

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЮРЧИШИН ОКСАНА ІВАНІВНА**

УДК 615.451.+615.322+576.851.252+616.5-002.3

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ  
ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ФЛОРИ УКРАЇНИ ВІДНОСНО ШКІРНИХ  
ІЗОЛЯТІВ МІКРООРГАНІЗМІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ  
MLS-РЕЗИСТЕНТНОСТІ**

03.00.07 – мікробіологія

Подається на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають  
посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_Юрчишин О. І.

Науковий керівник – **Куцик Роман Володимирович**, доктор медичних наук,  
професор

Івано-Франківськ – 2018

## АНОТАЦІЯ

Юрчишин О.І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 «Мікробіологія». – ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” (ІФНМУ) МОЗ України, Івано-Франківськ, 2018; Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Дисертація присвячена пошуку нових ефективних протимікробних засобів для лікування піодермій, спричинених стафілококами з різними фенотипами macrolides, lincosamides and streptogramin B (MLS)-резистентності та модифікаторів MLS-резистентності серед біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження.

У ході досліджень проведено моніторинг за поширенням шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності. Виявлено значне поширення стафілококів резистентних до антибіотиків MLS-групи серед штамів *S. aureus* (45,0 %) та коагулазо-негативних стафілококів (КНС) (88,0 %), виділених від пацієнтів з різними формами піодермій, в науково-дослідній лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ.

Проаналізовано чутливість стафілококів до 14- і 16-членних макролідів та лінкозамідів. Здійснено фенотипову ідентифікацію детермінант MLS-резистентності. Серед ідентифікованих MLS-резистентних шкірних ізолятів *S. aureus* переважали штами з конститутивним фенотипом (70,0 %), з високим рівнем резистентності до всіх антибіотиків цієї групи. Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів КНС переважали штами з індукцибельним фенотипом (64,0 %), який проявлявся стійкістю до 14-членних макролідів з індукцією резистентності на 16-членні макроліди та лінкозаміди.

Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0 %) та КНС (25,0 %) проявила низький рівень MLS-резистентності, з стійкістю тільки до 14-членних макролідів.

Проведено цілеспрямований пошук активних компонентів екстрактів лікарських рослин флори України з антимікробними та антибіотикопотенціюючими властивостями щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності. Доведено високу протимікробну активність екстрактів надземної частини герані лугової (мінімальна бактеріостатична концентрація (МБсК) 53,1–79,6 мкг/мл) й герані болотної (МБсК 154,6–202,2 мкг/мл), соку плодів калини звичайної (МБсК 139,9–194,7 мкг/мл), а також слані евернії злущеної (МБсК 15,6–123,7 мкг/мл) щодо MLS-резистентних штамів стафілококів. Одержані в ході проведеного дослідження результати вказують на можливість використання цих екстрактів для створення нових протимікробних препаратів для лікування піодермій, спричинених MLS-резистентними штамами стафілококів.

Встановлено, що високою протимікробною активністю щодо MLS-резистентних штамів стафілококів характеризувалися поверхнево-активні антисептики хлоргексидин (мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК)  $\leq 6,25$  мкг/мл відносно 100 % штамів), горостен (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл відносно 81,8 % штамів *S. aureus* та 64,2 % штамів *S. epidermidis*) та декасан (МБцК 10–20 мкг/мл відносно 100 % штамів). Механізми набутої MLS-резистентності не впливають на рівень чутливості стафілококів до поверхнево-активних антисептиків.

Вперше встановлено, що достовірний синергізм протимікробної дії з еритроміцином (ЕРИ) проявили БАР екстрактів плодів вільхи сірої, трави рути садової та кореневищ герані лугової, а також препарат «Альтан», відновлюючи чутливість до ЕРИ у штамів з індуцибельним фенотипом MLS-резистентності ( $\Delta \lg$  колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл  $< -2$ ,  $p < 0,01$ ). Активні компоненти екстрактів бруньок берези бородавчастої, трави рути садової та листків мучниці звичайної ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $= -5$ ,  $p < 0,01$ ) підвищували чутливість до ЕРИ штамів

стафілококів з ефлюкским механізмом MLS-резистентності. Усі зазначені екстракти знижували МБцК (ЕРИ) відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів до терапевтичних концентрацій.

Вперше встановлено, що в присутності екстракту плодів вільхи сірої спостерігалось збільшення тривалості постантибіотичного ефекту (ПАЕ) ЕРИ (від 0,5 до 3,1 год.,  $p < 0,05$ ) щодо штаму *S. aureus* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.

Отримані нами результати продемонстрували, що під впливом селективного тиску ЕРИ штам з низьким початковим рівнем резистентності, зумовленим ефлюксом ЕРИ з бактеріальної клітини, доволі швидко досягає стійкість високого рівня (збільшення МБсК ЕРИ з 32 до 1024 мкг/мл,  $F = 34,2804$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 5,9874$ ,  $p < 0,001$ ). Активні компоненти екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) ( $1/4$  МБсК) після 30 пасажів на середовищі з антибіотиком (1 МБсК) знижували МБсК ЕРИ в 32 рази у цього штаму ( $F = 9,7497$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 5,9874$ ,  $p < 0,05$ ).

Доведено, що найбільшою здатністю знижувати адгезивні властивості MLS-резистентного штаму *S. epidermidis* з індуктивним фенотипом володіли (у розведеннях 1:5 та 1:50) екстракти плодів вільхи сірої (зниження індексу адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) на 64,3 % та 59,8 %), бруньок берези бородавчастої (зниження ІАМ на 57,4 % та 51,0 %) та препарат «Альтан» (зниження ІАМ на 55,2 % та 51,0 %). Найбільшими протиадгезивними властивостями відносно штаму *S. epidermidis* з ефлюкским механізмом володіли екстракт плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) (зниження ІАМ на 51,4 % в обох розведеннях), препарат «Альтан» в розведенні 1:5 (51,3 %), екстракти плодів вільхи сірої (зниження ІАМ на 51,0 %) та кореневищ герані лугової у розведеннях 1:50 (зниження ІАМ на 52,1 %).

**Ключові слова:** стафілококи, антибіотикорезистентність, рослинні екстракти, еритроміцин, протимікробна дія, антибіотикопотенціююча активність.

## SUMMARY

*Yurchyshyn O. I.* Medicinal plants extracts of Ukrainian flora antimicrobial activity study against skin isolates of microorganisms with different mechanisms of MLS-resistance. – Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences, specialty 03.00.07 – microbiology. Ivano Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano Frankivsk, 2018; National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

Dissertation is devoted to the search of new effective antimicrobial agents for the treatment of pyoderma caused by Staphylococci with different phenotypes of MLS-resistance, and MLS-modifiers among biologically active substances (BAS) of plant origin.

During the research, the distribution monitoring of Staphylococci skin isolates with different phenotypes of MLS-resistance has been carried out. A significant distribution of *S. aureus* (45,0 %) and coagulase negative staphylococci (CNS) (88,0 %) strains resistant to antibiotics of MLS-group, isolated in Ivano-Frankivsk National Medical University (IFNMU) laboratory of microbiological researches of microbiology, virology and immunology department from patients with pyoderma, has been found.

We have analyzed sensitivity to 14- and 16-membered macrolides and lincosamides. The phenotypic identification of MLS-resistance determinants was carried out. Among identified MLS-resistant *S. aureus* skin isolates a constitutive phenotype (70.0 %) was predominant, with high level of resistance to all antibiotics of this group. Among identified MLS-resistant CNS skin isolates inducible phenotype (64.0 %) was predominant, with resistance to 14-membered macrolides and induction of resistance to 16-membered macrolides and lincosamides.

Significantly smaller amounts of *S. aureus* (22.0 %) and CNS (25.0 %) showed low level of MLS-resistance with resistance to only 14-membered macrolides.

The purposeful search of medicinal plants extracts active components with antimicrobial and antibiotic-potentiating properties against Staphylococci skin strains

with different phenotypes of MLS-resistance has been carried out. High antimicrobial activity of *Geranium pratense* L. (minimal bacteriostatic concentration (MIC) 53.1–79.6 µg/ml) and *Geranium palustre* L. (MIC 154.6–202.2 µg/ml) aerial parts, *Viburnum opulus* L. fruits (MIC 139.9–194.7), *Evernia furfuracea* (L.) Mann. thallus (MIC 15.6–123.7 µg/ml) extracts against MLS-resistant Staphylococci skin isolates has been found. The results obtained during the study indicate the possibility of using these extracts to create new antimicrobial drugs for pyoderma treatment caused by MLS-resistant strains of staphylococci.

It has been revealed that all MLS-resistant Staphylococci strains were sensitive to surface-active antiseptics chlorhexidine (MBC  $\leq 6.25$  µg/ml against 100 % strains), horseten (minimal bacteriocidal concentration (MBC)  $\leq 6.25$  µg/ml against 81.8 % *S. aureus* strains and 64.2 % *S. epidermidis* strains) and dekasen (MBC 10–20 µg/ml against 100 % strains). Mechanisms of acquired MLS-resistance do not effect on the level of staphylococci sensitivity to surface-active antiseptics.

For the first time, it has been established that BAS of *Alnus incana* L. fruits, *Geranium pratense* L. rhizomes, *Ruta graveolens* L. herb extracts and *Altanum* manifested a reliable synergy with erythromycin (ERY), restoring sensitivity to antibiotic of strains with inducible phenotype of MLS-resistance ( $\Delta \lg$  coloni forming units (CFU)/ml  $< -2$ ,  $p < 0.01$ ). Active components of *Betula verrucosa* L. buds, *Ruta graveolens* L. herb and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. leaves extracts increased sensitivity of Staphylococci strains with efflux mechanism to ERY ( $\Delta \lg$  CFU/ml  $= -5$ ,  $p < 0.01$ ).

For the first time, it has been proved that *Alnus incana* L. fruits extract increased the duration of ERY postantibiotic effect (PAE) (from 0.5 to 3.1 hours,  $p < 0,05$ ) against *S. aureus* strain with inducible phenotype of MLS-resistance.

The obtained results have shown that under the influence of ERY selective pressure, *S. epidermidis* strain with low initial level of resistance, caused by ERY efflux from the bacterial cell, rapidly developed a high-level resistance (increased MIC of ERY from 32 to 1024 µg/ml,  $F = 34.2804$ ;  $F > F_{\text{critical max}} = 5.9874$ ,  $p < 0.001$ ). Active compounds of the *Alnus incana* L. fruits extract ( $1/4$  MIC) after 30 passages on

the medium with antibiotic (1 MIC) decreased the MIC of ERY in 32 times ( $F = 9.7497$ ;  $F > F_{\text{critical max}} = 5.9874$ ,  $p < 0.05$ ).

This research has proved that *Alnus incana* L. fruits (decrease of index of microorganisms adhesion (IAM) to 64.3 % and 59.8 %), *Betula verrucosa* L. buds' extracts (decrease of IAM to 57.4 % and 51.0 %) and *Altanum* (decrease of IAM to 55.2 % and 51.0 %) (dilutions 1:5 and 1:50) had the highest ability to decrease adhesive properties of *S. epidermidis* strain with inductive phenotype of MLS-resistance. The highest anti-adhesive properties against *S. epidermidis* skin isolate with phenotype Neg showed *Biota orientalis* L. fruts extract (51.4 % in both dilutions), *Altanum* in dilution 1:5 (51.3 %), *Alnus incana* L. fruits (51.0 %) and *Geranium pretense* L. rhizomes extracts in dilution 1:50 (52.1 %).

**Key words:** Staphylococci, antibiotic resistance, plant extracts, erythromycin, antimicrobial activity, antibiotic-potentiating activity.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016. № 26. С. 52–57. (Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження).

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 3 (79). С. 197–201.

3. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Прикарпатський вісник НТШ «Пульс»*. 2018. № 8(44). С. 148–162.

4. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукцибельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

5. Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00, А61Р43/00. Спосіб лікування протезних стоматитів: Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00. Т. Ю. Огієнко, С. А. Огієнко, Р. В. Куцик, Л. М. Куровець, О. І. Юрчишин. – №и 201606242; Заявл. 08.06.2016; Опубл. 12.12.2016, Бюл. №23. 4 с. (Здобувач частково провела експериментальні дослідження).

6. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150. (Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження).

7. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Antimicrobial effect of south Ukrainian sea lavender *Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze and *Limonium hypanicum* Klok. with especial emphasizing against staphylococci and Propionibacteria // The Pharma Innovation Journal. 2017. Vol. 6, № 10. P. 380–384. URL: <http://www.thepharmajournal.com>. (Здобувач частково провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

#### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

8. Юрчишин О.І. Фенотипи MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2014. № 28. С. 16–23.

9. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куровець Л. М., Куцик Р. В. Здатність водно-етанольних екстрактів лікарських рослин відновлювати чутливість до



еритроміцину шкірних ізолятів стафілококів з рибосомальним механізмом MLS-резистентності // *Art of Medicine*. 2017. № 2 (2). С. 45–53. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).

### **Опубліковані праці апробаційного характеру**

10. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Куцик Р. В. Синергізм протимікробної дії водно-етанольних екстрактів бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.) та берези бородавчастої (*Betula verrucosa* Ehrh.) і антибіотиків відносно клінічних штамів стафілококів // тези доп. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 1-6 жовтня 2013 р.). Ялта. : Ін-т мікроб. вірус. ім. Д. К. Заболотного, 2013. с. 274 (Здобувач підготувала матеріали до публікації).

11. Юрчишин О. І., Руско Г. В. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином рослинних екстрактів представників родини *Geraniaceae* Juss. відносно *S. epidermidis* з індукцибельним механізмом MLS-резистентності // Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук : матеріали міжнар. науково-практ. конф., (м. Одеса, 20–21 листопада 2015 р.). Одеса : Південна Фундація Медицини, 2015. С. 99–101. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

12. Юрчишин О. І., Куцик Р. В., Юрків Х. Р. Вивчення протимікробних властивостей лікарських косметичних форм з екстрактами плодів калини та горобини відносно збудників акне і піодермій // Технол. та біофармацевт. аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II міжнар. науково-практ. інтернет-конф., (м. Харків, 12–13 листопада 2015 р.). Харків : НФУ, 2015. С. 270–271. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та опрацювала результати досліджень).

13. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Синергізм протимікробної дії спиртових екстрактів лікарських рослин і еритроміцину відносно шкірних ізолятів *Staphylococcus epidermidis* з різними механізмами MLS-резистентності // Акт. пит. боротьби з інфекційними захворюваннями, присв. 170-й річниці з дня нар.

І. І. Мечникова : тези доп. наук.-практ конф. за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 14–15 травня 2015 р.). Харків : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечникова, 2015. с. 83. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

14. Куровець Л. М., Руско Г. В., Юрчишин О. І. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів : тези доп. Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Вінниця 15–16 вересня 2016 р.). Вінниця : ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2016. С. 52–57. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження).*

15. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної дії та синергічної взаємодії згущеного екстракту рути садової (*Ruta graveolens* L.) з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів сворення лікарських препаратів : тези доп. VI науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. С. 344–345. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

16. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином водно-етанольного екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench.) та препарату «Альтан» відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Матеріали XX міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, (м. Тернопіль, 25–26 квітня 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. с. 367. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

17. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей водно-етанольних екстрактів плодів та хвої біоти східної (*Biota orientalis* (L.) ENDL.) відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Інновації в медицині : тези доп. 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю (м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р.). Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2016. с. 264. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).*

18. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження синергічної взаємодії «Альтану» з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізми MLS-резистентності // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : тези доп. VIII нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13–16 вересня 2016 р.). Харків : НФУ, 2016. с. 134. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

19. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Herbal medicines as new perspective for a treatment of acne vulgaris // Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century : мат-ли II міжнар. наукової конф. (Київ, 14-15 квітня 2016 р.). Київ. : ТМУ ім. С. М. Виноградського, 2016. С. 96-97. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації).*

20. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Вивчення впливу БАР рослинного походження на адгезивні властивості MLS-резистентних стафілококів // тези доп. XV з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11–15 вересня 2017 р.). Одеса : ОНУ ім. І. І. Мечнікова, 2017. с. 200. *(Здобувач підготувала матеріали до публікації).*

21. Юрчишин О. І., Руско Г. В. Дослідження протимікробної дії спиртових рослинних екстрактів відносно MLS-резистентних *S. aureus*, *S. epidermidis* та *P. acnes* // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі : тези доп. міжнар. науково-практ. конф. (Одеса, 17-18 червня 2016 р.). Одеса. : Південна Фундація Медицини, 2016. С. 104-106. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації).*

22. Юрчишин О.І., Руско Г.В. Вивчення протимікробної активності офіцинальних фітопрепаратів відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях : матеріали науково.-прак. конф., (м. Київ, 6–7 квітня 2017 р.). Київ : НВМКЦ «ГВКГ», 2017. С. 121–122. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).*

23. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Synergistic effect of *Altanum* with erythromycin against skin strains of staphylococci with constitutive and inducible mechanisms of MLS-resistance // Achievements and prospects in the fight against infectious diseases (microbiology, veterinary, pharmacy) : abst. of scientific conf. (Харків, 18–19 травня 2017 р.). Харків. : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечникова, 2017. С. 85-86. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

24. Руско Г. В., Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Чмут В. Г., Куцик Р. В. Чутливість *P. acnes* до антибіотиків та біологічно активних речовин лікарських рослин // Тези доповідей III (X) з'їду Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів, (м. Львів, 22–23 листопада 2017 р.). Львів : УАЛДВК, 2017. с. 97. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).*

25. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Дослідження протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей екстракту листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) відносно клінічних штамів стафілококів та пропіонібактерій // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : Ма-ли науково-практ. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 29 січня 2018 р.). Чернівці. : БДМУ, 2018. С. 141-143. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА MLS-РЕЗИСТЕНТНОСТІ ШКІРНИХ ІЗОЛЯТИВ МІКРООРГАНІЗМІВ – ЗБУДНИКІВ ПІОДЕРМІЙ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ (Огляд літератури).....	25
1.1. Механізми та детермінанти MLS-резистентності стафілококів.....	26
1.2. Лікарські рослини як джерело сполук з протимікробною активністю відносно стафілококів – основних збудників піодермій.....	30
1.3. Пошук модифікаторів антибіотикорезистентності серед БАР рослинного походження.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
РОЗДІЛ 3. ПОШЕРЕННЯ MLS-РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ СТАФІЛОКОКІВ ПРИ ПІОДЕРМІЯХ В СУЧАСНИХ УМОВАХ.....	57
3.1. Фенотипова ідентифікація механізмів MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів – основних збудників піодермій.....	59
3.2. Чутливість MLS-резистентних штамів стафілококів до поверхнево- активних антисептиків.....	65
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ФЛОРИ УКРАЇНИ ВІДНОСНО ШКІРНИХ ІЗОЛЯТИВ СТАФІЛОКОКІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ MLS-РЕЗИСТЕНТНОСТІ...	71
4.1. Скринінг рослинних екстрактів на активність відносно шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності.....	71
4.2. Вивчення протимікробних концентрацій рослинних екстрактів та їх компонентів щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS- резистентності.....	74

4.3. Вивчення впливу БАР рослинного походження на адгезивні властивості MLS-резистентних стафілококів.....	81
РОЗДІЛ 5. СИНЕРГІЗМ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ З МАКРОЛІДАМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ФЛОРИ УКРАЇНИ.....	87
5.1. Скринінг синергізму протимікробної дії екстрактів лікарських рослин та еритроміцину щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності.....	87
5.2. Вивчення впливу комбінацій БАР лікарських рослин і макролідів на динаміку росту мікробних культур.....	107
5.3. Вивчення впливу БАР екстракту плодів вільхи сірої ( <i>Alnus incana</i> L.) на постантибіотичний ефект макролідів відносно стафілококів з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.....	111
5.4. Біоавтографічна ідентифікація активних компонентів рослинних екстрактів, які виявляють синергізм протимікробної дії з макролідами.....	113
5.5. Вивчення впливу БАР екстракту плодів вільхи сірої ( <i>Alnus incana</i> L.) на темпи набуття MLS-резистентності шкірними ізолятами стафілококів.....	117
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	121
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТКИ.....	172

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АРН – азитроміцин

БАР – біологічно активна речовина

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДЖО – джозаміцин

ДМСО – диметилсульфоксид

ЕРИ – еритроміцин

ЗЗР – зона затримки росту мікроорганізмів

ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів

ІЛ – інтерлейкін

КЛІ – кліндаміцин

КНС – коагулазо-негативні стафілококи

КТМ – кларитроміцин

КУО – колонієутворююча одиниця

ЛН – лінкоміцин

МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація

МБсК<sub>90</sub> і МБсК<sub>50</sub> – бактеріостатичні концентрації для 90% і 50% тест-штамів

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МБцК<sub>90</sub> і МБцК<sub>50</sub> – бактерицидні концентрації для 90% і 50% тест-штамів

МПА – м'ясо пептонний агар

МПБ – м'ясо пептонний бульйон

ПАЕ – постантибіотичний ефект

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РКМ – рокситроміцин

СР – спіраміцин

ФІКІ – індекс фракційної інгібуючої концентрації

ФНП  $\alpha$  – фактор некрозу пухлин  $\alpha$

АТСС – American Type Culture Collection, 12301, Parklawn Drive Rockville, MD 20852, USA (Американська колекція типових культур)

*erm* – erythromycin metilation genes

OD – optical density (оптична густиина)

MLS – macrolides, lincosamides and streptogramin B (макроліди, лінкозаміди та стрептограмін B)

MRS – Methicillin-resistant Staphylococci (метицилінрезистентні стафілококи)

MRSA – Methicillin-resistant *S. aureus* strains (метицилінрезистентні штами *S. aureus*)

MRSE – Methicillin-resistant *S. epidermidis* strains (метицилінрезистентні штами *S. epidermidis*)



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Інфекційні ураження шкіри та м'яких тканин складають 1/3 усіх інфекційних захворювань, зокрема, піодермії займають перше місце серед шкірних хвороб та складають 20–34 % всієї дерматологічної патології у населення працездатного віку [1, 2, 3]. У дорослих амбулаторних пацієнтів збудниками піодермій найчастіше є *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (70 %), рідше *Streptococcus pyogenes* [4–7].

