних тварин

Види ран	Виявлено тварин, %
хірургічні	23,5
випадкові	21,2
покусані	17,6
нез'ясовані	37,7

В результаті бактеріологічного дослідження 48 зразків, відібраних з осередку ранової інфекції, було ізольовано 50 культур чотирьох видів мікроорганізмів (табл. 3).

Таблиця 3

## Видовий склад збудників ранової інфекції

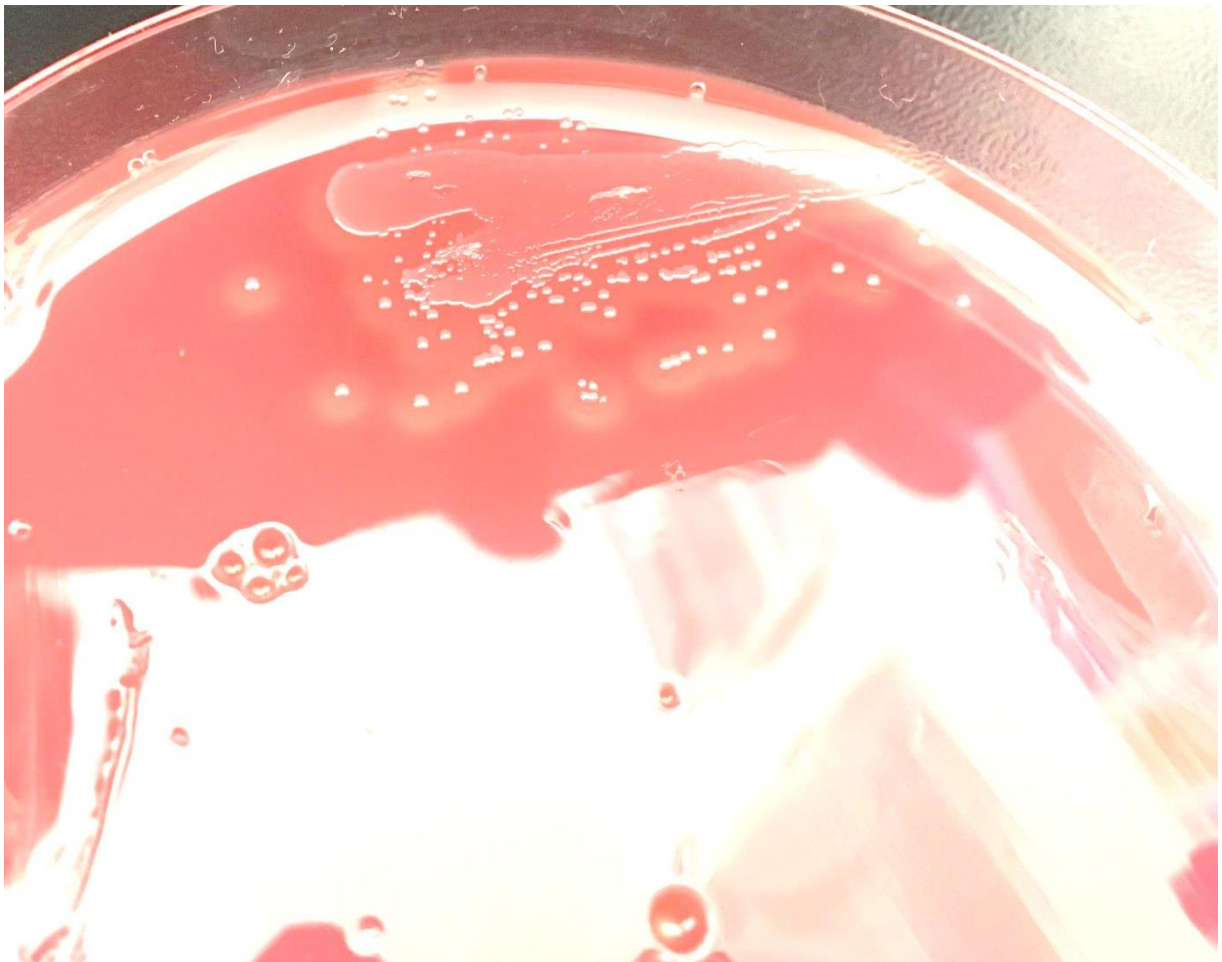
Вид мікроорганізму	Виділено культур	
	абсолютне число	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	64,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	18,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	12,0
<i>Proteus spp.</i>	3	6,0
Всього	50	100

Таким чином, найчастіше з осередків ранової інфекції тварин було виділено золотистий стафілокок (64,0 %) та рідше *Str. pyogenes* (18,0 %), синьогнійну паличку (12,0 %) та протей (6 %).