Серед великого арсеналу антибактеріальних препаратів для терапії інфекційних уражень шкіри препаратами вибору при лікуванні піодермій залишаються антибіотики групи макролідів [1]. Впродовж останніх років занепокоєння викликає прогресуюче зростання частоти виділення при піодерміях мікроорганізмів з резистентністю до макролідів, яка часто поширюється на споріднені з ними лінкозаміди та стрептограмін В [8, 9]. Такий вид антибіотикорезистентності називають MLS-резистентністю [10–12].

Одним із перспективних джерел пошуку речовин, що володіють прямою протимікробною активністю щодо збудників піодермій, виступають у ролі модифікаторів MLS-резистентності бактерій та здатні її нейтралізувати, є препарати рослинного походження [13–16, 17].

Завдяки своїм природно-кліматичним умовам Україна, зокрема Прикарпаття та Карпати, є одним із регіонів Європи, багатих на екологічно чисті лікарські рослини, які є перспективним джерелом одержання сполук з цінними протимікробними властивостями. Їх БАР характеризуються високим рівнем біодоступності, а природні співвідношення сприяють оптимальному впливу на організм людини. Ряд компонентів рослинних екстрактів за хімічною структурою проявляють схожість із фізіологічно активними метаболітами організму (гормонами, вітамінами та ін.). Такі природні ліки більш активно включаються в біохімічні процеси людського організму, ніж ліки синтетичні, які за своєю природою є ксенобіотиками і вимагають певного напруження систем біотрансформації та детоксикації [18]. На відміну від традиційних

антибактеріальних препаратів, більшість БАР рослинного походження крім протимікробної дії, спричиняють додаткові позитивні впливи на макроорганізм: проявляють протизапальну дію за рахунок пригнічення міграції нейтрофілів та синтезу прозапальних речовин, блокуючи циклооксигеназний та ліпооксигеназний шляхи активації арахідонової кислоти та її перетворення в лейкотрієни, а також знижують рівень сироваткових хемокінів (інтерлейкін-8 ІЛ<sub>8</sub>) та еозинофільного катіонного білка; мають властивості адаптогенів, не викликають дисбактеріозу, менш токсичні та рідше викликають алергічні реакції; не мають подразнюючої дії на відміну від антисептиків, які часто використовуються для місцевої терапії піодермій, крім того стійкість до них у мікроорганізмів формується значно повільніше [19–22]. Інші позитивні впливи на організм проявляються антиоксидантними [23, 24] та в'язучими властивостями [25], деякі екстракти володіють антиеластазним ефектом, не спричиняють цитотоксичного впливу на людські клітини [26]. Ефірні олії (вторинні рослинні метаболіти) та їх активні компоненти володіють вираженим імуностимулюючим ефектом [27].

Проте цілеспрямованого пошуку БАР з протимікробною активністю серед рослин флори України щодо MLS-резистентних мікроорганізмів не виконувалося. Мало вивченим є також питання нейтралізації у мікроорганізмів детермінант резистентності. У світовій літературі налічуються лише поодинокі публікації стосовно здатності БАР рослинного походження блокувати активність ефлюксної помпи MsrA, яка забезпечує енергетично-залежне виведення з бактеріальної клітини ЕРІ та інших макролідів.

Таким чином, обраний напрямок досліджень є актуальним та перспективним.

Скринінгове дослідження протимікробної і антибіотикопотенціуючої активності екстрактів дикоростучих і культивованих лікарських рослин флори України відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів мікроорганізмів дозволило вибрати сировину, придатну для створення нових ефективних протимікробних препаратів, зокрема для лікування піодермій.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної НДР кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ «Вивчення біологічної активності природних і синтетичних гетероциклічних сполук, що містять піридиновий, імідазольний цикли та комплекси з біометалами» (№ державної реєстрації 0103U004919, 2012–2017 рр.).

**Мета** – розробити мікробіологічне обґрунтування створення нових засобів для лікування піодермій на основі вивчення БАР лікарських рослин, що володіють прямою протимікробною активністю, а також проявляють синергізм протимікробної дії з макролідами щодо шкірних ізолятів стафілококів, відновлюють чутливість MLS-резистентних стафілококів до макролідів.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати фенотипові прояви різних механізмів MLS-резистентності стафілококів та дослідити їх поширення серед збудників піодермій;
2. Виявити серед екстрактів лікарських рослин флори України представників з вираженими протимікробними властивостями щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності;
3. Вивчити синергізм протимікробної дії екстрактів лікарських рослин флори України, вибраних в процесі первинного скринінгу та антибіотиків групи макролідів щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності;
4. Дослідити вплив БАР лікарських рослин на ПАЕ макролідів;
5. Оцінити вплив БАР рослинного походження на темпи набування MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів;
6. Вивчити вплив БАР рослинного походження на адгезивні властивості шкірних ізолятів стафілококів.

*Об'єкт дослідження* – музейні та клінічні штами шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності, екстракти лікарських рослин флори України.

*Предмет дослідження* – протимікробна активність екстрактів лікарських

рослин, синергізм взаємодії БАР рослинного походження з макролідами, вплив на темпи формування MLS-резистентності та адгезивні властивості шкірних ізолятів стафілококів.

*Методи дослідження* – мікробіологічні, хроматографічні, біоавтографічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проаналізовано чутливість до антибіотиків MLS-групи (14- і 16-членних макролідів та лінкозамідів) у стафілококів, виділених від пацієнтів з різними формами піодермій. Здійснено фенотипову ідентифікацію детермінант цього типу антибіотикорезистентності. Виявлено значне поширення штамів стафілококів резистентних до антибіотиків MLS-групи серед шкірних ізолятів *S. aureus* (45,0 %) та КНС (88,0 %), виділених в науково-дослідній лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ. Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів *S. aureus* переважали штами з конститутивним фенотипом (70,0 %), з високим рівнем резистентності до всіх антибіотиків цієї групи. Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів КНС переважали штами з індукцибельним фенотипом (64,0 %), який проявився стійкістю до 14-членних макролідів з індукцією на 16-членні макроліди та лінкозаміди. Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0 %) та КНС (25,0 %) володіла низьким рівнем MLS-резистентності, з резистентністю тільки до 14-членних макролідів.

Здійснено цілеспрямований пошук активних компонентів екстрактів лікарських рослин з антимікробними та антибіотикопотенціюючими властивостями щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності. Вперше встановлено здатність екстрактів цілого ряду лікарських рослин флори України підвищувати чутливість MLS-резистентних стафілококів до макролідів. Зокрема, екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) володіли здатністю нейтралізувати рибосомальний механізм MLS-резистентності *S. aureus* і *S. epidermidis*. Екстракти листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), трави рути садової

(*Ruta graveolens* L.) та бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.) блокували ефлюксий механізм резистентності стафілококів до макролідів.

Експериментально доведено, що БАР екстракту плодів вільхи сірої значно підвищують ПАЕ ЕРИ відносно MLS-резистентного штаму *S. aureus*, а також виразно сповільнюють темпи набуття резистентності *S. epidermidis* до ЕРИ та забезпечують достовірну елімінацію фенотипової ознаки резистентності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведеного експериментального дослідження служать мікробіологічним обґрунтуванням можливості створення нових комбінованих лікарських засобів для місцевого лікування піодермій на основі антибіотиків групи макролідів та лікарських рослин, БАР яких виступають в ролі модифікаторів MLS-резистентності.

Впровадження комбінованої хіміотерапії в клінічну практику може допомогти реально вирішити дві актуальні проблеми сучасної медицини – сповільнити процес набуття мікроорганізмами (зокрема стафілококами) резистентності до антибіотиків і підвищити ефективність лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми.

Одержані в ході досліджень результати розширюють відомості про фармакологічні властивості лікарських рослин флори України, дозволяють сформулювати нові показання до їх клінічного застосування, як ефективних засобів для протидії наростаючій антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

Результати дослідження впроваджені в роботу науково-дослідної лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ «ІФНМУ», в наукову і педагогічну діяльність кафедр дерматології та венерології, фармації, клінічної фармакології та фармакотерапії ДВНЗ «ІФНМУ», кафедр мікробіології та шкірно-венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедри мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно провела аналіз вітчизняної та іноземної літератури за темою дисертаційного дослідження, патентно-інформаційний пошук, планування та виконання експериментальної роботи, здійснила інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів, написання всіх розділів дисертації, формулювання висновків, статистичне опрацювання результатів досліджень, оформлення опублікованих наукових праць, як особистих так і в співавторстві.

Здобувачем ідентифіковано 101 шкірний ізолят MLS-резистентних стафілококів (з яких 51 штам *S. aureus* і 50 штамів КНС), виділених впродовж 2012–2017 років у науково-дослідній лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології вірусології та імунології ІФНМУ від амбулаторних пацієнтів з піодерміями, встановлено фенотипові прояви механізмів резистентності клінічних та колекційних штамів стафілококів до антибіотиків MLS-групи, антисептиків та офіційальних фітопрепаратів. Відібрано 25 шкірних ізолятів стафілококів з ідентифікованими детермінантами MLS-резистентності для використання в якості тест-штамів при первинному мікробіологічному скринінгу та подальших мікробіологічних дослідженнях.

Дисертантом особисто проведено скринінг прямої протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з макролідами (на прикладі ЕРІ) 241 екстракту різних органів (надземної частини, листків, суцвіть, плодів, коренів і кореневищ) 183 лікарських та пряно-ароматичних рослин відносно тест-штамів стафілококів з ефлюксним та індукцибельним механізми MLS-резистентності. Самостійно визначено рівні протимікробної активності відібраних в процесі первинного мікробіологічного скринінгу рослинних екстрактів. Вивчено вплив рослинних екстрактів на динаміку росту мікробних культур, ПАЕ ЕРІ, темпи формування резистентності до ЕРІ та адгезивні властивості тест-штамів стафілококів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дослідження були представлені та обговорювалися на XIII та XV з'їзді ТМУ ім. С. М. Виноградського (Ялта, 2013 та Одеса, 2017); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями», присвяченій 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова (Харків, 2015); II міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 2015); II International scientific conference «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century» (Київ, 2016); XX міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2016); на 85-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 2016); національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції перспективи» (Харків, 2016); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016); науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Київ, 2017); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація)» (Харків, 2017); III (X) з'їзді Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів (Львів, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, серед них

7 статей (3 одноосібно) в наукових фахових виданнях (з яких 5 статей – у журналах, визначених ДАК України, 1 стаття – у виданні України, що включене до міжнародних наукометричних систем Index Copernicus, Google Scholar, World Cat), 1 стаття – у закордонному науковому виданні, 16 тез доповідей у матеріалах міжнародних і вітчизняних наукових конференцій, з'їздів і конгресів. За результатами дисертаційного дослідження отримано один патент України на корисну модель.



**РОЗДІЛ 1**  
**ПРОБЛЕМА MLS-РЕЗИСТЕНТНОСТІ ШКІРНИХ ІЗОЛЯТІВ**  
**МІКРООРГАНІЗМІВ – ЗБУДНИКІВ ПОДЕРМІЙ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ**  
**ВИРІШЕННЯ**  
*(Огляд літератури)*

На сучасному етапі резистентність збудників інфекційних захворювань до протимікробних препаратів стала однією з основних проблем системи охорони здоров'я. Еволюційно мікроорганізми розвинули резистентність до всіх відомих антибактеріальних препаратів [28].

Поширенню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, у тому числі серед збудників інфекційних уражень шкіри, сприяють широке неконтрольоване використання антибіотиків, недотримання правил раціональної антибіотикотерапії, природні мутації та рекомбінації у мікробних популяціях [29, 30].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) частота виділення метицилінрезистентних штамів *S. aureus* (MRSA) з різних джерел за останні 5 років досягла 54 – 93 % в Бразилії [31], 60 % в Японії [32, 33], 40 % в США [34] та 70 % в Україні [35]. Цей тип резистентності характеризується перехресною стійкістю до β-лактамних антибіотиків та асоційованою резистентністю до макролідів, аміноглікозидів, тетрациклінів та фторхінолонів.

Великою проблемою є розвиток асоційованої резистентності, переважно у стафілококів, до макролідів і лінкозамідів, які являються альтернативними препаратами при лікуванні інфекцій шкіри та м'яких тканин викликаних метицилінрезистентними штамми стафілококів (MRS) та найчастіше використовуються при гіперчутливості до пеніцилінів [36–39].

Відсоток виділення штамів резистентних до макролідів, лінкозамідів та стрептограміну В (MLS) серед грампозитивних коків коливається в межах від 38,6 % (Польща, Угорщина, Франція, Іспанія, Італія) до 80 % (Південна Корея) [5, 40, 41].

За хімічною структурою макроліди поділяються на 14- (ЕРИ, рокситроміцин (РКМ), олеандоміцин, кларитроміцин (КТМ)), 15- (азитроміцин АРН)), 16- (джозаміцин (ДЖО), спіраміцин (СР)) членні лактонні кільця, з'єднані з амінокислотами або цукрами глікозидними зв'язками [5, 11, 42]. Їх протимікробна дія реалізується через пригнічення синтезу білків у бактеріальній клітині шляхом блокування процесу елонгації пептидного ланцюга на 50 субодиниці рибосоми [43–45]. Існують відмінності між 14-членними та 16-членними макролідами щодо особливостей пригнічення синтезу білка в бактеріальній клітині. Перші блокують лише II та III домени пептидил-трансферазного центру, а другі здатні впливати на I, II та III домени, що підвищує їх ефективність. Проте бактеріостатичний характер дії макролідів обумовлює швидкі темпи формування резистентності до них у представників патогенної мікрофлори [11].

### **1.1. Механізми та детермінанти MLS-резистентності стафілококів**

Через декілька років після запровадження ЕРИ в клінічну практику у Франції, Великобританії, Канаді та США з'явилися перші публікації про виникнення резистентності у клінічних штамів стафілококів до цього антибіотика [43]. Штами *S. aureus* резистентні до ЕРИ вперше описано у 1957 році Гародом у США [46]. Ця резистентність часто поширюється на споріднені з макролідами лінкозаміди (лінкоміцин (ЛН), кліндаміцин (КЛІ)) та стрептограмін В, які відрізняються за структурою, але мають майже однакові механізми дії [11, 47]. Такий вид антибіотикорезистентності називають  $MLS_B$ -резистентністю [38, 48, 49]. Для генетичної характеристики MLS-резистентних штамів використовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) фрагментів хромосомної ДНК, молекулярну гібридизацію [41, 50, 51] та імпульсно-польовий гель електрофорез фрагментів макрорестрикції хромосомної ДНК [40, 49].

Виділяють три основні механізми MLS-резистентності: модифікація рибосомальної 23S-рРНК ферментом аденін-N<sup>6</sup>-метилтрансферазою – продуктом генів родини erythromycin metilation genes (*erm*), ефлюкс антибіотиків мембранними помпами MefA та MsrA та їх модифікація ферментами (естеразами, ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами та ін.) [50, 52–54].

Найбільше клінічне значення для стафілококів мають два механізми MLS-резистентності: модифікація мішені (резистентність рибосомального типу) та активне виведення (ефлюкс) препаратів з бактеріальної клітини [55]. Модифікація 23S-рРНК за рахунок дії ферменту метилтрансферази, що є продуктом генів родини *erm*, зумовлює високий рівень резистентності до макролідів [53]. Саме цей механізм MLS-резистентності був уперше описаний Чабертом у 1959 році та найчастіше зустрічається у патогенних мікроорганізмів, зокрема стафілококів [56]. Цей фермент метилює N(6) ділянку аденіну 2058 23S-рРНК і, як наслідок, виникають зміни просторової структури місця з'єднання аміноцукрів макролідів до 50 субодиниці рибосоми та блокування процесу елонгації пептидного ланцюга [5]. Фізіологічна роль ферменту метилтрансферази у бактеріальній клітині досі не з'ясована. У літературі описано понад 40 *erm* генів, виділених з різних мікроорганізмів, проте всі вони проявляли велику кількість спільних ознак, так як походять від одного попередника [57, 58].

Високий рівень резистентності до лінкозамідів і стрептограмінів та низький рівень резистентності до макролідів виникає при нометилуванні 23S-рРНК ферментом метилазою, тоді як диметилування викликає високий рівень перехресної резистентності до усіх антибіотиків MLS-групи [5]. У стафілококів описано шість видів генів, що кодують фермент метилазу: *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(T)*, *erm(Y)* та *erm(F)*, локалізованих у хромосомі або плазмідах [47, 50, 56, 59, 60]. Ген *erm(T)* також локалізується у плазміді рKKS25 MRSA з асоційованою резистентністю до тетрациклінів [59]. Крім того, при поєднаній MRS-резистентності ген *erm(A)* найчастіше (71,4 %)

асоційований з SCC*mecIII* (staphylococcal chromosome cassette) у MRSA, тоді як *erm(C)* ген асоційований з SCC*mecVI* у MRSA та метицилінрезистентних штамів *S. epidermidis* (MRSE) [61].

Ізольована резистентність до лінкозамідів виникає за рахунок експресії гену *cfr* [36].

Експресія ферменту метилази у стафілококів буває конститутивною та індукцибельною. При індукцибельному типі резистентність поширюється на 14-членні та 15-членні макроліди, 16-членні макроліди та лінкозаміди зберігають протимікробну активність [54, 62]. Механізм індукції резистентності достеменно не вивчений. Вчені припускають, що ефективність індукції резистентності залежить від концентрації макролідів в бактеріальній клітині. Низька концентрація макролідів стимулює активний синтез *erm* генів. Якщо кількість антибіотика надто висока, то процес трансляції *erm* гена на мРНК припиняється [46].

Конститутивному типу резистентності характерна стійкість до всіх антибіотиків MLS-групи. Індукцибельний та конститутивний тип резистентності не пов'язаний з класом *erm* гена, а залежить від його регуляторної ділянки. Віддиференціювати вищеописані типи MLS-резистентності у штамів *S. aureus* можливо при постановці дводискового (ЕРІ–КЛІ) [55, 63, 64] або тридискового (ЕРІ–КЛІ–ДЖО) тестів [65]. При даному механізмі MLS-резистентності спостерігаються дуже високі значення мінімальних пригнічуючих концентрацій ЕРІ > 1024 мкг/мл [41].

В основі ефлюксного механізму резистентності лежить активне виведення препаратів з мікробної клітини мембранними помпами MefA і MsrA, які кодується генами *mef* (забезпечує ефлюкс макролідів), *msr(A)* або *msr(B)* (забезпечує ефлюкс макролідів та стрептограміну В) та *lsa* (забезпечує ефлюкс лінкозамідів та стрептограміну А), розташованими у плазміді рNE24 [36, 53, 65]. Ген *msr(A)* знайдено у всіх штамів стафілококів з ефлюксным типом без індукції резистентності на КЛІ, він має виключно плазмідне походження та кодує синтез АТФ-зв'язуючого комплексу MsrA, що відповідає за

енергозалежне виведення ЕРИ та інших 14- і 15-членних макролідів [52, 58]. Мембранна помпа MsrA, яка належить до суперродини АТФ-залежних мембранних АВС-транспортерів (ATP-binding cassette), виявляється у *S. aureus* і КНС [66, 67]. Вказаний тип MLS-резистентності переважає у КНС та вперше був описаний у клінічних штамів *S. epidermidis* [68]. Помпа MsrA забезпечує низький рівень MLS-резистентності, який поширюється лише на 14- та 15-членні макроліди і стрептограмін В [49, 58]. Лінкозаміди і 16-членні макроліди до числа можливих субстратів помпи MsrA не входять [52]. Вибірковість субстратів цієї помпи забезпечується гідрофільним білком MsrA, який містить два сайти зв'язування АТФ. Дослід з ЕРИ показав, що помпу MsrA можна заблокувати певними хімічними речовинами: протонофор м-хлорфенілгідрозон карбонілціанід (є ефективним інгібітором ефлюксної помпи NorA, що забезпечує активне виведення фторхінолонів з мікробної клітини), арсенати (інгібітори синтезу АТФ) [52] та 2,4-динітрофенол [69].

Відсоток виділення MLS-резистентних стафілококів з рибосомальним типом переважає у країнах Європи та Південної Америки, тоді як штами з ефлюксім механізмом частіше зустрічаються у США та Японії [5, 8, 38, 61].

Разом з тим, активний ефлюкс розглядається як перший етап формування мікробними клітинами резистентності високого рівня не тільки до макролідів, а й до інших протимікробних препаратів: фторхінолонів, тетрациклінів, акридинів, катіонних сполук різної структури. Тому встановлення механізмів MLS-резистентності клінічних ізолятів має важливе значення для забезпечення раціональної антибіотикотерапії пацієнтів.

Інактивація антибіотиків MLS-групи виникає у патогенних штамів набагато рідше за два попередньо описані механізми резистентності, проте є одним з основних механізмів, за допомогою яких мікроорганізм- продуцент антибіотика уникає саморуйнації під час його біосинтезу. Інактивація макролідів, лінкозамідів та стрептограміну В у стафілококів відбувається внаслідок гідролізу, фосфорилування, гліколізування, редукції, деацилювання, нуклеотидилування і ацетилювання та кодується *mph*, *ere(A)/(B)*, *lnu* (*linA* або

*linA'*) або *vgb* генами [36, 70]. Гідроліз лактонного кільця макролідів відбувається естеразами (продукт генів *ere(A)/(B)*) та фосфотрансферазами С (продукт генів *tph(C)*). Внаслідок синтезу специфічного ферменту 3-лінкоміцин, 4-кліндаміцин *O*-нуклеотидилтрансферази, що кодується геном *linA* у *S. haemolyticus* та геном *linA'* у *S. aureus* відбувається інактивація лінкозамідів (фенотип L) [36, 54, 68, 71]. Резистентність до стрептограмінів кодується генами *vat* (стрептограмін А), *vatB* (стрептограмін В), які асоційовані з *erm*-генами [68]. Ізольована резистентність *S. aureus* до стрептограміну В має плазмідне походження та виникає внаслідок інактивації антибіотика ферментом стрептограмін В ліазою, що належить до гідролаз [72].

## **1.2. Лікарські рослини як джерело сполук з протимікробною активністю відносно стафілококів – основних збудників піодермій**

Досвід багатьох поколінь доводить, що рослинний світ є невичерпним джерелом лікарських засобів. Рослинні препарати здавна використовуються у традиційній медицині багатьох культур, є важливою складовою охорони здоров'я та економіки різних країн світу [73, 74]. Згідно з останніми даними ВООЗ близько 80 % всього населення Землі використовує рослинну сировину для лікування різних захворювань та інфекційних зокрема, приблизно 25 % сучасних ліків, що використовуються у США, також мають рослинне походження [9, 74].

Аюрведична медицина Індії застосовує різні комбінації рослин при лікуванні шкірних захворювань вже понад 5 тисяч років [75]. Представники 35-ти родин рослин, що належать до флори Африки використовуються для лікування захворювань шкіри [76]. Проте, протимікробна активність рослинних екстрактів та ефірних олій до недавнього часу не мала мікробіологічного обґрунтування, а визначалася емпірично. На її антимікробні властивості впливає багато факторів, зокрема використання свіжої чи сухої сировини,

техніка та вид екстрагування, тест-штам, метод вибраний для вивчення протимікробної дії [77].

Нами проведено огляд літературних джерел та систематизовано дані з різних країн світу щодо використання рослин як джерела сполук з протимікробною активністю відносно основних збудників інфекцій шкіри.

Науковці різних країн все частіше звертають свою увагу на рослинні метаболіти як перспективні протимікробні засоби [24]. Їх активність у багатьох випадках проявляється щодо антибіотикорезистентних штамів. Крім того, БАР рослинного походження здатні змінювати поверхневу структуру бактеріальної клітини, інгібувати синтез клітинної стінки, модифікувати гідрофобність та руйнувати клітинну мембрану, пригнічувати біоплівкоутворення, рухливість та процеси відчуття кворуму бактерій, відновлювати їх чутливість до антибіотиків (за рахунок блокування мембранних ефлюкських помп і нейтралізації метаболізуючих антибіотики ферментів, пригнічення експресії генів резистентності та елімінації плазмід), а також сповільнювати темп формування антибіотикорезистентності [78–81].

Інтенсивні дослідження протимікробної дії стосовно шкірних ізолятів бактерій проводяться для лікарських рослин і рослин народної медицини, що зростають у Південній та Південно-Східній Азії. Екстракт надземної частини *Fagonia arabica* L. проявляє протимікробну дію та використовується в народній медицині Пакистану при лікуванні захворювань шкіри [82]. Водний екстракт листків *Excoecaria cochinchinensis* Lour. та *Salvia officinalis* L., етил-ацетатний та метанольний екстракти кореневищ *Alpinia galanga* (L.) Wild., листків *Phyllanthus emblica* L., і *Syzygium cumini* (L.) Skeels, етил-ацетатний екстракт зубців часнику (*Allium sativum*, *Eupatorium odoratum* L.) та метанольний екстракт листків *Psidium guajava* L. (рослини флори Тайланду) володіють вираженою протимікробною активністю щодо *P. acnes*, *S. epidermidis* та *S. aureus*, зокрема MLS-резистентних штамів [20, 83].

Екстракти представників флори Південної Кореї *Mollugo pentaphylla* L., *Angelica anomala* Lallemand., *Matteuccia orientalis* (Hook.) Trevis, *Orixa japonica*

Thub. володіють протимікробною активністю відносно збудників акне *P. acnes* (МБсК 15,6 мкг/мл) і *S. epidermidis* (125 мкг/мл) та здатні пригнічувати індуковану *P. acnes* секрецію прозапальних цитокінів: ІЛ-8 та фактору некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) в культурі моноцитів людини ТНР-1 [84]. Екстракт листків *Psidium Guajava* (Судан) та *Juglans regia* (Йорданія) проявляють виражену протимікробну дію відносно штамів *P. acnes*, *S. epidermidis* та *S. aureus* [21]. Екстракт червоно-яблучної омели (*Viscum cruciatum* Sieb (*Santalaceae*)) пригнічує ріст *S. aureus*, *P. acnes* (МБсК <500 мкг/мл), крім того володіє вираженою протизапальною активністю шляхом пригнічення ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  [85]. Екстракт *Cortex Magnoliae Officinalis*, а саме його два основні активні компоненти гонокоїл та магнол, що виділені з рослинної сировини усіх представників *Magnoliae* spp. виразно інгібують ріст шкірного ізоляту MRSA [23, 86].

В аюрведичній системі лікування акне використовують поєднання декількох рослин: *Emblica officinalis*, *Holarrhena antidysenterica*, *Zingiber officinale*, *Curcuma longa*, *Iris florentina*, *A. indica*, *Acacia speciosa*, *Abrus precatorius*, що поряд з протимікробними властивостями щодо збудників захворювання проявляють ряд інших позитивних впливів. [87]. Вираженою протимікробною активністю відносно збудників акне характеризуються етанольні екстракти *H. indicus*, *Hibiscus syriacus*, *C. fenestratum*, *T. perrpurea*, *E. hirta*, *E. alba*, *S. recemosa*, *C. pepo*, *Ammnia baccifera*, *Quercus infectoria*, *Berberis aristata*, *Couropita guianensis* та *Symplocus recemosa*; метанольний екстракт листків *Eucalyptus globules* Labill. (МБсК 0,031–0,062 мкг/мл відносно *S. aureus*) (алкалоїди, фенольні сполуки, сесквітерпени), *E. maculate* (флавоноїди 2',6'-дигідрокси-3'-метил-4,-метокси-дигідрохалкон, 8-дисметил-еукаліптин та еукаліптин), *E. viminalis*, *Ocimum basilicum* L., *Angelica dahurica* (кумарин) [86, 88].

Червоне сандалове дерево *Pterocarpus santalinus* (флавоноїди), екстракт коренів *Plumbago zeylanica*, а саме виділений з нього жовтий нафтохінон плавбагін, *Vitex negundo*, *Allium cepa*, *Azadirachta indica* (кварцетин), *Artemisia*



*spp.*, *Glycyrrhiza glabra*, *Calendula officinalis*, *Coleus forskohlii* (*Lamiaceae*), *Kaepferia galangal*, *Nigella sativa*, *Thymus vulgaris* *Melaleuca alternifolia* (терпінен-4-ол) проявляють інгібуючі властивості щодо збудників піодермій [77]. Водний і спиртовий екстракти плодів *Punica granatum* (МБсК 62,5 мкг/мл), листків *Piper regnellii* (МБсК 7,8 мкг/мл) демонструють виражену протимікробну активність відносно *S. aureus* 25923 з American Type Culture Collection, 12301, Parklawn Drive Rockville, MD 20852, USA) (ATCC). Спиртовий екстракт *Curcuma longa* виявився високоактивним відносно даного штаму (МБсК 12,5 мкг/мл) та MRSA (МБсК 6,25 мкг/мл) [74, 89]. Етилацетатний екстракт листків *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. (МБсК 0,25–0,5 мкг/мл) продемонстрував виражену протимікробну активність щодо шкірного ізоляту MRSA [31].

Екстракт *Cinnamomum camphora* володіє протимікробними властивостями відносно основних збудників піодермій, а ефірна олія коричневого дерева *Cinnamomum zeylanicum* (зона затримки росту (ЗЗР) ( $44 \pm 2,66$ ) мм) та екстракт алоє (*Aloe vera*) повністю пригнічують ріст шкірного ізоляту *S. aureus*, для косметичного крему з їх вмістом цей ефект спостерігається після 28 днів інкубації [90, 91]. Екстракти листків та кори *Marula* (*Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst. subsp. *caffra* (Sound.) Kokwaro) (*Anacardiaceae*) (МБсК 0,15–3 мкг/мл) мають виражену протимікробну дію відносно *S. aureus* (Африка) [92]. Активні компоненти екстрактів коренів *Sophora flavescens* (МБсК 5–25 мкг/мл) та *Artocarpus integer* (Thunb.) Merr. (*Moraceae*) (МБсК 2–4 мкг/мл, МБцК 32 мкг/мл) володіють протимікробною активністю щодо *S. aureus*, *P. acnes* та *S. epidermidis* [93, 94]. Петролейний ефірний екстракт квітів *Helichrysum italicum* G. Don, надземної частини *Phytolacca dodecandra* L. володіють вираженою протимікробною активністю щодо штамів *S. aureus* та *P. acnes* (ЗЗ 15–30 мм) [95].

Ряд публікацій присвячені протимікробній активності БАР виділених та ідентифікованих з рослинної сировини. Пуроіндоліни – антимікробні пептиди пшеничних зерен проявляють виражену активність відносно полірезистентного

шкірного ізоляту *S. epidermidis* [96]. Берберин – алкалоїд виділений з *Berberis vulgaris* L., *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. (*Berberis aquifolium* Pursh) та *Hydrastis canadensis* активний відносно КНС, *S. aureus* та *P. acnes* (МБсК 5–50 мкг/мл) [24, 86, 90, 97]. Кумарини виділені з *Treculia obovoides* та *Ginco biloba* володіють широким спектром протимікробної активності, включаючи штами *S. aureus*. Саліцилова кислота, метилсаліцилати (МБсК 200 мкг/мл) виділені з *Laportea aestuans*, сапоніни з метанольних екстрактів *Cyamopsis tetragonoloba* L., *Quillaja saponaria*, *Yucca schidigera* (МБсК 3,1; 0,1 та 12,5 мкг/мл відповідно) [81]. Терпенон, фітол та гераніілгераніол у концентрації 0,15 мкг/мл та фенілпропаноїди *Parastrephia lucida* (Meyen) Cabrera проявляють бактерицидну дію щодо *S. aureus*, шляхом деструкції клітинної мембрани [98, 99]. Дитерпеноїд тотарол, виділений з екстракту кори *Podocarpus nagi* (*Podocarpaceae*), характеризуються вираженою протимікробною активністю відносно *S. aureus* та *P. acnes*, крім того, спостерігається синергічна взаємодія тотаролу з анакардовою кислотою, яка здатна знижувати МБсК дитерпеноїду у 8 разів (від 1,56 до 0,2 мкг/мл) [100].

Фітоалексин та ресвератрол, що міститься у винограді та арахісі – володіють вираженою протимікробною активністю щодо шкірного ізоляту *S. aureus* (МБсК 171 мкг/мл) [101]. Родоміртон (клас ацилфлорглюцінолів), активний компонент *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. проявляє виражену протимікробну активність відносно шкірного ізоляту *S. aureus* ATCC 25923 в концентрації 0,5 мкг/мл та виступає альтернативним препаратом при лікуванні стафілококових інфекцій шкіри [102]. Артокарпін та кудрафлавіон, виділені з *Artocarpus integer* (Thunb.) Merr. (*Moraceae*), виражено інгібують шкірні ізоляти *S. aureus*, *P. acnes* та *S. epidermidis* в діапазоні концентрацій 2–32 мкг/мл [94].

Одним із важливих джерел отримання протимікробних засобів є ефіроолійна лікарська рослинна сировина. Ефірні олії являються вторинними рослинними метаболітами та основною групою БАР цілого ряду рослин, вони мають широкий спектр впливу на організм, оскільки є багатоконпонентними сумішами хімічних сполук, переважно терпеноїдів та ароматичних

компонентів. Саме з ефірними оліями науковці пов'язують антибактеріальну активність представників родини *Lamiaceae* Juss. Високоактивними відносно штаму *S. aureus* ATCC 6538 виявились ефірні олії змієголовника крупноквіткового *Dracocephalum grandiflorum* (геранілацетат, гераніаль, нераль), гісопу лікарського (*Hyssopus officinalis*) (ізопінокамфон, пінокамфон, метилавікон), лофанту ганусового (*Lophanthus anisatus*) (метилавікол, пулегон), монарди трубчастої (*Monarda fistulosa*) (тимол, *n*-цимен), базилику духмяного (*Ocimum basilicum*) (ліналоол, метилхавікол), чебрецю садового (*Satureja hortensis* L.). Ефірні олії інших представників цієї родини, а саме тим'яну звичайного (*Thymus vulgaris* L.) та материнки (*Origanum vulgare* L.), проявляють широкий спектр протимікробної активності відносно стафілококів за рахунок високого вмісту фенольних сполук (тимол і карвакрол) [103, 104].

Ефірні олії чайного дерева (*Melaleuca alternifolia* Ch.), лаванди (*Lavandula angustifolia* Mill.) (нефенольні сполуки), м'яти перцевої (*Mentha piperita* (L.)), шавлії (*Salvia officinalis* L.), розмарину (*Rosmarinus officinalis* L.), евкалипту (*Eucalyptus globulus* Labill.) активні відносно MRSA (кетонні сполуки, спирти) [27].

Ефірні олії *Citrus obovoides* (МБсК 0,31 та 2,5 мкл/мл відповідно) та *Citrus natsudaidai* (МБсК 0,31 та 10,0 мкл/мл), а саме їх два основні компоненти лімонен та терпінен, проявляють протимікробну дію щодо *P. acnes* та *S. epidermidis*, крім того вони здатні пригнічувати індуковану *P. acnes* секрецію ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  моноцитами людини ТНР-1 та володіють антиоксидантними властивостями [77].

Ефірна олія сандалового дерева (*Santalum album*) використовується в дерматології завдяки своїй протимікробній дії відносно *S. aureus* та *S. epidermidis*, протизапальним та заспокійливим властивостям [105]. Метилсаліцилат, виділений з ефірної олії *Laportea aestuans*, проявив інгібуючий потенціал відносно *S. aureus* (МБсК 200 мкг/мл) [81]. Метилізоеугенол, виділений з ефірної олії та гексанового екстракту *Acorus calamus*, володіє вираженими протимікробними властивостями відносно *S. aureus*, та *P. acnes*

(ЗЗР > 20 мм) [106]. Гераніол та цитронеллол, виділені з ефірних олій різних представників *Geranium* spp., проявляють протимікробну активність щодо *S. aureus* та *S. epidermidis* (МБсК 100–312,5 мкг/мл) [107].

Особливої уваги з мікробіологічного погляду заслуговує родина геранієвих *Geraniaceae* Juss., представники якої широко поширені по всьому світі, зокрема в східному Середземномор'ї, у тропіках і в горах, налічують понад 400 видів. Активні компоненти екстракту коренів *Geranium walichianum* D. Don проявляють бактерицидну дію відносно штамів *S. aureus* [108]. Ефірна олія *Pelargonium graveolens* Ait, до складу якої входять ліналоол, ізоментон, цитронеллол, нерол, гераніол, чинить протимікробну дію щодо MLS-резистентних штамів *S. aureus* (середнє значення МБсК 1,00 мкг/мл) [109, 110]. Екстракти *Geranium purenaicum* Burm., *G. tuberosum*, *G. purpureum*, що містять в своєму складі флавоноїди, таніни, фенольні сполуки, ефірні олії здатні інгібувати ріст штамів *S. aureus* у концентраціях 32–64 мкг/мл [111, 112]. Екстракт надземної частини *Pelargonium sidoides* представника флори Південної Африки проявляє протимікробну дію відносно шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* (МБсК 1–5 мкг/мл) [113]. Активні компоненти *Geranium carolinianum* L., а саме танін гераніїн, флавоноїди, органічні кислоти та ефірні олії, чинять ряд позитивних впливів на організм людини та проявляють протимікробні властивості [114].

У флорі України представлено 24 види роду геранієвих. Протимікробними властивостями відносно штамів золотистого стафілокока, володіють герань криваво-червона (*G. sanguineum* L.), герань лісова (*G. sylvaticum* L.) та герань лугова (*G. palustre* L.). В їх складі ідентифіковано поліфенольні сполуки, флавоноїди та гідроксикоричні кислоти [19].

Вираженими протимікробними властивостями щодо більшості патогенів, в тому числі стафілококів, володіють також представники роду *Alnus* (родина Березових). Згідно проведених фізико-хімічних досліджень встановлено, що основними компонентами сировини є альнітаніни – фенольні сполуки, що є гідролізованими дубильними речовинами групи еллаготанінів [115].