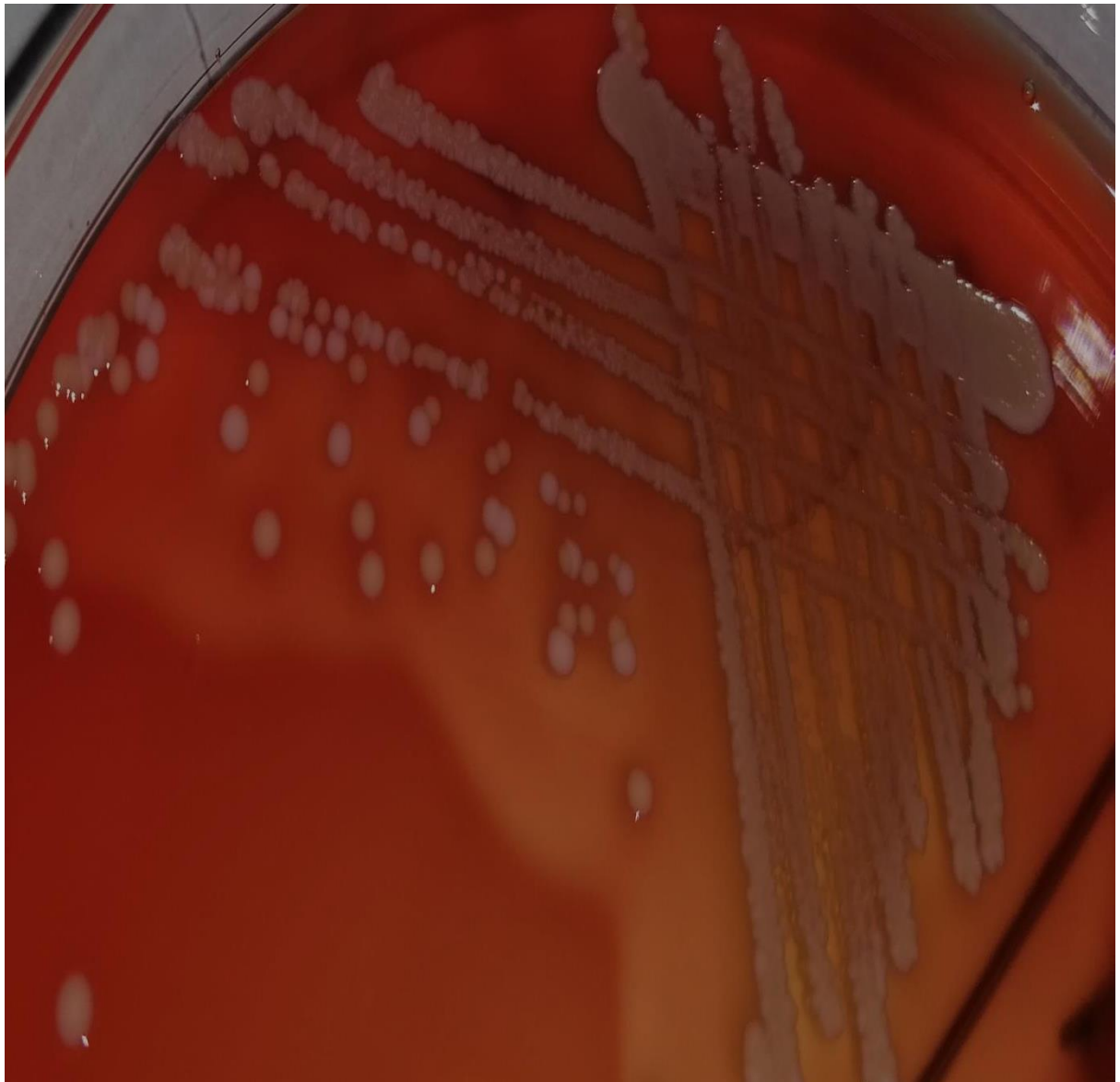
У трьох зразках було виділено асоціації *Proteus spp.* Зі золотистим стафілококом.