Зауважимо, що саме фенольні сполуки вважаються одними з найактивніших складових рослинних екстрактів з протимікробними властивостями, проявляючи бактеріостатичний або бактерицидний ефект, більшість з них активні щодо мікроорганізмів кокової і кишкової груп, мікобактерій туберкульозу та грибів. Їх антисептична і бактерицидна дія пов'язана зі здатністю викликати денатурацію білків. Екстракт суплідь вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.)) на 70 % водному етанолі володіє протимікробною активністю щодо *C. diphtheriae*, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885-653. Густий екстракт кори вільхи клейкої має досить широкий спектр протимікробної активності, у відношенні грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів (крім спороутворюючої культури *B. subtilis*). Найбільш виражений ефект густий екстракт кори вільхи проявляє щодо культур *S. aureus* та *C. diphtheriae* [116]. Активні компоненти водно-етанольного екстракту кори вільхи повислої (*Alnus pendula*), а саме орегонін та гірсутанон виявляють протимікробну дію відносно MRSA (МБсК 31,25–250 мкг/мл) [117].

Ще одним представником роду, який зацікавив науковців, є душекія зелена (*Duschekia viridis*). Експериментальні дані свідчать, що її етилацетатні та спиртові екстракти мають антибактеріальні властивості щодо широкого спектру мікроорганізмів різних таксономічних груп (*S. aureus*, *S. flexneri*, *S. paratyphi*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *E. aerogenes*, *C. diphtheria mitis*, *C. diphtheria gravis*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *S. pyogenes*) [118].

Співробітниками Української фармацевтичної академії у співдружності з Державним науково-дослідним центром лікарських засобів розроблена технологія отримання комплексу БАР – препарат «Альтан» (*Altanum*) [119]. «Альтан» є очищеним екстрактом суплідь вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) та вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench.) [120]. Присутність у препараті гідролізабельних танінів (полімерів елагової та галової кислот) забезпечує поряд з антирадикальною антимікробну дію препарату щодо *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteridis*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter*

*diversus*. Мазь альтанова 2 %-на володіє вираженою протизапальною дією, а також антимікробною активністю *in vitro* відносно штаму *S aureus* ATCC 25293 [121].

Ще один представник родини Березових – ліщина звичайна (*Corylus avellana* L.), а саме ліпофільна та спиртові фракції її листків виявляють протимікробну дію відносно *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653, *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 [122].

Велику кількість дубильних речовин (епікатехін, лейкоантиціанідин, галова кислота, елагова кислота, галотаніни та інші) з вираженими протимікробними властивостями щодо штаму *S. aureus* ATCC 25923 містять спиртові витяжки з коренів бадану товстолистого (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch) та пёрстача прямостоячого (*Potentilla erecta* (L.) Hampe), кори дуба *Quercus*, листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. *Rhus cotinus* L.) [123].

На базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ професором Куциком Романом Володимировичем уперше проведено масштабне скринінгове дослідження 203 екстрактів різних органів 155 лікарських рослин, а також 156 органічних екстрактів рослинної сировини з метою вивчення їх протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей щодо MRSA та КНС.

Виявлено, що перспективними представниками рослинної сировини флори Карпат, Прикарпаття та Причорномор'я для створення нових вітчизняних антисептичних препаратів, активних відносно усіх досліджуваних штамів, є слань цетрарії ісландської («ісландського моху») (*Cetraria islandica* (L.) Ach.), слань гіпогімнії здутої (*Hypogymnia physoides* (L.) Nyl. (*Parmelia physodes* (L.) Ach.), слань евернії сливової («дубового моху») (*Evernia prunastri* (L.) Ach.), живиця ялиці білої (*Abies alba* Mill.), хвоя та плоди біоти східної (Широкогілочник східний) (*Biota orientalis* (L.) Endl. (*Platyclusus orientalis* (L.) Franco)), хвоя та плоди ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.), листки мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), листки бука лісового

(*Fagus sylvatica* L.), листки скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), бруньки берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трава та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), бруньки тополі чорної (*Populus nigra* L.), трава і суцвіття гринделії розчепіреної (*Grindelia squarrosa* (Pursh) Dun.), корені кермеку Мейєра (*Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze), корені кермеку південнобузького (*Limonium hypanicum* Klok. (*Limonium gmelini* (Willd.) O. Kuntze ssp. *hypanicum* (Klok.) Soy)), корені родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), корені щавлю лісового (*Rumex sylvestris* (Lam.) Wallr. (*Rumex obtusifolius* L. ssp. *sylvestris* (Lam.) Celak.)), кореневища гірчака зміїного (*Polygonum bistorta* L.), кореневища париля звичайного (*Agrimonia eupatoria* L.), кореневища перстача прямостоячого (калгану) (*Potentilla erecta* (L.) Rausch.) [124].

Однією з перспективних груп рослин, які виявляють антимікробні властивості, є рослини, що містять гідрохінон, нафтохінон і похідні антрахінону. Основними компонентами, що представляють ці групи речовин є: гідрохінон (в рослинах зустрічається у вигляді арбутину, метиларбутину та ін.); нафтохінон (в рослинах зустрічається у вигляді юглону, плюмбагіну, лопачолу, шиконіну, хімафіліну, філлохінону та ін.) і антрахінон (в рослинах зустрічається у вигляді алое-емодіну, емодінової кислоти, емодіну, хризофанолу, алізарину, реїну, сенозидів, гіперицину та ін.). Серед рослин, що містять ці групи БАР, виражені протимікробні властивості щодо штаму *S. aureus* ATCC 25923 продемонстрували спиртові витяжки з трави матки борової (*Orthnlia secunda* L.), грушанки круглолистої (*Pyrola rotundifolia*) та зимолоубки зонтичної (*Chimaphila umbellata*), коренів щавлю кінського (*Rumex confertus*), листків грецького горіху (*Juglans regia*) та мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), плодів жостіру проносного (*Rhamnus cathartica*), кори крушини ламкої (*Rhamnus frangula* L.) та марени красильної (*Rubia tinctorum*) [125].

Незважаючи на те, що основним напрямком боротьби зі збудниками інфекційних захворювань залишається пошук лікарських засобів, які

пригнічують ріст і розмноження мікроорганізмів, доводиться визнати, що досягти елімінації збудника вдається далеко не завжди. Вказана проблема пов'язана зі здатністю більшості бактерій до персистенції шляхом модифікаційної мінливості біологічних властивостей, у тому числі біоплівкоутворення. Першим кроком до утворення бактеріальної біоплівки є адгезія мікроорганізмів до поверхні з наступною колонізацією [126]. Адгезія до біологічних об'єктів (клітин, тканин, стінок судин) пов'язана зі специфічною взаємодією білків-адгезинів або лектинів фімбрій екзоплазматичного компартмента бактеріальної клітини з рецепторами або певними доменами поверхні мембран клітин-хазяїв. При цьому колонізаційна резистентність макроорганізму більшою мірою залежить від сукупності факторів, які перешкоджають прикріпленню та розмноженню бактерій на поверхні тканин. Суттєва роль при цьому належить нормальній мікрофлорі шкіри та слизових оболонок, їх конкурентним взаємовідносинам з патогенною мікрофлорою та фізіологічному стану клітин макроорганізму [127].

Ряд БАР рослинного походження виявляють здатність протидіяти біоплівкоутворенню та адгезивному процесу збудників піодермій. Ацетил-11-кето- $\beta$ -босвелєва кислота – активний компонент етанольного екстракту смоли індійського ладану (*Boswellia serrate*), що використовується протягом багатьох років у народній медицині Індії для лікування шкірних захворювань, проявляє виражений протимікробний ефект щодо штамів *S. aureus* і *S. epidermidis* (МБСК 2–8 мкг/мл) та інгібує утворення біоплівок шляхом руйнування клітинної мембрани у цих мікроорганізмів [96]. Водний екстракт листків (*Cassia alata* L.) (родина *Fabaceae*), зокрема його компоненти камферол, камферол-О-диглікозид, камферол-О-глікозид, кварцктин-О-глікозид володіють вираженими протистафілококовими властивостями та інгібують утворення біоплівок *S. epidermidis* та *S. aureus* [80].

У багатьох дослідженнях присвячених вивченню адгезивного процесу мікроорганізмів описано специфічний фермент сортазу А (SrtA) (кодується геном *srtA*), який присутній у всіх грампозитивних бактерій та відіграє



вирішальну роль в адгезивному процесі, каталізуючи прикріплення поверхневих білків до клітинної стінки та їх взаємодії з клітинами хазяїна. Морін – флавонол, виділений з плодів маклюри оранжевої (*Maclura pomifera*) та листків гуаяви (*Psidium guajava*), здатний пригнічувати фермент SrtA у золотистого стафілокока [128].

Кислі полісахариди CS-F2 та PG-F2, виділені із листків зеленого чаю (*Camellia sinensis*) та кореня женьшеню звичайного *Panax ginseng*, проявляють виражені антиадгезивні властивості із значеннями МБсК 100–1000 мкг/мл та 250–500 мкг/мл щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та *P. acnes*, не впливаючи на представників нормальної мікрофлори шкіри [129–131].

Поряд з вираженою протимікробною активністю виділені з екстрактів *Epimedium brevicornum* та *Polygonum caspidatum* ікраїн та ресвератрол у суббактеріостатичних концентраціях руйнують біоплівки *P. acnes* [132].

### **1.3. Пошук модифікаторів антибіотикорезистентності серед БАР рослинного походження**

Макролідні антибіотики широко застосовуються сьогодні для лікування піодермій, інфекцій ЛОР-органів і бронхолегеневої системи, входять до схем лікування виразкової хвороби шлунку. У зв'язку з цим, закономірно спостерігається зниження чутливості стафілококів, стрептококів, пневмококів, гелікобактерів до ЕРИ і його напівсинтетичних аналогів. Напівсинтетичні макроліди, які володіють кращими фармакодинамічними і фармакокінетичними характеристиками, не мають особливих переваг перед ЕРИ з мікробіологічної точки зору, оскільки резистентність мікроорганізмів має перехресний характер і забезпечується тими самими механізмами. Тому одним із можливих шляхів вирішення проблеми є застосування комбінованих протимікробних засобів, які містять антибіотик і модифікатор резистентності (антимікробний ад'ювант) [133, 134].

За останнє десятиліття у світовій літературі стрімко зростає число публікацій, присвячених дослідженню синергічної взаємодії рослинних

екстрактів та їх окремих компонентів з антибіотиками за рахунок впливу на ефлюксні механізми резистентності мікроорганізмів [135]. Ідентифіковано десятки речовин рослинного походження, які є інгібіторами ефлюксної помпи NorA стафілококів і таким чином підвищують їх чутливість до фторхінолонів [136]. Водночас питання синергізму рослинних сполук з макролідами вивчене значно слабше.

Таксифолін-7-О- $\alpha$ -L-рамнопіранозід, виділений із звіробою японського (*Hypericum japonicum* Thunb.), потенціює протимікробну дію АРН щодо MRSA [137]. Діосметин, природний флавоноїд виділений з цитрусових, потенціює активність ЕРІ відносно MRSA, що є носієм множинних копій гена *msrA* АВС-помпи макролідів (індекс фракційної інгібуючої концентрації (ФІКІ) 0,28) [138]. Кемпферол і кверцетин із розрив-трави бальзамінової (*Impatiens balsamina* L.) проявляють виразний синергізм протимікробної дії з ЕРІ та КЛІ щодо резистентних штамів *Propionibacterium acnes* та протимікробну дію (МБсК  $\leq 32$  мкг/мл та  $\leq 64$  мкг/мл відповідно) [86, 139]. Виділені з представників роду *Berberis* флавонолігнан 5'-метоксигідрокарпін та порфірин феофорбід  $\alpha$  пригнічують експресію ефлюксної помпи полірезистентності у золотистого стафілокока та потенціують протимікробну дію алкалоїду берберину та ципрофлоксацину [140]. Рапонтігенін (продукт біотрансформації рапонтіну), що є активним компонентом метанольного екстракту ревеню хвилястого (*Rheum undalatum*), синергічно взаємодіє з КЛІ щодо чутливого та резистентного *P. acnes*, зменшуючи МБсК КЛІ у 8 та 16 разів відповідно, шляхом деструкції клітинної мембрани рапонтігенином та пригніченням синтезу білка антибіотиком [141]. Гераніол – активний компонент ефірної олії цмину італійського (*Helichrysum italicum* (Roth.) G. Don) значно підвищує чутливість полірезистентних штамів *S. aureus*, *E. aerogenes*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa* до фторхінолонів та хлорамфеніколу шляхом блокування ефлюксних механізмів стійкості, а також до  $\beta$ -лактамних антибіотиків [142]. Карвакрол (виділений з ефірних олій материнки (*Origanum vulgare* L.) і чебрецю (*Thymus vulgaris* (L.))) проявляє виражену еритроміцинпотенціуючу

активність (ФІКІ <0,5) відносно стрептококів групи А з поєднаною MLS-резистентністю, що детермінується генами *erm*(TR)/iMLS, *erm*(B)/iMLS, *erm*(B)/cMLS та *mef*(A)/M [143]. З південноамериканської ароматичної рослини *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (*Asteraceae*) виділено 23-метил-6-О-дисметиллауріцепірон, який поряд з вираженою прямою протимікробною дією щодо метицилінчутливого штаму *S. aureus* (MSSA) та MRSA, потенціює активність ЕРІ щодо MSSA (ФІКІ 0,19) [144]. Ацетоновий та хлороформний екстракти листків (*Indigofera suffruticosa* Mill.) (яка зростає у Центральній і Південній Америці, відома під назвою аніл і є джерелом природного барвника для текстильної промисловості) проявляють синергізм протимікробної дії з ЕРІ відносно як резистентних, так і чутливих до макролідів штамів *S. aureus* (ФІКІ  $\leq 0,5$ ) [9].

Властивості інгібіторів ефлюксної помпи MsrA проявляють етанольний екстракт портулака городнього (*Portulaca oleracea* L.) (ФІКІ з ЕРІ 0,38) та виділені з нього лінолева і олеїнова кислоти (ФІКІ 0,12 і 0,18 відповідно) [78]. Індол-3-карбінол та 7-гідроксикумарин, присутні у екстрактах хрестоцвітих рослин (зокрема капусти, брокколі), підвищують чутливість до ЕРІ біоплівкоутворюючих *S. aureus* та реалізують свою протимікробну активність впливаючи на рухливість і кворум-сенсинг бактерій [81]. Аналогічною активністю характеризується рослинний сесквітерпеноїд гермакрен D [145]. Ряд природних флавононів та флавонолігнанів (сіландрин) з розторопші плямистої *Silybum marianum* (L.) Gaertn., феофорбід-а барбарису (*Berberis fremontii*) здатні блокувати ефлюксну помпу NorA [146, 147]. Таніни зеленого чаю, *Thea sinensis* (L.), корілагін і телімаграндін-І шипшини собачої (*Rosa canina* (L.)) та мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* Spreng. (L.)) здатні підвищувати чутливість MRSA та MR-KHC до  $\beta$ -лактамних антибіотиків [148–151]. Гідролізабельні таніни, що у великій кількості містяться у листках зеленого чаю, відомі також своєю здатністю підвищувати не тільки рівень чутливості MRS до  $\beta$ -лактамних антибіотиків, а також до тетрациклінів [152, 153].

Екстракти лікарських рослин з кореневищ щитника чоловічого (*Dryopteris filix-mas* L.), плодів ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.), трави деревію звичайного (*Achillea millefolium* L.), бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трави брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.), плодів софори японської (*Sophora japonica* L.), трави чистотілу (*Chelidonium majus* L.), бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.) поєднують у собі пряму протимікробну активність відносно MRS із вираженою здатністю підвищувати чутливість мікроорганізмів до оксацикліну, ЕРІ, ципрофлоксацину [124]. Екстракт (*Dichrostachys glomerata*), що містить велику кількість алкалоїдів, фенольних сполук та танінів проявляє синергічну взаємодію з хлорамфієніколом, тетрацикліном та норфлоксацином за рахунок блокади їх активного виведення з клітини [154].

Макроліди часто використовуються у терапевтичних схемах при лікуванні виразкової хвороби для ерадикації *Helicobacter pylori*, що призвело до значного поширення резистентних штамів [155–157]. Тому питання підвищення ефективності антигелікобактерної терапії є актуальним для клінічної практики.

Результати вивчення синергічної взаємодії рослинних екстрактів з макролідами відносно *H. pylori* представляють великий інтерес. Зокрема синергізм протимікробної дії відносно резистентних штамів *H. pylori* спостерігається при поєднанні КТМ з екстрактом імбиру лікарського (*Zingiber officinale* Rosc.) (середнє значення ФІКІ 0,52) та прополісом (середнє значення ФІКІ 0,51) [158]. Екстракти малини, журавлини, бузини, полуниці та чорниці підсилюють протимікробну дію КТМ, який є одним з основних антибіотиків у боротьбі з *Helicobacter pylori* [159]. Піреніловий ефір з екстракту листків евкالیпта Торелла (*Eucalyptus torelliana* F. Muell.) вдвічі знижує МБсК КТМ відносно резистентних штамів *H. pylori* (спостерігається адитивний ефект, середнє значення ФІКІ 0,75) [160].

Присутній в екстрактах багатьох лікарських рослин епігалокатехін-галат забезпечує 4–64-кратне зниження МБсК АРН і КТМ щодо штамів *Campylobacter coli* і *C. jejuni* з ефлюксним механізмом резистентності [161]. Ціннамальдегід та карвакрол, що є основними компонентами ефірних олій

кориці та орегано, показали високу протимікробну активність щодо еритроміцинрезистентного штаму *C. jejuni* [162]. Полірезистентні представники *Campylobacter* spp. також виявляють чутливість до екстракту насіння *Alpinia katsumadai* (Zingiberaceae), який крім вираженої протимікробної дії (МБсК 0,256–4,103 мкг/мл), виступає у ролі модифікатора антибіотикорезистентності за рахунок блокади ефлюкських pomp [163]. Активні компоненти санталу білого (*Santalum album* L.) ( $\alpha$ -санталол,  $\beta$ -санталол) та полину однорічного (*Artemisia annua*) (артимізин та його похідні) володіють вираженою антихелікобактерною активністю відносно штамів резистентних до КТМ [164–166]. Екстракт маллотуса філіппінського (*Mallotus philippinensis* (Lam.) Muell.) у концентраціях 15,6–31,2 мкг/мл проявляє бактерицидну дію щодо КТМ резистентних штамів *Helicobacter pylori* з A2143G

A2144G точковими мутаціями гена 23S р-РНК [167].

На підставі аналізу наукових даних багатьох дослідників можна зробити висновок, що рослинна сировина є важливим джерелом активних компонентів з протимікробними властивостями і може бути використана для створення нових антимікробних препаратів, зокрема для лікування піодермій. Крім того, багатообіцяючим стратегічним напрямком подолання наростаючої бактеріальної резистентності і MLS-резистентності зокрема, є дослідження комбінацій класичних антибіотиків з БАР природного походження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота є експериментальним дослідженням, метою якого є мікробіологічна характеристика виділених у пацієнтів з піодерміями клінічних штамів стафілококів з визначенням фенотипових проявів механізмів MLS-резистентності, пошук нових ефективних речовин рослинного походження для боротьби з цим типом резистентності. Дослідження у повному обсязі виконано на базі акредитованої науково-дослідної лабораторії мікробіологічних досліджень кафедри мікробіології вірусології та імунології ІФНМУ протягом 2014–2017 років (свідоцтво про технічну компетентність № 007/17 від 17.10.2017р.).

Підбір клінічних штамів стафілококів здійснювався з музею кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ за допомогою комп'ютерної програми WHONET 5.1 [168], яка містить дані мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу, постійно проводить моніторинг виділених та ідентифікованих штамів мікроорганізмів, проводить статистичний аналіз антибіограми стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності, та від пацієнтів з різними формами піодермій.