При аналізі тривалості ранової інфекції з видовим складом мікрофлори було з'ясовано, що за гострого перебігу ізолювалися культури стафілококів та стрептококів, а за хронічного – синьогнійної палички.

Слід зазначити, що всі виділені збудники ранової інфекції проявляли гемолітичні властивості (рис. 7 та 8). Як відомо, гемолізини є факторами патогенності бактерій і сприяють проникненню та розвитку інфекційного процесу.



**Рис. 7. Гемолітичні властивості *Streptococcus pyogenes* на кров'яному МПА**



**Рис. 8. Гемолітичні властивості *Staphylococcus aureus* на кров'яному МПА**

При дослідженні *Pseudomonas aeruginosa* було встановлено, о у мазках бактерії мають вигляд поліморфних (рис. 9), рухливих паличок За Грамом бактерії фарбується негативно (червоний колір). Часто у мазках розташовуються поодинокі або попарно. Спор не утворює.

Бактерії роду *Proteus* являли собою палички, грамнегативні (рис. 10), рухливі, спор і капсул не утворювали. У мазках було помічено добре виражений поліморфізм.



**Рис. 9. Морфологія *Pseudomonas aeruginosa*, фарбування за Грамом**



**Рис. 10. Морфологія бактерій роду *Proteus*, фарбування за Грамом**

При визначенні структури антибіотикорезистентності бактерій до 7 антибіотиків було виявлено, що більшість культур *Staphylococcus aureus* резистентна до левоміцетину (90 %), тетрацикліну і стрептоміцину (80 %). (табл. 4).

Таблиця 4

Антибіотикорезистентність *Staphylococcus aureus* (n=10)

Антибіотик	Кількість резистентних культур	
	абсолютне число	%
енрофлоксацин	4	40
гентаміцин	5	50
цефтріаксон	3	30
амоксіцилін	4	40
стрептоміцин	8	80
тетрациклін	8	80
левоміцетин	9	90

Як видно з табл. 4, до цефтріаксону виявилось резистентними 30 % культур *Staphylococcus aureus*, до енрофлоксацину та амоксициліну –

40 %, до гентаміцину – 50 % відповідно.

Таким чином, основними збудниками ранової інфекції тварин є: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Pseudomonas aeruginosa*, на частку яких припадає 94 % всіх культур. Більшість (80-90%) культур **Staphylococcus aureus** резистентна до левоміцетину, тетрацикліну та стрептоміцину.

## 2.4. Розрахунок економічної ефективності

Розрахунок економічної ефективності проводили для визначення витрат на проведення бактеріологічного дослідження біологічного матеріалу за ранової інфекції собак.

1) Вартість робіт спеціаліста ( $B_{в1}$ ) розраховували за кількістю часу на проведення дослідження та вартістю однієї людино-хвилини:

Вартість одного людино-дня ( $X$ ) розраховували за формулою:

$X =$  оклад спеціаліста : 21 робочій день,

де: оклад лікаря – заробітна плата спеціаліста за один місяць;

21 – кількість робочих днів у місяці;

$X = 10840 : 21 = 516,0$  грн.

Вартість однієї людино-години ( $Y$ ) розраховували за формулою:

$Y = X : 7$  днів,

де:  $X$  – вартість одного людино-дня;

7 – кількість робочих годин в день;

$Y = 516,0 : 7 = 73,7$  грн.

Вартість однієї людино-хвилини ( $Z$ ) розраховували за формулою:

$Z = Y : 60$  хв.,

де:  $Y$  – вартість однієї людино-години;

60 – кількість хвилин в одній годині;

$Z = 73,7 : 60 = 1,2$  грн.