Мікробіологічне дослідження з визначенням фенотипових проявів різних механізмів MLS-резистентності проводилося на 101 клінічному та музейних штамів стафілококів (з яких 51 штам *S. aureus* і 50 штамів КНС). Усі шкірні штами стафілококів ідентифіковані відповідно до рекомендацій 12-го видання «Визначника бактерій Берджі» [169] за культуральними та біохімічними властивостями («STARHYtest 16», Lachema, Чехія). Чутливість клінічних штамів стафілококів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом на середовищі Мюллера–Хінтона з 4 % хлоридом натрію, відповідно до рекомендацій Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США) [170]. MLS-резистентні штами стафілококів ідентифікували на основі результатів тестування щодо шести антибіотиків: ЕРИ (15 мкг/диск),

КТМ (15 мкг/диск), РКМ (30 мкг/диск), СР (30 мкг/диск), ЛН (15 мкг/диск) та КЛІ (2 мкг/диск). Для диференціації ефлюксного та індукційного типів MLS-резистентності використано дводисковий (ЕРІ–КЛІ) [63, 64, 171] та модифікований тридисковий (ЕРІ–КЛІ–ДЖО) методи [65]. При застосуванні тридискового методу 16-членний макролід ДЖО нами було замінено на СР. Крім описаних класичних варіантів дво- і тридискових методів, феномен індукції MLS-резистентності нами досліджено також на парі антибіотиків КТМ–ЛН.

На основі даних антибіотикограм визначено фенотипові групи стафілококів, які відповідають певному генотипу MLS-резистентності мікроорганізмів та дають можливість диференціювати її ефлюкційний та індукційний механізми.

Значення МБСК та МБЦК ЕРІ та контрольних антисептиків (горостену, хлоргексидину біглюконату, мірамістину та декасану) відносно шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності вивчали методом двократних серійних розведень в сольовому агарі Мюллера–Хінтона (показники МБСК та МБЦК визначали шляхом реєстрації росту культур через 24 та 72 годин інкубації) [172].

З метою визначення прямої протимікробної дії та пошуку модифікаторів антибіотикорезистентності бактерій серед БАР рослинного походження, нами отримано 241 рослинний екстракт на 40 %, 70 % та 90 % водному етанолі різних органів (надземної частини, листків, суцвіть, плодів, коренів і кореневищ) 183 лікарських та пряно-ароматичних рослин. Рослинну сировину заготовляли на територіях Івано-Франківської, Львівської та Одеської областей. Ідентифікацію рослин здійснювали за комплексом морфологічних властивостей (які оцінювали макро- і мікроскопічно) та із врахуванням екології зростання [173]. Висушену подрібнену сировину екстрагували 40 %, 70 % та 90 % водним етанолом відповідно до вимог Державної Фармакопеї України при кімнатній температурі впродовж 2 тижнів (співвідношення сировина/екстрагент 1:10).

Для остаточного одержання екстрактів відфільтровували нерозчинний залишок і чистим розчинником доводили об'єм до початкового рівня [124, 174].

Антибіотикограми еталонних тест-штамів стафілококів використаних для проведення первинного мікробіологічного скринінгу та їх фенотипи MLS-резистентності наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Чутливість до антибіотиків MLS-групи штамів стафілококів використаних для первинного скринінгу прямої протимікробної дії та синергічної взаємодії з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ (дискодифузійний метод, 33Р мм)**

№ п/п	Антибіотики	Порогові значення 33Р (мм)	Клінічні штами та їх фенотипи	
			<i>S. aureus</i> Neg	<i>S. epidermidis</i> D
1.	Еритроміцин	18-21	6	6
2.	Кларитроміцин	14-17	6	6
3.	Спіраміцин	22-29	23	22
4.	Рокситроміцин	15-18	7	7
5.	Кліндаміцин	15-20	16	15
6.	Лінкоміцин	20-23	20	21

**Примітка:** Neg – штам резистентний до 14-членних макролідів; D – штам резистентний до 14-членних макролідів з індукцією на лінкозаміди та 16-членні макроліди.

Одержані рослинні екстракти, а також 10 офіційних фітопрепаратів протестовано на пряму протимікробну активність і на здатність до синергічної взаємодії з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ.

Проведено первинний мікробіологічний скринінг екстрактів лікарських рослин на 40 %, 70 % та 90 % водному етанолі відносно відібраних шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності. Скринінгове дослідження протимікробної та еритроміцинпотенціюючої активності



рослинних екстрактів проведено на двох шкірних ізолятах стафілококів: *S. epidermidis* з індуктивним фенотипом MLS-резистентності та *S. aureus* з неіндуктивним фенотипом MLS-резистентності виділених від пацієнтів з піодерміями.

Первинне скринінгове дослідження прямої протимікробної дії рослинних екстрактів, антисептиків та офіційних фітопрепаратів здійснено за допомогою розробленого на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ мікрометоду дифузії в агар. У чашки Петрі, розташовані на строго горизонтальній та рівній поверхні, заливали по 30 мл м'ясо-пептонного агару (МПА). Після застигання середовища спеціальним пробійником з рівними краями робили лунки діаметром 4,0 мм. Агар рівномірно засівали суспензією тест-культур (концентрація  $1 \times 10^7$  КУО/мл). У кожен лунку закапували по 20 мкл рослинних екстрактів на 90 % водному етанолі. У контрольну лунку вносили 20 мкл 40 %, 70 % та 90 % водного етилового спирту [124, 175]. Для оцінювання синергізму протимікробної дії екстрактів з ЕРИ в поживний агар додавали антибіотик у кінцевій концентрації  $1/4$  або  $1/64$  МБсК для кожного тест-штаму. Після 24 годин інкубації в термостаті при температурі 37°C порівнювали діаметри ЗЗР мікроорганізмів під впливом рослинних екстрактів на середовищі без антибіотика та на середовищах із суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ. Після 24 годин інкубації в термостаті за допомогою лупи з окуляр-мікрометром визначали діаметри ЗЗР мікроорганізмів. Також діаметри ЗЗР мікроорганізмів визначали за допомогою комп'ютерної програми Image Tool 2.0 [176].

Подальше мікробіологічне дослідження рослинних екстрактів, що проявили виражену протимікробну активність та синергічну взаємодію з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ (збільшення ЗЗР навколо внесеного екстракту) та контрольних антисептиків щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів на предмет визначення МБсК та МБцК проводили методом серійних розведень в агарі [172]. Розведення рослинних екстрактів та антисептиків проводилося із початкового співвідношення 1:8 для виключення

протимікробної дії 90 % етанолу. За допомогою спеціального штампа-реплікатора 25 тест-штамів стафілококів з різними детермінантами MLS-резистентності засівали в чашки Петрі з агаром, що містив різні концентрації рослинного екстракту та антисептика. Чашки, засіяні культурами стафілококів, інкубували при температурі 37°C протягом 24 годин (для визначення МБсК) та 72 години при кімнатній температурі (для визначення МБцК). Ріст мікробних культур враховували макроскопічно та під лупою ( $\times 10$ ) для виявлення мікроколоній. Найбільше розведення препарату, при якому спостерігалось уповільнення росту мікробних культур (поява колоній після 4 діб інкубації), приймалась за МБсК. Найбільше розведення препарату, при якому спостерігалась повна відсутність росту тест-штамів, приймалось за МБцК. Значення ефективних протимікробних концентрацій досліджуваних екстрактів для кожного штаму визначали із врахуванням сухого залишку, одержаного після випаровування 1,000 мл екстрактів при кімнатній температурі.

Також визначали мінімальні бактерицидні концентрації для 90 % (МБцК<sub>90</sub>) і 50 % (МБцК<sub>50</sub>) тест-штамів та мінімальні бактериостатичні концентрації для 90 % (МБсК<sub>90</sub>) і 50 % (МБсК<sub>90</sub>) тест-штамів з метою порівняння їх чутливості до рослинних екстрактів.

Визначення ефективних протимікробних концентрацій ЕРИ та досліджуваних екстрактів щодо стафілококів та виявлення їх синергічної взаємодії проводили також мікрометодом серійних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) [177]. Характер росту культур в лунках полістиролових планшет з різними концентраціями ЕРИ та рослинних екстрактів оцінювали на основі приросту оптичної густини середовища (OD<sub>495</sub>), яку реєстрували за допомогою багаторежимного фотометра Synergy<sup>TM</sup>HTX (SILFTA) при довжині хвилі 495 нм протягом 72 годин інкубації (кожні 2 години) при температурі 37°C в герметичній камері з достатнім рівнем вологості. Для штамів стафілококів з ефлюксним та індукцибельним механізмом MLS-резистентності будували криві росту для визначення МБсК та МБцК. Контролем служив МПБ, засіяний лише мікробною культурою.

Оцінку синергічної взаємодії досліджуваних екстрактів та ЕРИ проводили за допомогою методу «титрувальної панелі» [9, 137, 165], який дозволяє оцінити ріст культур в присутності комбінацій різних концентрацій двох досліджуваних речовин та визначити синергічні концентрації досліджуваних препаратів.

Для дослідження кожного екстракту готували по два ряди чашок з поживним агаром (по 10 мл). У чашки першого ряду до агару додавали по 0,5 мл розчину ЕРИ в кінцевій концентрації  $1/4$  МБсК для кожного тест-штаму та по 0,5 мл досліджуваного екстракту у різних двократних розведеннях, починаючи з  $1/4$  МБсК. У чашки другого ряду додавали по 0,5 мл досліджуваного екстракту в кінцевій концентрації  $1/4$  МБсК для кожного тест-штаму та по 0,5 мл розчину антибіотика у різних розведеннях, починаючи з  $1/4$  МБсК. У контрольні чашки до поживного агару додавали по 1 мл суміші диметилсульфоксид (ДМСО):етанол, яка використовувалася для розведення екстрактів. Для посіву стандартизованих за ОД ( $1 \times 10^7$  КУО/мл) добових культур тест-штамів використовували спеціальний штамп-реплікатор. Результати враховували через 24 та 72 години інкубації, шляхом реєстрації росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні лупою. Для інтерпретації результатів росту культур на «титрувальній панелі» і висновку про характер взаємодії екстракту з антибіотиком використовували ФІКІ, значення якого визначали за формулою 2.1.

$$\Phi_{IKI} = \frac{MB_{CK}(E + ERI)}{MB_{CK}E} + \frac{MB_{CK}(ERI + E)}{MB_{CK}ERI} \quad [2.1.]$$

де: МБсК (Е+ЕРИ) – мінімальна бактеріостатична концентрація екстракту в комбінації з ЕРИ; МБсК (ЕРИ+Е) – мінімальна бактеріостатична концентрація ЕРИ в комбінації з екстрактом. Критерієм для інтерпретації характеру взаємодії екстракту з антибіотиком служили значення індексу: ФІКІ <0,5 – синергічна взаємодія; 0,5 <ФІКІ <1 – сумарна (адитивна) дія; взаємодія; 0,5 <ФІКІ <1 – сумарна (адитивна) дія; 1 <ФІКІ <4 – відсутність достовірної взаємодії; ФІКІ > 4 – антагоністичний ефект.

Вивчення впливу рослинних екстрактів на динаміку росту культур стафілокока проводили методом кривої «час-бактерицидний ефект» в рідкому поживному середовищі (в періодичних культурах). Із добової культури тест-штаму за оптичним стандартом мутності готували суспензію, якою засівали МПБ (кінцева концентрація мікроорганізмів  $10^5$  КУО/мл). Засіяний бульйон розливали в бактеріологічні пробірки по 5 мл. У дослідні пробірки вносили по 250 мкл досліджуваних екстрактів та ЕРИ в суміші етанол/ДМСО (1:1) у кінцевих концентраціях  $1/4$  МБсК (для ЕРИ 250 мкг/мл та 8 мкг/мл). У контрольні пробірки вносили аналогічні кількості етанолу і ДМСО. Другим контролем служили пробірки з  $1/4$  МБсК екстракту або ЕРИ. Пробірки з мікробними культурами інкубували при температурі  $37^\circ\text{C}$  впродовж 36 годин при постійному помішуванні на шейкері. Перед інкубацією, а також на 4-й, 8-й, 12-й, 24-й та 36-й годинах культивування проводили забір аліквот в об'ємі 200 мкл. Для підрахунку числа живих мікробних клітин робили ряд послідовних десятикратних розведень кожної аліквоти з наступним висівом на МПА та підрахунком колоній, що вирости. Чашки інкубували при температурі  $37^\circ\text{C}$  впродовж 24 год. Повторний підрахунок колоній проводили після додаткової інкубації впродовж 24 год. при кімнатній температурі. Для інтерпретації кривих росту вираховували зменшення або збільшення  $\lg$  КУО/мл щодо початкового рівня мікробного навантаження. При зменшенні кількості колоній, що вирости при аналізі аліквот (по відношенню до початкового рівня мікробного навантаження) до 3  $\lg$  КУО/мл констатували бактериостатичний ефект. При зменшенні кількості колоній, що вирости при аналізі аліквоти (щодо початкового рівня мікробного навантаження) більш ніж на 3  $\lg$  КУО/мл вважали бактерицидним ефектом. Ефективність комбінацій екстракту та ЕРИ (синергічний потенціал) оцінювали як зменшення або збільшення кількості живих мікробних клітин ( $\Delta \lg$  КУО/мл) під впливом комбінації в порівнянні з впливом кожного препарату окремо. Результати оцінювали за формулою 2.2.

$$\Delta \lg \text{ КУО/мл} = \lg \text{ КУО/мл (Екстракт + ЕРИ)} - \lg \text{ КУО/мл (ЕРИ)} \quad [2.2.]$$

Якщо кількість життєздатних мікробних клітин зменшувалася на  $\geq 2 \lg$  КУО/мл ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $\leq -2$ ), взаємодію вважали синергічною. При збільшенні кількості життєздатних мікробних клітин на  $\geq 2 \lg$  КУО/мл ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $\geq 2$ ) вважали, що препарати проявляли антагонізм. При значеннях  $-2 \leq \Delta \lg$  КУО/мл  $\leq 2$  робили висновок про індіферентність взаємодії [144, 160, 165, 178].

Вивчення ПАЕ ЕРИ та впливу на нього суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) проводили в рідкому поживному середовищі (в періодичних культурах). Із 12-ти годинної культури тест-штамів за оптичним стандартом мутності готували суспензію, якою засівали МПБ (кінцева концентрація мікроорганізмів  $10^6$  КУО/мл). Засіяний МПБ розливали в бактеріологічні пробірки по 1 мл. У дослідні пробірки вносили по 100 мкл досліджуваного екстракту у суміші етанол/ДМСО (1:1) у кінцевих концентраціях  $1/4$ ,  $1/8$  та  $1/32$  МБсК та ЕРИ (у кінцевій концентрації 1 МБсК). Контрольними служили пробірки тільки з ЕРИ та мікробною культурою. Експозицію з антибіотиком здійснювали в інкубаторі MIR-162 (SANYO Electric Biomedical Co. Ltd., Japan) при температурі  $37^\circ\text{C}$  впродовж 1 год. при постійному перемішуванні на шейкері. З метою припинення дії ЕРИ зразки розводили 1:1000 МПБ, після чого здійснювали їх культивування при температурі  $37^\circ\text{C}$  впродовж 10 год. при постійному перемішуванні на шейкері. Забір аліквот в об'ємі 200 мкл проводили відразу після припинення експозиції мікроорганізмів з досліджуваними препаратами (перед початком інкубації культур), а також через кожну годину культивування. Для підрахунку числа живих мікробних клітин робили ряд послідовних десятикратних розведень кожної аліквоти з наступним висівом на МПА та підрахунком колоній, що вирости. Чашки інкубували при температурі  $37^\circ\text{C}$  впродовж 24 год. ПАЕ вираховували за формулою 2.3.

$$ПАЕ = T - C, \quad [2.3.]$$

де:  $T$  – час, необхідний для наростання числа мікробних клітин у дослідній культурі на  $1 \lg$  КУО/мл, порівняно з початковим рівнем (0 годин);

$C$  – час, необхідний для наростання числа мікробних клітин у контрольній культурі на  $1 \lg$  КУО/мл порівняно з початковим рівнем (0 годин) [133, 179–181].

Формування резистентності до ЕРИ та вплив на її темпи екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) проводили щодо штамів *S. epidermidis* з фенотипом Neg та *S.* Спостереження за процесом набування резистентності до ЕРИ досліджуваними штамми здійснювали в процесі їх багаторазових послідовних пасажів в МПБ з різними концентраціями ЕРИ та суббактеріостатичними концентраціями екстракту. У перший ряд пробірок до мікробної культури (концентрація  $1 \times 10^7$  КУО/мл) вносили ЕРИ у трьох двократних розведеннях вище та нижче МБСК, у другий ряд до антибіотика додавали досліджуваний екстракт у концентрації  $1/4$  МБСК у кожен пробірку. Контрольними служили пробірки з мікробною культурою і екстрактом або ДМСО. Після 24 годин інкубації з пробірок з найбільшою концентрацією ЕРИ, в яких спостерігався візуальний ріст, відбирали аліквоти та розводили 1:100 для посіву в наступний ряд пробірок. Пересіви здійснювали протягом 30 днів. Після 30 пасажів мікробні культури пересівали на поживний агар без антибіотика та екстракту. Пересіви продовжували 10 днів для встановлення стабільності резистентності [182, 183].

Вивчення впливу рослинних екстрактів на адгезивні властивості шкірних ізолятів мікроорганізмів виконано із використанням еритроцитів людини з визначенням індексу адгезивності за методикою В. І. Бріліс та співавторів [184]. Для дослідження використано тест-культури MLS-резистентних штамів стафілококів (*S. epidermidis*, *S. aureus*). Для цього використано формалізовані еритроцити людини групи крові 0(I) Rh<sup>+</sup>. Формалізовані еритроцити двічі відмивали 0,1 М фосфатним буфером (рН 7,2) шляхом центрифугування при 1000 об/хв. На буфері готували суспензію еритроцитів у концентрації  $10^8$  клітин/мл. Усі досліди з кожним тест-штамом виконували тричі.

Для постановки досліду в пробірки вносили по 0,2 мл суспензії формалізованих еритроцитів та суспензії добових культур мікроорганізмів у концентрації  $10^9$  КУО/мл. Крім того, в контрольні пробірки вносили по 0,1 мл фосфатного буферу, а у дослідні – по 0,1 мл досліджуваних препаратів. Препарати вносили у двох концентраціях – нерозведені (в такому разі кінцеве розведення у дослідній системі становило 1:5) і попередньо розведені 1:10 (кінцеве розведення у дослідній системі 1:50). Контрольні і дослідні пробірки інкубували впродовж 30 хв. при  $37^\circ\text{C}$  при постійному перемішуванні на шейкері. Після цього на ретельно знежирених предметних скельцях виготовляли мазки, висушували при кімнатній температурі, фіксували розчином спирт–формалін 9:1 і забарвлювали за Романовським–Гімзою. Визначення показників процесу адгезії проводили на основі вивчення не менше 50 еритроцитів, переглядаючи усе предметне скло.

Для оцінювання процесу адгезії використовували наступні критерії:

-середній показник адгезії (СПА) – середнє число мікроорганізмів, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита на основі підрахунку усіх наявних еритроцитів у 5 полях зору, але не менше 50 еритроцитів;

-коефіцієнт адгезії (КА) – відсоток еритроцитів, що мають на своїх поверхнях прикріплені бактерії, із загального числа усіх підрахованих еритроцитів;

-індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) – середня кількість мікробних клітин, адгезованих на одному еритроциті, що приймає участь у адгезивному процесі. Розрахунок цього показника здійснювали за формулою 2.4.

Його можна розглядати в якості інтегрального показника адгезії мікроорганізмів.

$$IAM = \frac{СПА \times 100}{КА} \quad [2.4.]$$

Мікроорганізми з індексом адгезивності менше 1,75 вважали неадгезивними, 1,76–2,5 – низькоадгезивними, 2,51–4,0 – середньоадгезивними,

більше 4,0 – високоадгезивними. Протиадгезивні властивості рослинних екстрактів щодо тест-штамів досліджували в розведеннях 1:5 та 1:50.