Вартість роботи спеціаліста розраховували за формулою:

$$B_{B1} = Z \times (P_1 \times B + P_2 \times B + P_3 \times B + P_4 \times B + P_5 \times B),$$

де:  $Z$  – вартість однієї людино-хвилини;

$B$  – кількість досліджуваних зразків;

$P_1$  – кількість часу (хв.), витрачених на бактеріоскопічне дослідження зразку (виготовлення бактеріологічних препаратів та мікроскопія);

$P_2$  – кількість часу (хв.), витрачених на бактеріологічне дослідження зразку (проведення посіву);

$P_3$  – кількість часу (хв.), витрачених на заповнення протоколу результатів дослідження;

$P_4$  – кількість хвилин, витрачених на аналіз проведеної апробації.

$$B_{B1} = 1,2 \times (80 \times 1 + 100 \times 1 + 20 \times 1 + 20 \times 1) = 264 \text{ грн.}$$

2) Вартість витратних матеріалів ( $B_{B2}$ ) розраховували як сума витрат, необхідних для апробації. Ринкова оцінка матеріалів, необхідних для дослідження наведена в таблиці 5.

3) Таким чином, загальна вартість витрат ( $B_{B3}$ ) складає:

$$B_{B3} = B_{B1} + B_{B2},$$

де  $B_{B1}$  – вартість роботи спеціаліста;

$B_{B2}$  – вартість витратних матеріалів;

$$B_{B3} = 264,0 + 80,0 = 344,0 \text{ грн.}$$

Отже, економічні витрати на апробацію однієї проби бактеріологічним методом складає 344,0 грн.

Ринкова оцінка матеріалів, необхідних для дослідження

№ п/п	Назва	Форма продажу	Витрати на апробацію одного дослідження (грн.)
1	ліофільні середовища для визначення для первинної ідентифікації мікроорганізмів	Порошок, 1,0 кг	18,0
2	предметні скельця	Набір 1000 шт	2,0
3.	дезінфікуючий розчин розчин (Хлорамін-Б)	Флакони, 500 см <sup>3</sup>	20,0
4	комплект для посіву (одноразова бактеріологічна петля, спирт для спиртівки тощо)	Набір із 100 шт.	7,0
5	Латексні одноразові рукавички	2 пари	23,0
Всього (В <sub>в2</sub> ):			80,0 грн.



### **3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ**

**3.1. Аналіз стану охорони праці у лікарні ветеринарної медицини "Тріовет".** Основні положення з охорони праці в Україні висвітлені й регламентуються Конституцією України, Законом «Про охорону праці» та спеціально розробленими нормативно-правовими актами (постанови, правила, норми, інструкції, стандарти та інші документи). Основні аспекти в галузі охорони праці відображені в Законі «Про охорону праці» [9].

Відповідно до Закону України «Про охорону праці» державний контроль за додержанням вимог щодо безпеки та гігієни праці здійснює Комітет по нагляду за охороною праці Міністерства праці та соціальної політики України, органи державного пожежного нагляду управління пожежної охорони Міністерства охорони здоров'я України та заклади Міністерства охорони здоров'я України.

Основними принципами охорони праці є: пріоритет охорони здоров'я працівників, абсолютної відповідальності власника за створення безпечних і нешкідливих умов праці, матеріального відшкодування особам після виникнення нещасних випадків на території підприємства [11].

За організацію охорони праці відповідає керівник лікарні ветеринарної медицини. Основну роль у контролі проведення заходів з охорони праці, техніки безпеки, виробничої санітарії відіграє інспектор з охорони праці, який проводить спеціальну підготовку працівників згідно поданого інструктажу: вступного, первинного, інструктажу на робочому місці, повторного і позапланового, цільового. Керівник в межах службової компетенції і посадових зобов'язань, повинен забезпечувати: створення безпечних умов праці для працівників, дотримання внутрішнього розпорядку та правил і норм, розробку і виконання планів з поліпшення

умов праці, розслідування нещасних випадків на виробництві; контроль за станом охорони праці

Трудовий договір не можуть містити положень, що порушують права робітників.

Під час підписання трудового договору керівництво повинно в повному обсязі надати інформацію працівнику щодо умов праці та попередити про наявні та потенційні небезпечні і шкідливі фактори.

Працівник не може бути залучений до роботи, яка за медичним показниками йому протипоказана. Усі працівники згідно закону України мають соціальне страхування від травматизму на виробництві та отриманого професійного захворювання

Громадський контроль за дотриманням законодавства щодо охорони праці, реалізації безпечних і нешкідливих умов праці здійснюється незалежними громадськими організаціями. У разі загрози життю або здоров'ю працівників, вони одразу інформують керівництво та припиняють виконання робіт. Відновлення робочого процесу може відбуватися лише за наявності безпечності для здоров'я і життя робітника.