З метою ідентифікації активних компонентів досліджуваних рослинних екстрактів проведено хроматографію на папері та тонкошарову хроматографію на пластинках «Sorbifil» [185, 186] у системах розчинників: н-бутанол – 5 % оцтова кислота – вода 20:5:25 (система 1) та етилацетат – метанол – вода 100:13,5:10 (система 2) [187–189]. Хроматограми проявляли 3 % розчином хлориду заліза ( $\text{FeCl}_3$ ) для виявлення поліфенольних сполук (з'являлося чорно-фіолетове забарвлення), проглядали у двох спектрах УФ випромінювання (254 та 365 нм) за допомогою опромінювача хроматографічного ЛАБ-ХРОМО FSA21320. Біоавтографічні дослідження екстрактів виконано за методом А. Nostro та співавторів [95]. Для виявлення сполук з прямою протимікробною активністю висушені хроматограми екстрактів покривали агаровим гелем, засівали тест-культурами *S. epidermidis* з індуктивним та неіндуктивним фенотипами MLS-резистентності в кінцевій концентрації  $10^7$  КУО/мл. Для виявлення життєздатних бактерій і контрастування зон відсутності або пригнічення росту після інкубації в термостаті впродовж доби агар обробляли 1 % водним розчином 1,3,5-трифеніл-тетразолію хлориду. Посіви повторно інкубували в термостаті впродовж 2 годин. Активні компоненти рослинних екстрактів з антибіотикопотенціуючими властивостями виявляли аналогічним способом, покриваючи хроматографічні пластинки засіяним тест-культурою агаром, який містив  $1/4$  МБсК ЕРІ (8 та 250 мкг/мл) [190].

Для статистичного оброблення результатів мікробіологічних досліджень застосовано одно- і двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), варіаційну статистику, комп'ютерні програми WHONET 5.1 [168], UTHSCSA ImageTool 2.0 [176] та Microsoft Office Excel 2011.

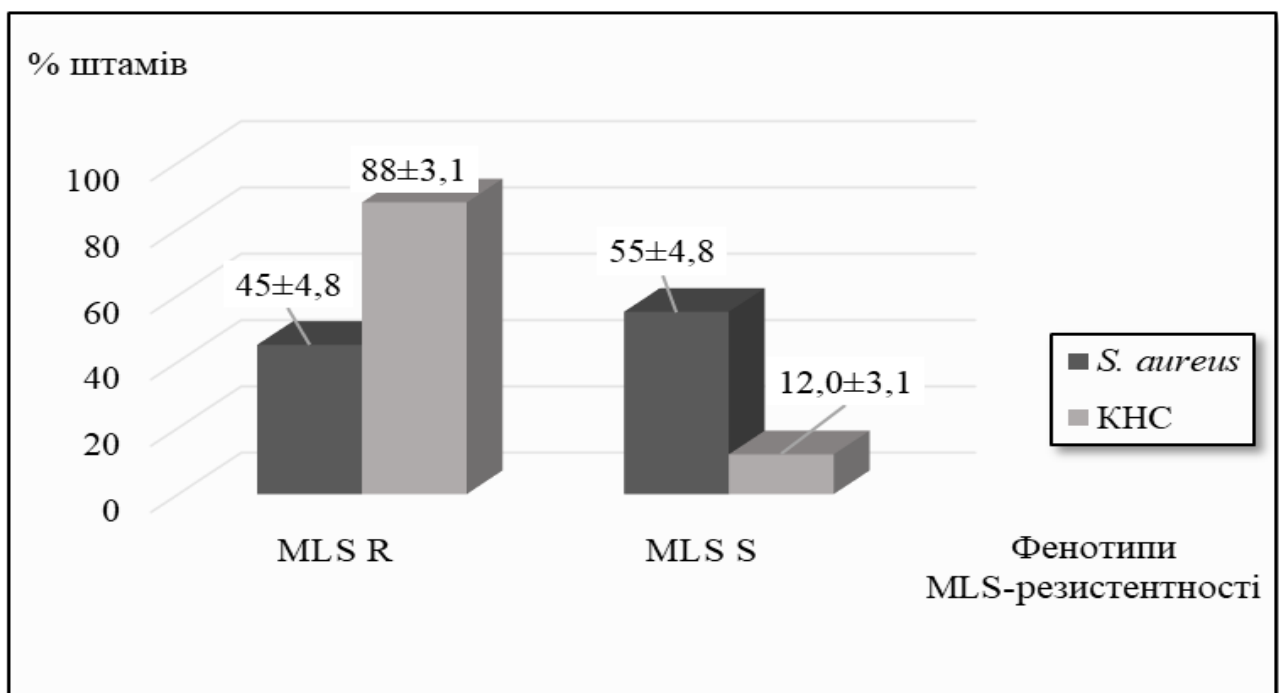


### РОЗДІЛ 3

## ПОШИРЕННЯ MLS-РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ СТАФІЛОКОКІВ ПРИ ПОДЕРМІЯХ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

Встановлення механізмів MLS-резистентності клінічних ізолятів має важливе практичне значення для забезпечення раціональної антибіотикотерапії пацієнтів. Крім того, штами з ідентифікованими механізмами або детермінантами MLS-резистентності є незамінними чутливими інструментами для розробки нових протимікробних засобів та пошуку сполук з властивостями модифікаторів резистентності бактерій для реалізації нового стратегічного напрямку боротьби з інфекціями – комбінованої хіміотерапії [124].

Результати вивчення розподілу штамів *S. aureus* та КНС за чутливістю до антибіотиків MLS-групи представлено на рис. 3.1.

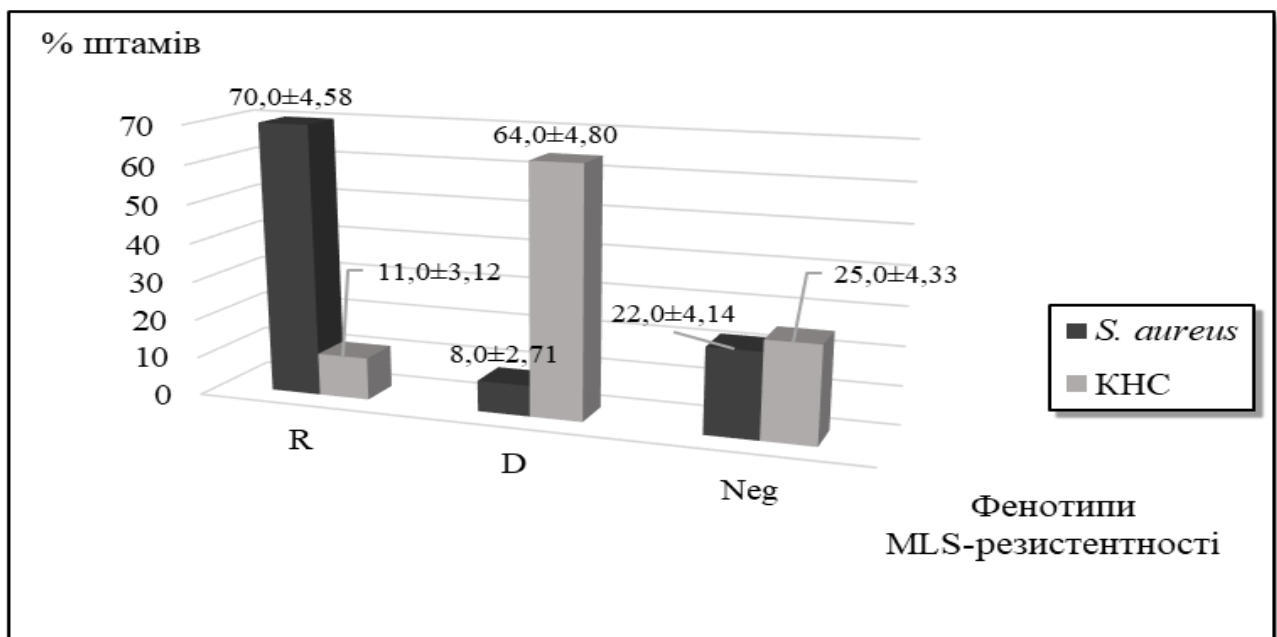


**Рис. 3.1.** Розподіл шкірних ізолятів *S. aureus* і КНС за чутливістю до антибіотиків MLS-групи. Примітка: MLS R – штами резистентні до антибіотиків MLS-групи, MLS S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи,  $p < 0,01$ .

Наведені на рисунку 3.1. гістограми демонструють значне поширення шкірних ізолятів *S. aureus* резистентних до антибіотиків MLS-групи (MLS R) ( $45,0 \pm 4,8$ ) % ( $p < 0,01$ ). Проте більшість штамів *S. aureus* зберігали чутливість до антибіотиків цих груп ( $55,0 \pm 4,8$ ) % ( $p < 0,01$ ).

Серед КНС MLS-резистентність поширена набагато частіше, ніж серед штамів *S. aureus* та становила ( $88,0 \pm 3,1$ ) % ( $p < 0,01$ ). Значно менший відсоток штамів КНС зберіг чутливість антибіотиків MLS-групи (MLS S) ( $12,0 \pm 3,1$ ) % ( $p < 0,05$ ).

На рис. 3.2. наведено дані щодо розподілу шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС за фенотипами MLS-резистентності.



**Рис. 3.2. Розподіл шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС за фенотипами MLS-резистентності,  $p < 0,01$ . Примітка: Neg – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів; D – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів з індукцією на лінкозаміди та 16-членні макроліди; R – штами резистентні до усіх антибіотиків MLS-групи.**

Серед ідентифікованих MLS-резистентних клінічних штамів *S. aureus* переважали штами з конститутивним фенотипом ( $70,0 \pm 4,58$ ) % (фенотип R), з

високим рівнем резистентності до всіх антибіотиків цієї групи, тоді як лише (11,0±3,12) % шкірних ізолятів КНС проявили цей фенотип ( $p < 0,01$ ).

Серед ідентифікованих MLS-резистентних клінічних штамів КНС переважали штами з індукцибельним фенотипом (64,0±4,80) % ( $p < 0,01$ ) (фенотипи D та D<sup>+</sup>), який проявлявся стійкістю до 14-членних макролідів (ЕРИ, КТМ та РКМ) з індукцією резистентності на 16-членні макроліди (СР) та лінкозаміди (ЛН та КЛІ), (8,0±2,71) % шкірних ізолятів *S. aureus* проявили фенотип D та D<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ).

Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0±4,14) % ( $p < 0,01$ ) та КНС (25,0±4,33) % ( $p < 0,01$ ) володіла низьким рівнем MLS-резистентності (фенотип Neg), з стійкістю тільки до 14-членних макролідів без індукції резистентності на 16-членні макроліди та лінкозаміди.

За результатами дослідження з'ясовано, що MLS-резистентні штами *S. aureus* і КНС широко розповсюджені серед збудників піодермій та характеризуються високим рівнем стійкості до цих груп антибіотиків.

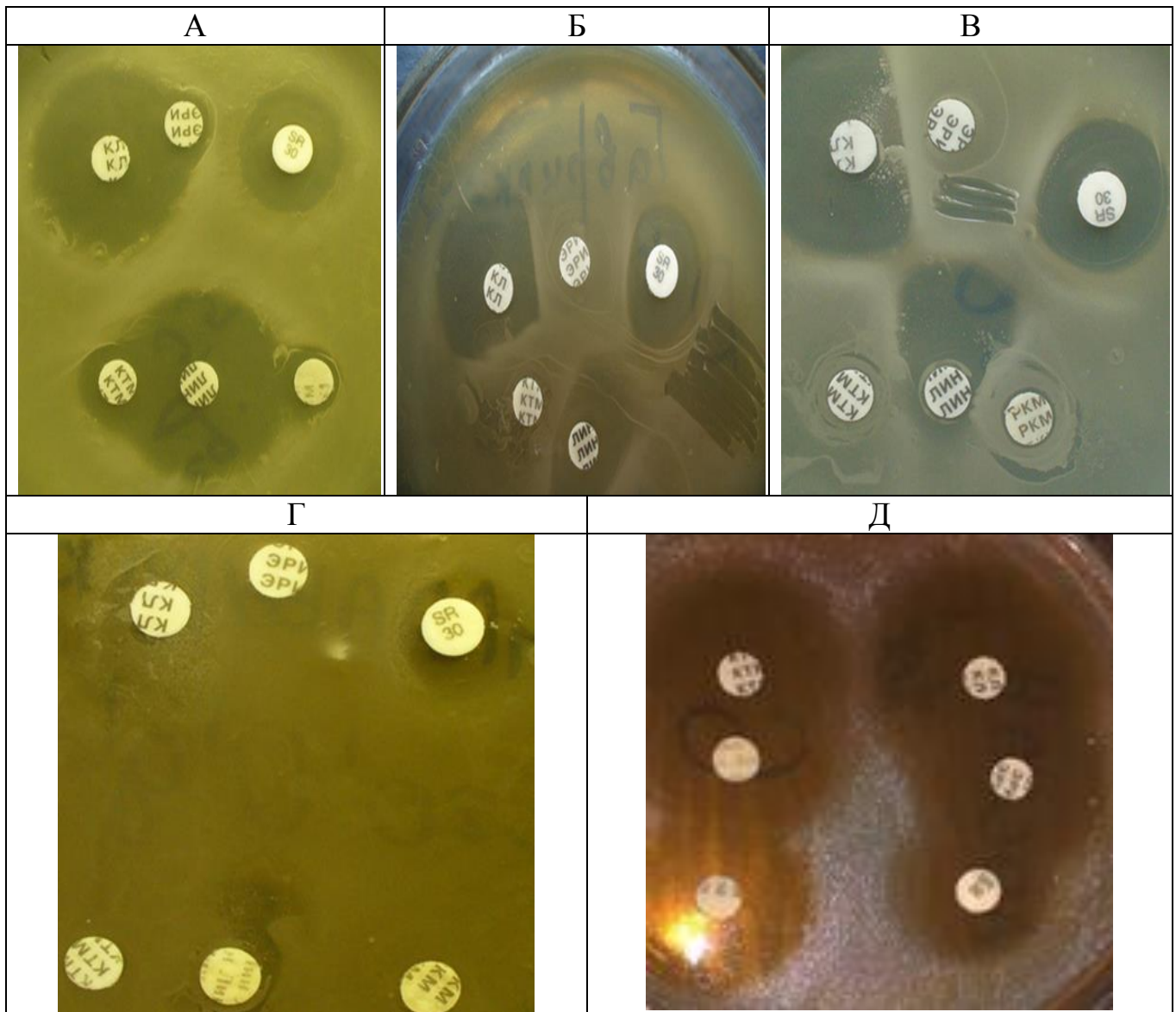
### **3.1. Фенотипова ідентифікація механізмів MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів – основних збудників піодермій**

Нами досліджено антибіотикограми клінічних штамів стафілококів, які проявили виражену (ЗЗР <15 мм), або помірну (ЗЗР <16–18 мм) резистентність до ЕРИ. Встановлено фенотипові прояви різних механізмів MLS-резистентності 101 шкірного ізоляту стафілококів, виділеного від пацієнтів з різними формами піодермій: 51 штама *S. aureus* і 50 штамів КНС. Серед КНС переважали *S. epidermidis*, поодинокі штами належали до видів *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*.

Існують виразні паралелі між генетичними детермінантами MLS-резистентності стафілококів та її фенотиповими проявами. На основі аналізу результатів дво- і тридискових тестів із застосуванням різних комбінацій 14-членних (ЕРИ, КТМ, РКМ) і 16-членних (СР) макролідів та лінкозамідів (ЛН,

КЛП) усі досліджені клінічні штами стафілококів вдалося класифікувати на 5 фенотипів.

На рис. 3.3. зображено антибіограми шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності та штаму *S. epidermidis* чутливого до цієї групи антибіотиків.



**Рис. 3.3. Фенотипи MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів: фенотип Neg (А), фенотип D (Б), фенотип D<sup>+</sup> (В), фенотип R (Г), фенотип S (Д). Примітка: верхній ряд антибіотиків (зліва – направо): кліндаміцин, еритроміцин, спіраміцин. Нижній ряд антибіотиків (зліва – направо): кларитроміцин, лінкоміцин, рокситроміцин.**

Із 101 вивченого нами штаму стафілококів, у 30 встановлено індуцибельні фенотипи резистентності. Усі ізоляти характеризувалися резистентністю до ЕРИ та чутливістю до КЛІ і СР. Але при постановці дво- і тридискових тестів спостерігалася виразна здатність ЕРИ індукувати резистентність до КЛІ і в дещо меншій мірі до СР. Еритроміцинрезистентні ізоляти також проявляли стійкість, або істотно знижену чутливість до напівсинтетичних 14-членних макролідів КТМ і РКМ. В усіх штамах цієї групи встановлено також аналогічну індукцію резистентності КТМ та РКМ на ЛН.

Фенотип D спостерігався у 10 клінічних штамів стафілококів, з виразною деформацією ЗЗР навколо КЛІ з боку ЕРИ та малими розмірами ЗЗР навколо диску з ЕРИ (6–7 мм) після 16-18 годин інкубації.

Фенотип D<sup>+</sup> встановлено для 20 штамів стафілококів, з деформацією ЗЗР навколо КЛІ з боку ЕРИ та одночасною появою невеликої кількості колоній між дисками з антибіотиками через 24 години інкубації, які краще візуалізувалися в прохідному світлі. Для цього фенотипу була властива також абсолютна відсутність ЗЗР навколо диску з ЕРИ. У стафілококів з фенотипом D<sup>+</sup> інші 14-членні макроліди (КТМ, РКМ) також володіли здатністю індукувати резистентність до ЛН. Феномен індукції резистентності до 16-членного макроліда СР у них зберігався.

Фенотип R було виявлено у 21 штаму із 101 дослідженого. Він характеризувався відсутністю ЗЗР навколо всіх дисків з макролідами і лінкозамидами через 16–18 годин інкубації.

Фенотип Neg (MS), спостерігався у 16 штамів стафілококів, виділених від пацієнтів з піодерміями, з малою ЗЗР навколо диску з ЕРИ та інших 14-членних макролідів, чутливістю до КЛІ, СР, ЛН, із діаметрами ЗЗР більше 20-ти мм та відсутністю індукції резистентності. Цей фенотип властивий штамам з класичним конститутивним типом резистентності тільки до 14-членних макролідів.

Останній з вивчених нами фенотипів – S описано у 34 клінічних штамів стафілококів. Він характеризувався доброю чутливістю культур до всіх

макролідів і лінкозамідів з великими значеннями ЗЗР. Штами з цим фенотипом були використані нами для порівняння рівнів протимікробної активності БАР екстрагованих з рослинної сировини щодо MLS-резистентних шкірних ізолятів.

Виконані нами дослідження свідчать, що за тривалого культивування в лабораторних умовах при відсутності антибіотиків в певній концентрації штами стафілококів втрачають високий рівень MLS-резистентності (фенотип D та R). Зберігається стійкість тільки до 14-членних та 15-членних макролідів без індукції резистентності на 16-членні макроліди та лінкозаміди.

Результати дослідження мінімальних діючих концентрацій ЕРИ щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС по фенотипах MLS-резистентності наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Характеристика шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС за фенотиповими ознаками та мінімальними діючими концентраціями ЕРИ**

Мінімальні діючі концентрації ЕРИ (мкг/мл)	Кількість ізолятів та їх фенотипи				
	Neg(n=5)	D(n=2)	D <sup>+</sup> (n=0)	R(n=16)	S(n=28)
<i>S. aureus</i>					
МБсК ЕРИ	32-125	500-4000	-	1000-4000	1-2
МБцК ЕРИ	64-250	1000-8000	-	2000-8000	2-4
КНС					
Мінімальні діючі концентрації ЕРИ (мкг/мл)	Neg(n=11)	D(n=8)	D <sup>+</sup> (n=20)	R(n=5)	S(n=6)
МБсК ЕРИ	32-125	500-4000	500-4000	500-4000	1-2
МБцК ЕРИ	64-250	1000-8000	1000-8000	1000-8000	2-4

**Примітки:** 1. n – абсолютне число штамів;

2. S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи; Neg – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів; D, D<sup>+</sup> – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів з індукцією на лінкозаміди та 16-членні макроліди; R – штами резистентні до усіх антибіотиків MLS-групи.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що для стафілококів з D, D<sup>+</sup> та R фенотипами MLS-резистентності властиві дуже високі значення МБсК та МБцК ЕРИ (500 – 8000 мкг/мл). Штами з фенотипом Neg показали значення МБсК та МБцК ЕРИ в діапазоні 32–250 мкг/мл. Значення МБсК та МБцК ЕРИ для штамів з фенотипом S становили 1–4 мкг/мл.

Слід зауважити, що важливе практичне значення має диференціація між індуктивними фенотипами (D і D<sup>+</sup>) та фенотипом Neg, що дає можливість коректно застосовувати антибіотикотерапію лінкозамидами та 15, 16-членними макролідами в останньому випадку.

Окремі типові ізоляти стафілококів з фенотипово ідентифікованими індуктивними та неіндуктивними механізмами MLS-резистентності, вибрані нами в якості інструментів для первинного скринінгового дослідження прямої протимікробної дії та антибіотикопотенціуючої активності БАР екстрагованих з рослинної сировини.

Для з'ясування природи стійкості досліджуваних штамів стафілококів з неіндуктивним фенотипом MLS-резистентності (фенотип Neg) та штамів з проміжною чутливістю до макролідів нами було використано неспецифічні блокатори помпи MsrA, що відповідає за активне виведення антибіотика – арсенат натрію та 2,4-динітрофенол, які пригнічують синтез АТФ у мікробних клітинах. Функціональна блокада помпи MsrA у еритроміцинрезистентних штамів проявляється чутливістю до арсенату натрію та 2,4-динітрофенолу.

Для проведення дослідження методом двократних серійних розведень в агарі було визначено протимікробні концентрації арсенату натрію (МБсК 1 мкМ/мл, МБцК 2 мкМ/мл) та 2,4-динітрофенолу (МБсК 1 мкМ/мл, МБцК 2 мкМ/мл) для більшості штамів, вибрано їх суббактеріостатичні концентрації (0,5 мкМ/мл).

Здатність арсенату натрію та 2,4-динітрофенолу знижувати МБсК ЕРИ за рахунок блокади ефлюксної помпи MsrA у тест-штамів стафілококів з фенотипом Neg MLS-резистентності та проміжною чутливістю до антибіотиків цієї групи наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Здатність арсенату натрію та 2,4-динітрофенолу блокувати помпу MsrA у тест-штамів стафілококів з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності**

Штам	MsrA	ЕРИ	ЕРИ + арсенат натрію (0,5 мкМ/мл)		ЕРИ + 2,4-динітрофенол (0,5 мкМ/мл)	
		МБсК / МБцК мкг/мл	МБсК / МБцК мкг/мл	Кратність зниження МБсК / МБцК	МБсК / МБцК мкг/мл	Кратність зниження МБсК / МБцК
<i>S. epidermidis</i>	+	32 / 64	<0,125 / 0,125	>256 / 512*	<0,125 / 0,125	>256 / 512*
<i>S. epidermidis</i>	(+) †	1 / 2	<0,03125 / 0,0625	>32 / 32*	<0,03125 / 0,0625	>32 / 32*
<i>S. epidermidis</i>	(+) †	1 / 2	<0,03125 / 0,0625	>32 / 32*	<0,03125 / 0,0625	>32 / 32*
<i>S. aureus</i>	+	16 / 32	0,25 / 0,5	64 / 64*	0,125 / 0,25	128 / 128*
<i>S. epidermidis</i>	+	64 / 125	<0,125 / 0,25	>512 / 500*	0,125 / 0,25	512 / 500
<i>S. epidermidis</i>	+	64 / 125	64 / 125	1 / 1	0,25 / 0,5	256 / 250
<i>S. epidermidis</i>	+	64 / 125	64 / 125	1 / 1	0,25 / 0,5	256 / 250
<i>S. aureus</i>	+	125 / 250	16 / 32	4 / 4*	0,25 / 0,5	500 / 500*
<i>S. epidermidis</i>	(+) †	4 / 8	0,5 / 1	8 / 8*	<0,125 / 0,125	>32 / 64*
<i>S. epidermidis</i>	+	125 / 250	16 / 32	8 / 8*	0,25 / 0,5	500 / 500*

**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$  (у двовибірковому F-тесті для дисперсії);

2. + – наявна ознака;

3. † – низький рівень експресії детермінанти резистентності MsrA



У більшості тест-штамів спостерігалось значне зниження МБсК та МБцК ЕРИ. Середні значення кратності зниження МБсК та МБцК ЕРИ в присутності арсенату натрію становили 92 і 117 та 2,4-динітрофенолу 250 і 277 відповідно ( $p < 0,05$  у двовибірковому F-тесті для дисперсії). Зауважмо, що у штамів стафілококів з індуктивним фенотипом спостерігалось незначне зниження МБсК та МБцК ЕРИ (2–8-кратне) в присутності арсенату натрію та 2,4-динітрофенолу. Отже, результати проведеного нами дослідження вказують на ефлюксу природу резистентності до 14-членних макролідів тест-штамів стафілококів з фенотипом Neg.

Таким чином, за допомогою штамів стафілококів з фенотипом Neg ми одержали можливість здійснити скринінгове тестування екстрактів лікарських рослин флори України на здатність відновлювати їх чутливість до ЕРИ за рахунок блокування ефлюксної помпи MsrA, за допомогою штамів з індукцибельним фенотипом на здатність впливати на резистентність високого рівня.

### **3.2. Чутливість MLS-резистентних штамів стафілококів до поверхнево-активних антисептиків**

Антисептичні препарати часто використовуються в терапевтичних схемах при лікуванні піодермій, тому нами були використані поверхнево-активні антисептики декасан та горостен (входить 1 % розчин цитралю спиртового) – сполуками декаметоксину, хлоргексидину біглюконат ((1,6-ди-(пара-хлорфеніл-гуанідо)-гексану) (катіонна поверхнево-активна речовина) та мірамістин (катіонна поверхнево-активна речовина) з метою порівняння їх протимікробних властивостей та досліджуваних рослинних екстрактів відносно штамів *S. aureus* і КНС з різним рівнем MLS-резистентності [191].

З метою оцінювання рівня чутливості шкірних ізолятів *S. epidermidis* та *S. aureus* з різними фенотипами MLS-резистентності нами досліджено протимікробні властивості горостену (декаметоксин – 0,25 мг/мл, 1 % розчин

цитралю спиртового), хлоргексидину біглюконату (0,5 мг/мл), мірамістину (0,1 мг/мл) та декасану (0,2 мг/мл).

Результати дослідження протимікробної дії досліджуваних препаратів мікрометодом дифузії в агар на 3 штаммах стафілококів з ефлюксем (фенотип Neg), індукцибельним (фенотип D) механізмами MLS-резистентності та чутливому до антибіотиків MLS-групи (фенотип S) наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Протимікробна активність досліджуваних антисептиків відносно репрезентативних штамів стафілококів з індукцибельним та ефлюксем типом MLS-резистентності**

Назва антисептика		<i>S. aureus</i> Neg-фенотип	<i>S. epidermidis</i> D-фенотип	<i>S. aureus</i> S-фенотип
		ЗЗР (мм)		
1.	Горостен	11,65±0,45*	10,71±0,15*	14,53±1,2*
2.	Хлоргексидин	15,79±0,32*	14,16±0,21*	13,71±0,95*
3.	Мірамістин	6,32±0,45	5,62±0,26	7,55±0,13
4.	Декасан	13,75±0,21*	13,53±0,41*	13,25±1,22*
5.	90% етанол (контроль)	7,3±0,57	7,7±0,21	7,61±0,76

**Примітка:** \*  $p < 0,01$  при порівнянні з контролем.

Найбільш виражену протимікробну дію відносно репрезентативних тест-штамів з фенотипами D, Neg та S MLS-резистентності проявив хлоргексидин. Дещо меншу активність проявили горостен та декасан. Штам *S. aureus* з фенотипом S виявився чутливим до цих антисептиків в однаковій мірі. Разом з тим, під впливом мірамістину спостерігалось пригнічення росту тест-штамів менше, ніж контролем (90 % етанолом).

Методом двократних серійних розведень в агарі встановлено МБЦК і МБсК досліджуваних антисептиків (в перерахунку на вміст діючої речовини в 1 мл в різних розведеннях).

Значення МБЦК і МБсК досліджуваних антисептиків щодо еталонних тест-штамів стафілококів представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

## Ефективні діючі концентрації антисептиків відносно стафілококів з різним рівнем MLS-резистентності

Вид стафілококів, їх фенотип та кількість штамів		Досліджені препарати, їх розведення та концентрації діючої речовини							
		Горостен				Хлоргексидину біглюконат			
		1:10 (25*)	1:20 (12,5*)	1:40(6,25*)	1:80(3,125*)	1:10 (50*)	1:20 (25*)	1:40 (12,5*)	1:80 (6,25*)
<i>S. aureus</i>	11	9/ (81,8±7,72)**	9/ (81,8±7,72)**	9/ (81,8±7,72)**	6/ (54,5±9,96)**	11/100	11/100	11/100	11/100
<i>S. epiderm.</i>	14	11/78,5±8,22	11/78,5±8,22	9/64,2±9,59	6/42,8±9,90	14/100	14/100	14/100	14/100
<i>S. aureus</i>									
R	4	4	4	4	2	4	4	4	4
D	3	3	3	3	2	3	3	3	3
Neg	3	1	1	1	1	3	3	3	3
S	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>S. epidermidis</i>									
R	3	2	2	2	2	3	3	3	3
D	4	3	3	3	2	4	4	4	4
Neg	4	3	3	2	1	4	4	4	4
S	3	3	3	2	1	3	3	3	3

**Примітки:** 1. \* – концентрація діючої речовини (мкг/мл);

2. / – у чисельнику кількість штамів, у знаменнику відсоток штамів, ріст яких повністю пригнічується;

3. R, D, Neg – штами резистентні до антибіотиків MLS групи, S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи;

4. \*\* – р <0,01.

продовження таблиці 3.4

Вид стафілококів, їх фенотип та кількість штамів		Досліджені препарати, їх розведення та концентрації діючої речовини							
		Мірамістин				Декасан			
		1:10 (10 <sup>*</sup> )	1:20 (5 <sup>*</sup> )	1:40 (2,5 <sup>*</sup> )	1:80 (1,25 <sup>*</sup> )	1:10 (20 <sup>*</sup> )	1:20(10 <sup>*</sup> )	1:40(5 <sup>*</sup> )	1:80(2,5 <sup>*</sup> )
<i>S. aureus</i>	11	0	0	0	0	11/100	10/(90,9±5,7)**	9/(81,8±7,7)**	1/(9,1±5,7)**
<i>S. epiderm.</i>	14	0	0	0	0	14/100	14/100	7/50,0±10,0**	0
<i>S. aureus</i>									
R	4	0	0	0	0	4	4	4	0
D	3	0	0	0	0	3	3	3	0
Neg	3	0	0	0	0	3	2	1	1
S	1	0	0	0	0	1	1	1	0
<i>S. epidermidis</i>									
R	3	0	0	0	0	3	3	2	0
D	4	0	0	0	0	4	4	2	0
Neg	4	0	0	0	0	4	4	1	0
S	3	0	0	0	0	3	3	3	0

**Примітки:** 1. \* – концентрація діючої речовини (мкг/мл);

2. / – у чисельнику кількість штамів, у знаменнику відсоток штамів, ріст яких повністю пригнічується;

3. R, D, Neg – штами резистентні до антибіотиків MLS групи, S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи;

4. \*\* –  $p < 0,01$ .

Результати проведеного дослідження показують, що усі штами стафілококів, незалежно від фенотипу MLS-резистентності, характеризувалися високою чутливістю до хлоргексидину біглюконату (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл). Горостен у такій самій концентрації пригнітив ріст ( $81,8 \pm 7,7$ ) % штамів *S. aureus* та ( $64,2 \pm 9,5$ ) % штамів *S. epidermidis* ( $p < 0,001$ ). Епідермальні стафілококи виявилися менш чутливими до цього антисептика. Декасан пригнітив ріст усіх штамів стафілококів у діапазоні концентрацій 10–20 мкг/мл. Мірамістин у досліджуваних концентраціях протимікробної активності не проявив.

Одержані в ході виконаного дослідження результати свідчать про приблизно однакову активність досліджуваних антисептиків щодо штамів стафілококів чутливих до антибіотиків MLS-групи та резистентних.

### **Висновки до розділу 3:**

1. MLS-резистентні шкірні ізоляти КНС (88,0 %), виділені від пацієнтів з різними формами піодермій, переважають над штамми чутливими до антибіотиків MLS-групи. Чутливість до антибіотиків MLS-групи проявляють 55,0 % шкірних штамів *S. aureus*.

2. Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів *S. aureus* переважають штами з конститутивним фенотипом (70,0 %). Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів КНС переважають штами з індукцйбельним фенотипом (64,0 %). Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0 %) та КНС (25,0 %) проявляє низький рівень MLS-резистентності.

3. Арсенат натрію та 2,4-динітрофенол у суббактеріостатичних концентраціях знижують МБсК та МБцК ЕРІ у 99 і 123 та 250 і 277 разів відповідно ( $p < 0,05$  у двовибірковому F-тесті для дисперсії).

4. Усі штами стафілококів, незалежно від фенотипу MLS-резистентності, характеризуються високою чутливістю до хлоргексидину (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл відносно 100 % штамів), горостену (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл відносно 81,8 % штамів *S. aureus* та 64,2 % штамів *S. epidermidis*) та декасану (МБцК 10–20 мкг/мл щодо

100 % штамів). Мірамістин у досліджуваних концентраціях протимікробної активності відносно тест-штамів не проявляє. Механізми набутої MLS-резистентності не впливають на рівень чутливості стафілококів до поверхнево-активних антисептиків.

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях [197, 212].

## РОЗДІЛ 4

### ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ФЛОРИ УКРАЇНИ ВІДНОСНО ШКІРНИХ ІЗОЛЯТІВ СТАФІЛОКОКІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ MLS-РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Лікарські рослини, які широко розповсюджені у флорі України і мають достатню сировинну базу, можуть бути перспективним джерелом для створення на їх основі препаратів з протимікробними властивостями відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій [13, 19]. Визначення спектру і ступеня протимікробної дії БАР рослинного походження щодо основних збудників інфекційних захворювань шкіри є дуже важливим для розробки на їх основі ефективних лікарських засобів протимікробної направленості.

#### **4.1. Скринінг рослинних екстрактів на пряму протимікробну активність відносно шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності**

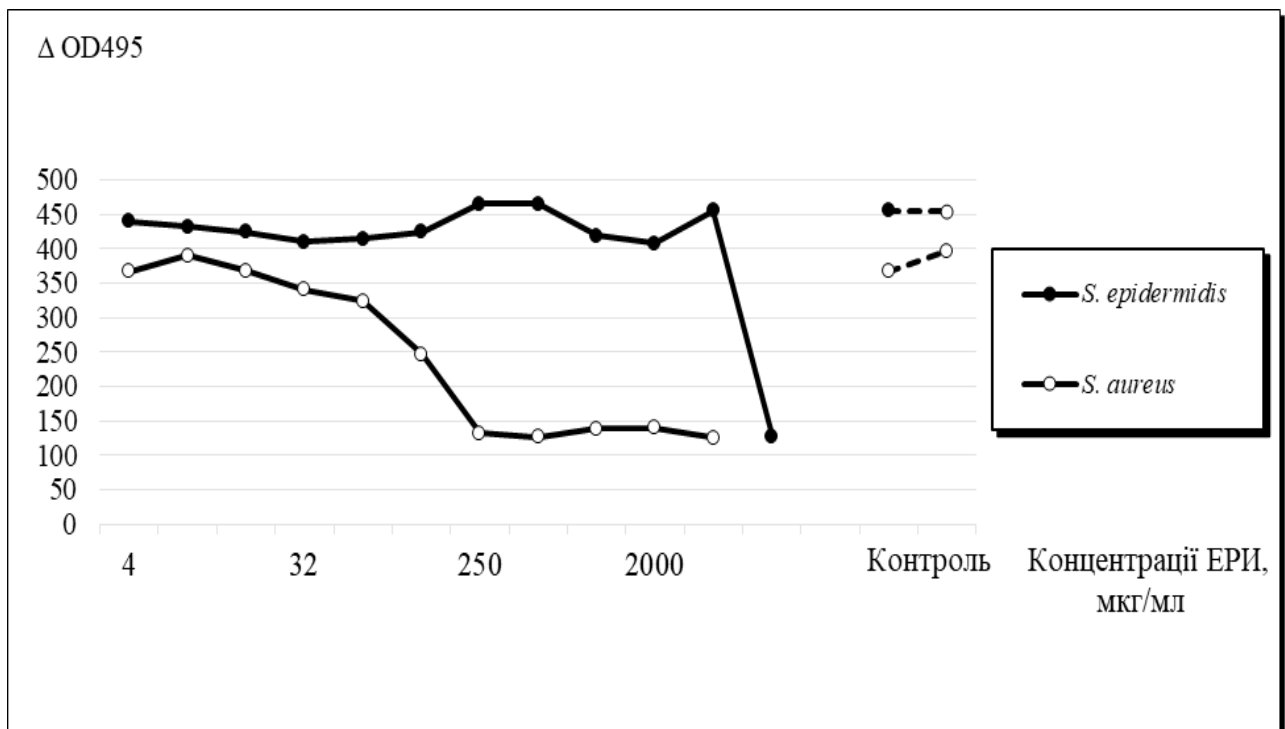
Нами проведено первинний мікробіологічний скринінг 241 екстракту різних органів (надземної частини, листків, суцвіть, плодів, коренів і кореневищ) 183 лікарських та пряно-ароматичних рослин та 10 офіційних фітопрепаратів на протимікробну активність мікрометодом дифузії в агар. Цей метод дозволив віддиференціювати високоактивні препарати від препаратів з низькою та сумнівною активністю, а також відібрати для подальшого вивчення рослинні екстракти, що проявили виражену протимікробну дію.

Результати скринінгового дослідження протимікробної активності рослинних екстрактів на 40 %, 70 % та 90 % водному етанолі та синергічної взаємодії з суббактеріостатичними концентраціями ЕРІ відносно двох шкірних ізолятів стафілококів з ефлюксним та індукційним механізмом MLS-резистентності в повному об'ємі представлено в Додатку А.

Враховуючи результати контрольних дослідів, для виключення впливу екстрагента (90 % водного етанолу) на ріст тест-культур значення діаметрів ЗЗР менше 7,0 мм не приймали до уваги.

Для тестування використано 2 шкірні ізоляти MLS-резистентних стафілококів: *S. epidermidis* з індуцибельним фенотипом резистентності D (стійкий до ЕРИ – МБсК 4000 мкг/мл з індукцією резистентності на КЛІ) та *S. aureus* з фенотипом Neg (помірно резистентний до ЕРИ МБсК 125 мкг/мл без індукції на КЛІ).

Визначення МБсК ЕРИ для тест-штамів використаних в первинному мікробіологічному скринінгу проведено мікрометодом серійних розведень у МПБ та наведено на рис. 4.1.



**Рис. 4.1.** Криві росту еталонних тест-штамів *S. epidermidis* та *S. aureus* використаних у первинному мікробіологічному скринінгу в присутності зростаючих концентрацій ЕРИ. Примітка: Контроль – приріст оптичної густини середовища (OD<sub>495</sub>) під впливом росту культур стафілококів без ЕРИ (OD 454 та 397 відповідно).



Слід відзначити, що серед 10 досліджених офіційних фітопрепаратів протимікробну активність відносно обох тест-штамів стафілококів проявили настоянка листків м'яти перцевої (*Mentha piperita*) (ЗЗР (8,00±0,99) та (8,8±1,6) відповідно), прополіс ((11,35±0,74) та (11,63±0,66)) та препарат «Альтан» (*Altanum*) ((10,05±0,57) та (10,08±0,38)) (Борщагівський ХФЗ, м. Київ, Україна), що містить комплекс елаготанінів із плодів вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) та вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench.). Настоянка плодів софори японської була активною відносно штаму *S. epidermidis* з індуктивним фенотипом (9,92±0,82). Настоянки суцвіть нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.), плодів перцю стручкового (*Capsicum annum* L.), суцвіть арніки гірської (*Arnica Montana* L.), листків шавлії лікарської (*Salvia officinalis* L.) та препарати «Умкалор» і «Хлорофіліпт» протистафілококової активності не проявили.