Підприємство з власного бюджету, фінансує витрати (не менше 0,2 % від фонду оплати праці) на охорону праці.

Керівництво клініки повинен контролювати організацію медичних оглядів працівників. Медичні огляди працівників проводяться відповідними закладами охорони здоров'я на відповідність необхідному стану здоров'я.

Випадків виробничого травматизму в лікарні не було зафіксовано.

### **3.2. Аналіз небезпечних та шкідливих виробничих факторів.**

Територія навколо лікарні озеленена і під'їзди асфальтовані. Вентиляція влаштована так, щоб повітря із коридорів у бокси надходило через спеціальні отвори, обладнані фільтрувальними установками.

Природне і штучне освітлення приміщень лабораторії відповідає вимогам СНиП II-4-79. Світильники у приміщеннях закритого типу і доступні для вологого очищення.

При відборі патологічного матеріалу від інфекційнохворих тварин, і його дослідженні існує загроза зараження, так як збудник потрапляє в організм не тільки через укуси, а при попаданні через шкіру та слизові оболонки. Тому працівники повинні дотримуватись правил техніки безпеки при роботі з тваринами, правил особистої гігієни, з якими їх знайомить керівник лікарні та спеціалісти ветеринарної медицини. Керівник повинен забезпечити всіх працюючих робітників спецодягом, спецвзуттям, кімнатою для відпочинку. Розтин проводять в спеціально пристосованому приміщенні в спецодязі (дві пари гумових рукавичок, нарукавники, халат, фартух, гумові чоботи, окуляри, марлева пов'язка). Не допускають до роботи осіб, які не пройшли медичного огляду та не мають особистої санітарної книжки [13].

Місця загибелі тварин та перебування хворих і підозрюваних у захворюванні, предмети догляду за ними, речі та одяг, забруднені слиною чи виділеннями, необхідно продезінфікувати згідно діючої інструкції про проведення дезінфекції в об'єктах тваринництва.

При виникненні підозри на зараження людини, необхідно її негайно направити для надання допомоги до медичного закладу. При наявності у людини рани, яка можливо була контамінована збудником інфекції, її необхідно обробити: промити поверхню водою з милом або лужним розчином. Краї обробити 5% настоянкою йоду або спиртом. Шви краще не накладати. Після місцевої обробки рани негайно починати лікувально-профілактичну імунізацію з використанням імуноглобуліну та вакцини [10].

В усіх приміщеннях лікарні, згідно розробленому плану, проводять спеціальні ветеринарні заходи (дератизацію, дезінсекцію, дезодорацію).

Загальні вимоги безпеки при роботі з тваринами обов'язково включають наступне: до проведення ветеринарної обробки тварин допускаються тільки спеціалісти ветеринарної медицини, для допомоги з фіксації тварин залучаються власники тварин, не допускаються до роботи працівники у стані алкогольного або наркотичного сп'яніння.

При відборі біологічного матеріалу від тварин дозволяється працювати лише в гумових рукавичках. При встановленні діагнозу на інфекційне захворювання, вводять обмеження. До групи ризику потрапляють не лише обслуговуючий тварин персонал та ветеринарні працівники, але й власники тварин. Широка роз'яснювальна робота серед населення про небезпечність інфекційних захворювань, можливість їх поширення, працівниками органів охорони здоров'я та ветеринарної медицини є досить дієвим заходом [11].

**3.3. Пожежна безпека.** Пожежна безпека, як система заходів і технічних засобів, направлених на профілактику і ліквідацію пожеж, а також обмеження їх наслідків.

Дотримання правил пожежної охорони та державне страхування працівників регулюються Законом України «Про пожежну безпеку»[9].

Для забезпечення пожежної безпеки та уникнення надзвичайних ситуації необхідно проводити організаційно-профілактичні засоби. Важливою є підготовка території об'єкту. У разі небезпеки мають бути всі необхідні засоби для забезпечення гасіння пожежі та проведення пожежно-рятувальних робіт [11].

Небезпечним фактором, який може призвести до пожежі є робота з відкритим полум'ям. Тому потрібно дотримуватися правил пожежної безпеки та мати вогнегасник, пісок, воду та інші засоби пожежогасіння. Виконання робіт з відкритим полум'ям потрібно проводити у спеціально призначених для цього місцях.

В усіх приміщеннях лікарні на видних місцях знаходиться план евакуації персоналу та пацієнтів у випадку пожежі, який затверджений керівником підприємства.

## **ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ**

1. Основними збудниками ранової інфекції тварин є: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Pseudomonas aeruginosa*, на частку яких припадає 94 % всіх культур.
2. За гострого перебігу з осередків ранової інфекції ізолюються стафілококів та стрептококів, а за хронічного – синьогнійна паличка.
3. Більшість (80-90%) культур *Staphylococcus aureus* резистентна до левоміцетину, тетрацикліну та стрептоміцину.

### **Пропозиції виробництву**

Отримані результати дозволяють рекомендувати для лікування ранової інфекції тварин схему лікування з використанням цефтріаксону, що сприятиме перебігу інфекційного процесу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз поширення гнійних ран у котів в умовах м. Луганська / Іздепський В., Руденко П., Стужук Д., Ляшенко К. // Ветеринарна медицина України. – 2008. – №7. – С. 26–27.
2. Бактерии рода *Pseudomonas* / Смирнов В.В., Киприанова Е.А; Отв. ред. Айзенман Б.Е. – К.: Наукова думка, 1990. – 264 с.
3. Барсуков А.А. Лечение инфицированных ран / А.А Барсуков // Ветеринария. – 1986. – №8. – С. 68.
4. Борисевич В. Рановий процес та загоєння ран / Борисевич В., Авраменко Т., Борисевич Б. // Ветеринарна медицина України. – 1998. - № 9. – с. 34 – 35.
5. Веденин В.Н. Характеристика микроорганизмов, выделенных при хирургических патологиях у собак и кошек / В.Н. Веденин, Е.Ю. Антонен // Ветеринарная практика. – 2001. – №3-4. – С. 17–23.
6. Глебенюк, В. В., Боровик, І. В., Кучук, Т. В., Литвиненко, О. О. Etiological structure of bacteriosis of animals in the Dnipropetrovsk region for 2014–2016. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького, 2018, 20(83), 260-263.
7. Глебенюк, В.В. Мікробний пейзаж гнійних ран у собак. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина, 2014, 1: 86-89.
8. Демченко А.В., Бортнічук В.А., Скибіцький В.Г., Апатенко В.М. Ветеринарна мікробіологія та імунологія. –К.: «Урожай», 1996. – 368 с.
9. Закон України “Про охорону праці” // Охорона праці. – № 229 – IV. – 2003. – № 2. – С. 1–10.
10. Закон України «Про охорону праці». – Х., Форт, – 2013. – 38 с.
11. Закон України «Про пожежну безпеку» – К.: Алерта. – 2013. – 54 с.

12. Ільницький М.Г. Вплив різних концентрацій озono-кисневої суміші на мікробний пейзаж гнійних ран у собак / М.Г. Ільницький, Р.В. Підборська, С.І. Тарануха // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2009. – № 4. – С. 154–158.
13. Кодекс законів про працю України – К.: Фоліо. – 2008. – 256 с.
14. Козловська Г. В. Епізоотологія з мікробіологією : підруч. / Козловська Г.В., Корнієнко Л.Є., Наконечна Н.Г. та ін. ; за ред. В.П. Постоя. – Вища освіта, 2006. – 543 с.
15. Лікування собак із гнійними ранами. / Мисак А. Р., Слободюк Н. М., Круківський В., Радван Ш. // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2006. – Вип. 41. – С. 142-148.
16. Лук'янець В. Моніторинг чутливості мікрофлори – надійний фундамент ефективного лікування тварин і птиці / В. Лук'янець, В. Борейко // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 4. – С. 37.
17. Мікробний пейзаж гнойних поразень шкіри мікробної етіології домашніх животнох. / Доценко В.А., Звягіна Е.С., Медведева Ю.Э. [и др.] // Збірник наукових праць Луганського національного аграрного університету. – 2005. – №50/73. – С.40–44.
18. Определитель бактерий Берджи / [Хоулт Дж., Криг Н., Снит П. и др.]; под. ред. Дж. Хоулта [9 изд., 2-томное]. – М.: Мир, 1997. – 799 с.
19. Петренко О. Профілактика і лікування свійських тварин при ускладненнях остеосинтезу гнійною інфекцією / О. Петренко // Ветеринарна медицина України. – 2001. – № 4. – С. 41–42.
20. Руденко А.П. Мікробний пейзаж операційних ран у котів / А.П. Руденко // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 9. – С. 34–36.
21. Руденко П. А. Мікробний ценоз случайних гнойних ран у кошек / Руденко П. А., Стужук Д. А. // Збірник наукових праць ЛНАУ. – №69(92). – Луганськ, 2006. – С. 196–201.
22. Руденко П. А. Паразитоценози гнійних ран у котів / Руденко П. А., Стужук Д. А. // Науковий вісник Львівської національної академії

- ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – Т. 9. - № 2 (33). – Ч. 1. – Львів. – 2007. – С. 112-115.
23. Руденко П. А. Роль аутофлори шкіри в етіології гнійних ран у котів / П. А. Руденко // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – №4. – 2007. – С. 117-119.
  24. Руденко П.А. Взаимоотношения между возбудителями хирургической инфекции в гнойной ране. / П.А. Руденко // Збірник наукових праць Луганського національного аграрного університету. Ветеринарні науки. Вид. ЛНАУ. Луганськ. – 2006. - № 63/ 86. - С.153 - 156.
  25. Barlow M., Reik RA., Jacobs SD. High rate of mobilization for blaCTX-Ms // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – №14. – P. 423–428.
  26. Benveniste R., Davies J. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1973. – №70. – P. 2276–2280.
  27. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – №48. – P. 1–14.
  28. Connell SR., Tracz DM., Nierhaus KH., Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – №47. – P. 3675–3681.
  29. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae // *Nature.* – 1965. – №208. – P. 239–241.
  30. Davies J., Wright GD. Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics // *Trends Microbiol.* – 1997. – №5. – P. 234–240.
  31. Huovinen P., Sundström L., Swedberg G., Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – №39. – P. 279–289.
  32. Jacoby GA., Medeiros AA. More extended-spectrum  $\beta$ -lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1991. – №35. – P. 1697–1704.



33. Kuroda M., Ohta T., Uchiyama I., Baba T. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Lancet*. – 2001. – №357. – P. 1225–1240.
34. Levy SB. Active efflux mechanisms for antimicrobial resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – №36. – P. 695–703.
35. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria // *Annu Rev Biochem.* – 2009. – №78. – P. 119-146.
36. Över U., Gür D., Ünal S., Miller GH. The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – №7. – P. 470–478.
37. Poehlsgaard J. The bacterial ribosome as a target for antibiotics // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – №3. – P.870–881.
38. Queenan AM., Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – №20. – P. 440–458.
39. Robicsek A., Jacoby GA., Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – №6. – P. 629–640.
40. Robicsek A., Strahilevitz J., Jacoby GA. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase // *Nat. Med.* – 2006. – № 12. – P. 83–88.
41. Shaw KJ., Rather PN., Hare RS., Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes // *Microbiol. Rev.* – 1993. – №57. – P. 138–163.
42. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations // *Science*. 199. – №264. – P. 388–393.
43. Vu H., Nikaido H. Role of  $\beta$ -lactam hydrolysis in the mechanism of resistance of a  $\beta$ -lactamase-constitutive *Enterobacter cloacae* strain to

- expanded-spectrum  $\beta$ -lactams // Antimicrob. Agents Chemother. – 1985. – №27. – P. 393–398.
44. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995 – №39. – P. 577–585.
45. Wright GD. Aminoglycoside-modifying enzymes // Curr. Opin. Microbiol. – 1999. – №2. –P. 499–503.

ДОДАТОК



ДДАЕУ



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ  
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ЦЕНТР БІОБЕЗПЕКИ ТА ЕКОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ  
РЕСУРСІВ АПК

## СЕРТИФІКАТ

підтверджує що

**Гринь Я.І.**

приймав(ла) участь у VII Міжнародній науково-практичній конференції викладачів і здобувачів вищої освіти

**«АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ БІОЛОГІЇ ТВАРИН, ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА  
ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ»**

16-17 червня 2022 р., м. Дніпро, Україна

Обсяг: 12 годин (0,4 кредити ЄКТС)



декан факультету ветеринарної медицини  
к.вет.н., доцент  
І. А. Бібен

Директор Biosafety-center  
д. вет. н., професор  
Д.М. Масюк