Аналіз одержаних результатів показав, що штам *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності виявився більш чутливим до БАР рослинних екстрактів. Протимікробну активність (ЗЗР ≥ 10мм) щодо цього штаму проявили 50 екстрактів (20,74±2,61) % (p < 0,05), тоді як шкірний ізолят *S. aureus* з ефлюксним механізмом MLS-резистентності виявився чутливим лише до 37 рослинних екстрактів (15,35±7,8) % (p < 0,01).

Протимікробну активність щодо обох тест-штамів стафілококів проявили екстракти бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.) та тополі чорної (*Populus nigra* L.), кореневищ гірчака зміїного (*Polygonum bistorta* L.), родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) та рудбекії роздільнолистої (*Rudbeckia laciniata* L.), плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), перікарпу плодів граната звичайного (*Punica granatum* L.), слані евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.), надземної частини буркуна білого (*Melilotus albus* Medik), ялівцю козачого (*Juniperus sabina* L.), герані болотної (*Geranium palustre* L.), герані лугової (*Geranium pratense* L.), листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), софори японської (*Sophora japonica* L.) та лавра благородного (*Laurus nobilis* L.).

Високоактивними ( $\text{ЗЗР} \geq 15$  мм) щодо штаму *S. epidermidis* з індуцибельним фенотипом MLS-резистентності виявились екстракти трави матки борової (*Orthilia secunda* L. House), надземної частини чорниці (*Vaccinium myrtillus* L.), кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), кори коричника китайського (*Cinnamomum aromaticum* Nees / *Cinnamomum cassia* Blume), перікарпу плодів граната звичайного (*Punica granatum* L.), а також кореневищ гірчака зміїного (*Polygonum bistorta* L.), надземної частини перстача повзучого (*Potentilla repens* L.), листків чаю китайського (*Thea sinensis* L.), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.).

Екстракт листків бузини трав'янистої (*Sambucus ebulus* L.), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) та надземної частини ранника вузлуватого, (*Scrophularia nodosa* L.) виразно пригнітили шкірний ізолят *S. aureus* з неіндуктивним фенотипом MLS-резистентності.

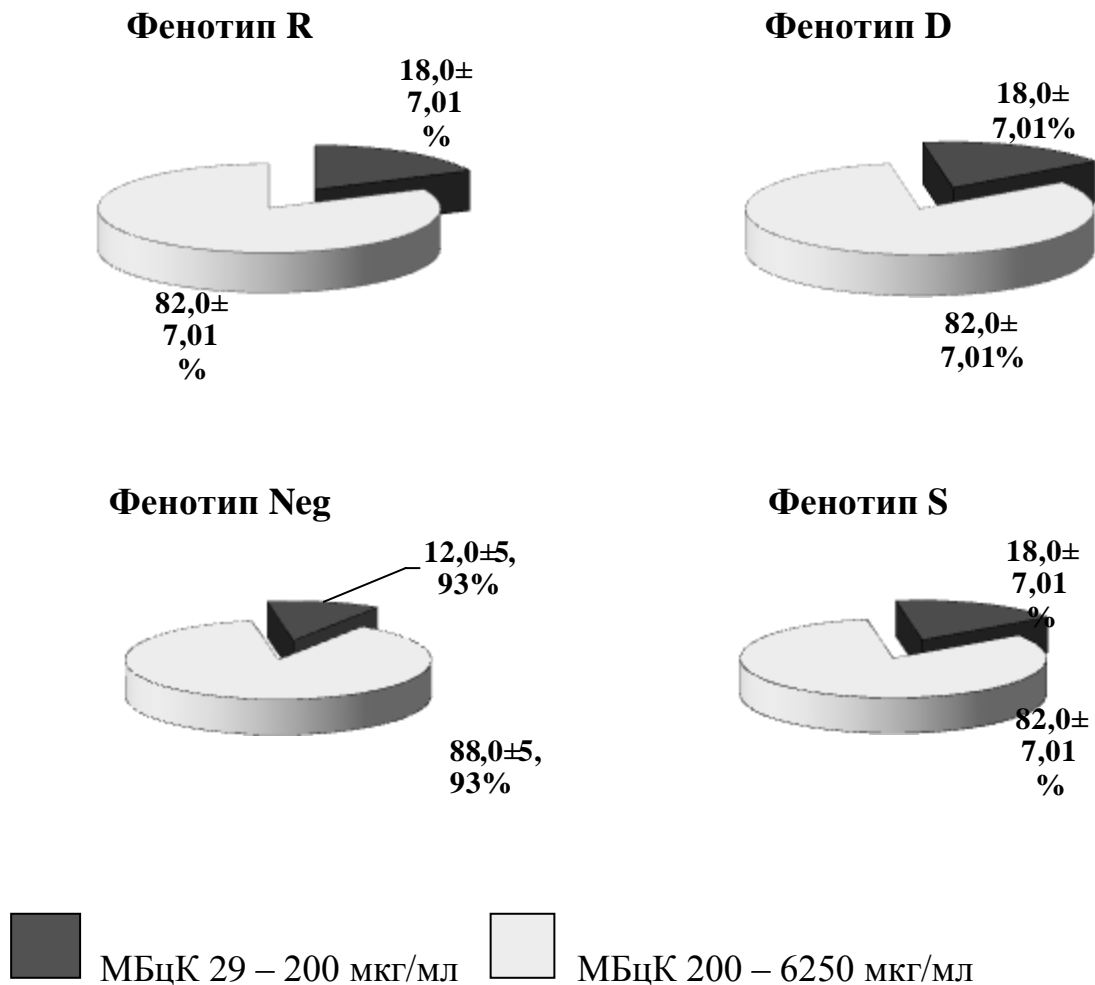
#### **4.2. Вивчення протимікробних концентрацій рослинних екстрактів та їх компонентів щодо шкірних ізолятів стафілоkokів з різними механізмами MLS-резистентності**

Рослинні екстракти, що проявили протистафілококову активність та синергічну взаємодію з ЕРІ відносно двох MLS-резистентних штамів стафілоkokів при проведенні первинного мікробіологічного скринінгу, протестовані методами серійних розведень в агарі та МПБ для встановлення їх ефективних протимікробних концентрацій.

Для скринінгового дослідження нами використано неочищені сумарні екстракти лікарських рослин на 40 %, 70 % та 90 % етанолі, тому очікуваною є їх значно вища протимікробна активність відносно MLS-резистентних стафілоkokів при оптимізації процесу екстрагування і наступної очистки.

Для порівняння протимікробної активності досліджуваних екстрактів щодо MLS-резистентних штамів та чутливих до антибіотиків MLS-групи нами використано шкірні ізоляти з фенотипом S.

На рис. 4.2. зображено розподіл протимікробної активності рослинних екстрактів щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС стафілококів за фенотипами MLS-резистентності.



**Рис. 4.2.** Розподіл протимікробної активності екстрактів лікарських рослин щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС стафілококів за фенотипами MLS-резистентності;  $p < 0,01$ .

Встановлено, що чіткої залежності між протимікробною активністю досліджуваних екстрактів та фенотипом MLS-резистентності у тест-штамів стафілококів немає. Екстракти досліджуваних лікарських рослин виявилися однаково активними щодо штамів стафілококів резистентних та чутливих до антибіотиків MLS групи. Лише (18,0±0,01) % клінічних штамів з фенотипом S проявили чутливість до БАР досліджуваних екстрактів.

Розведення екстрактів, які були використані на другому етапі дослідження і проявили бактерицидну активність щодо 90 % тест-штамів стафілококів, наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Протимікробні концентрації (МБцК<sub>90</sub>) екстрактів рослин  
щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами  
MLS-резистентності**

№ п/п	Назви рослин	Частини рослин	Розведення екстрактів щодо MLS фенотипу			
			S	Neg	D	R
1	2	3	4	5	6	7
1.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	бруньки	1:10	1:40	1:80	1:20
2.	Біота східна <i>Biota orientalis</i> L.	плоди	1:20	1:10	1:10	1:20
3.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L. Moench.	плоди	1:40	1:80	1:40	1:40
4.	Герань болотна <i>Geranium palustre</i> L.	надземна частина	1:20	1:10	1:10	1:10
5.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	кореневища	1:80	1:80	1:20	1:10
6.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	надземна частина	1:320	1:640	1:640	1:640
7.	Калина звичайна <i>Viburnum opulus</i> L.	сік плодів	1:80	1:80	1:80	1:40
8.	Евернія злушена <i>Evernia furfuracea</i> (L.) Mann.	слань	1:40	1:20	1:20	1:160
9.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	листки	1:40	1:20	1:20	1:20
10.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	кореневища	1:20	1:10	1:20	1:20
11.	Рудбекія роздільнолиста <i>Rudbeckia laciniata</i> L.	кореневища	1:20	1:20	1:20	1:40
12.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygria</i> Scop. ( <i>Rhus cotinus</i> R.)	листки	1:320	1:160	1:80	1:40

продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
13.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	листки	1:10	1:10	1:10	1:10
14.	Тополя чорна <i>Populus nigra</i> L.	бруньки	1:20	1:40	1:40	1:40
15.	Тамарикс галузистий <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb.	листки	1:10	1:10	1:10	1:10
16.	Ялівець козачий <i>Juniperus sabina</i> L.	надземна частина	1:10	1:20	1:20	1:20

**Примітка:** S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи; Neg – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів; D – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів з індукцією на лінкозаміди та 16-членні макроліди; R – штами резистентні до усіх антибіотиків MLS-групи.

Як видно з даних представлених в табл. 4.1, особливу увагу слід звернути на екстракт надземної частини герані лугової (*Geranium pratense* L.), який забезпечував бактерицидний ефект відносно чутливих до макролідів штамів стафілококів у розведенні 1:320, а щодо MLS-резистентних штамів (незалежно від фенотипу MLS-резистентності) – у розведенні 1:640. Бактеріостатичний ефект цього екстракту проявлявся у розведеннях 1:640–1:1280.

Заслуговує уваги екстракт листків скумпії звичайної, БАР якого проявили бактерицидний ефект у розведеннях 1:160 та 1:320 щодо штамів чутливих до антибіотиків MLS-групи та з низьким рівнем стійкості.

Протимікробна активність екстракту плодів вільхи сірої проявлялася у розведеннях у двічі більших, ніж екстракту бруньок берези бородавчастої. Різниця в протимікробній активності між цими екстрактами стає ще більш істотною, коли прийняти до уваги вміст у них нелетких екстрагованих речовин.

Середні арифметичні значення МБСК рослинних екстрактів, вибраних в процесі первинного скринінгу, щодо 25 шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС з різними фенотипами MLS-резистентності наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Середні арифметичні значення ефективно діючих концентрацій  
(мкг/мл) екстрактів лікарських рослин щодо шкірних ізолятів  
*S. aureus* та КНС з різними фенотипами MLS-резистентності**

№ п/ п	Назви рослин	Розведення екстрактів щодо MLS фенотипу			
		S	Neg	D	R
		(n=5)*	(n=3)	(n=9)	(n=8)
1	2	3	4	5	6
1.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L. (бруньки)	2437,5± 1140,52	2390,6± 832,42	1222,6± 436,35	1828,1± 192,56
2.	Біота східна <i>Biota orientalis</i> L. (плоди)	500,0± 300,0	294,4± 78,37	356,2± 222,71	208,2± 111,43
3.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L. Moench. (плоди)	422,5± 73,45	230,2± 94,79	398,4± 278,03	232,1± 44,95
4.	Герань болотна <i>Geranium palustre</i> L. (надземна частина)	270,0± 76,30	202,2± 64,70	194,1± 104,87	154,6± 28,12
5.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L. (кореневища)	260,3± 125,87	325,0± 162,50	573,3± 267,63	2041,4± 395,13
6.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L. (надземна частина)	65,6± 34,54	79,6± 23,06	78,7± 21,52	53,1± 14,86
7.	Калина звичайна <i>Viburnum opulus</i> L. (сік плодів)	145,7± 12,46	154,9± 12,14	139,9± 19,95	194,7± 17,13
8.	Евернія злуцена <i>Evernia furfuracea</i> (L.) Mann. (слань)	93,7± 25,15	93,7± 19,26	123,7± 26,25	15,6± 3,12
9.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng. (листки)	215,6± 71,87	638,8± 104,73	521,1± 108,45	455,2± 78,00
10.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L. (кореневища)	750± 450,00	1166,6± 257,12	862,5± 236,74	650± 120,41
11.	Рудбекія роздільнолиста <i>Rudbeckia laciniata</i> L. (кореневища)	385± 67,36	261,2± 38,07	254,4± 86,69	183,3± 45,83

продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
12.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygria</i> Scop. (листки)	28,1± 13,78	225,0	225,0	225,0
13.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb. (листки)	450,0	525,0± 75,00	534,4± 84,37	525,0± 75,00
14.	Тополя чорна <i>Populus nigra</i> L. (бруньки)	1425,0± 387,84	1187,5± 318,64	1662,5± 137,12	1781,2± 450,23
15.	Тамарикс галузистий <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb. (листки)	1275,0± 425,00	1369,2± 170,26	1381,2± 230,62	1345,8± 230,62
16.	Ялівець козачий <i>Juniperus sabina</i> L. (надземна частина)	440,0± 61,23	325± 38,18	400,0± 61,23	250,0

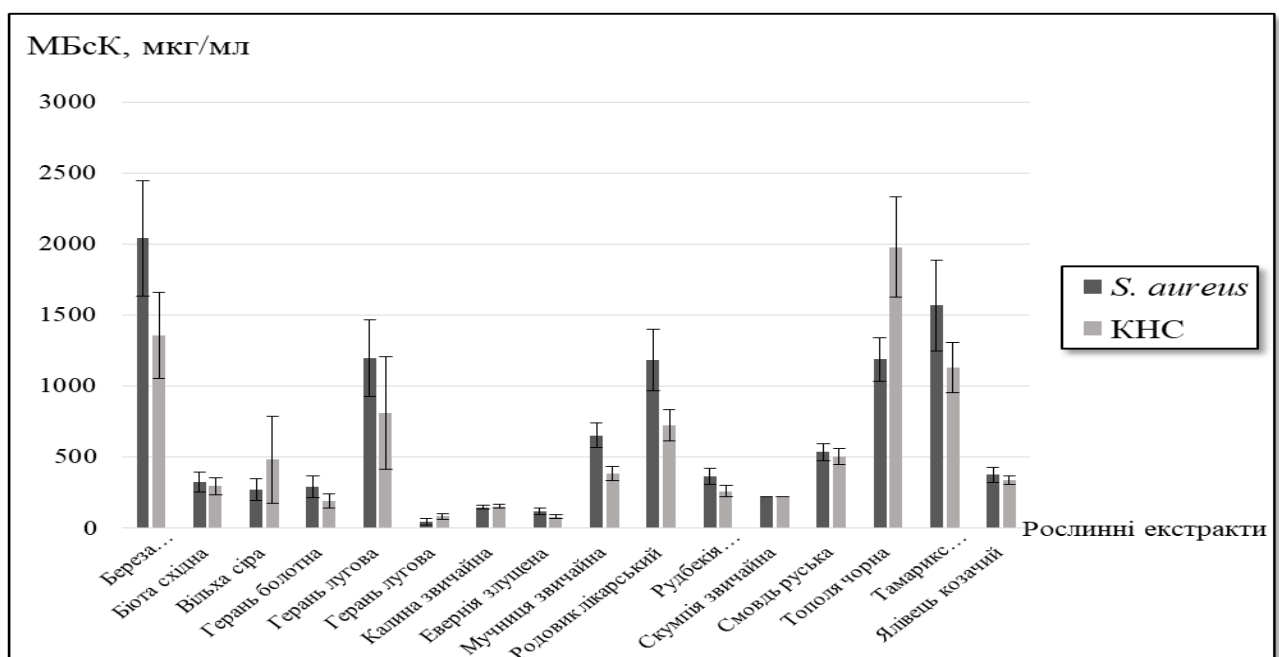
**Примітка:** S – штами чутливі до антибіотиків MLS-групи; Neg – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів; D – штами резистентні до 14, 15-членних макролідів з індукцією на лінкозаміди та 16-членні макроліди; R – штами резистентні до усіх антибіотиків MLS-групи; n – кількість штамів.

Високу протимікробну активність (МБсК  $\leq 200$  мкг/мл) відносно усіх штамів MLS-резистентних стафілококів проявили екстракти надземної частини герані лугової (*Geranium pratense* L.), герані болотної (*Geranium palustre* L.), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) та слані евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.).

Активнішими відносно усіх різновидів MLS-резистентних стафілококів, порівняно з MLS-чутливими, виявилися також екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), біоти східної (*Biota orientalis* L.) та кореневищ рудбекії роздільнолистої (*Rudbeckia laciniata* L.). Тоді як, екстракти листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop.) та мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) проявили виражену протимікробну активність щодо штамів чутливих до антибіотиків MLS-групи. Цікаво, що більшість екстрактів, які володіли здатністю потенціювати протимікробну дію ЕРІ, а саме екстракт

бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) та родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.) та мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) показали низьку пряму протимікробну активність відносно MLS-резистентних штамів стафілококів.

На рис. 4.3. представлено рівні протимікробної активності (середні арифметичні значення МБсК) рослинних екстрактів щодо шкірних ізолятів КНС та *S. aureus* з різними фенотипами MLS-резистентності.



**Рис. 4.3. Рівні протимікробної активності (середні арифметичні значення МБсК) рослинних екстрактів щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та КНС з різними фенотипами MLS-резистентності.**

Клінічні штами *S. aureus* виявилися більш стійкими до екстрагованих з рослинної сировини комплексів БАР в порівнянні з штамми КНС. Протимікробна активність більшості екстрактів лікарських рослин відносно шкірних ізолятів *S. aureus* проявлялася при вищих концентраціях.

Більш точно про рівень протимікробно активності екстрагованих з рослинної сировини комплексів БАР можна судити, приймаючи до уваги масу



сухого залишку, одержаного після випаровування 1,000 мл екстрактів при кімнатній температурі.

#### 4.3. Вивчення впливу БАР рослинного походження на адгезивні властивості MLS-резистентних стафілококів

Ступінь адгезивних властивостей тест-штамів мікроорганізмів вивчено щодо фенотипу MLS-резистентності. Вплив активних компонентів рослинних екстрактів на адгезію мікроорганізмів до еритроцитів досліджували в бактеріостатичних (розведення 1:5) та суббактеріостатичних концентраціях (розведення 1:50).

Адгезивні властивості штамів *S. epidermidis* з різними фенотипами MLS-резистентності представлено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

#### Адгезивні властивості штамів *S. epidermidis* з різними фенотипами MLS-резистентності

№ п/п	Штам	Фенотип	Індекс адгезивності мікроорганізмів щодо еритроцитів людини	
			0,9 % NaCl*	90 % етанол*
1.	<i>S. epidermidis</i>	D	2,78±0,03	2,86±0,02
2.	<i>S. epidermidis</i>	Neg	2,54±0,06	2,61±0,04

Примітка: \* –  $p < 0,01$ .

За індексом адгезивності щодо еритроцитів людини MLS-резистентні шкірні ізоляти стафілококів виявились середньоадгезивними. Обидва штами стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності в однаковій мірі проявили адгезивність.

Зауважимо, що 90 % етанол на адгезивні властивості тест-штамів в порівнянні з першим контролем (0,9 % NaCl) не впливав.

Протиадгезивні властивості екстрактів лікарських рослин та препарату «Альтан» за ІАМ щодо штаму *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності представлено в табл.4.4.

Таблиця 4.4

**Протиадгезивні властивості екстрактів лікарських рослин та препарату «Альтан» за ІАМ відносно штаму *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності.**

№ п/п	Назва рослини	Частини рослин	Досліджені розведення	
			1:5	1:50
1.	Альтан <i>Altanum</i>		1,27±0,05**	1,48±0,07**
2.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	бруньки	1,32±0,03**	1,40±0,02**
3.	Біота східна <i>Biota orientalis</i> L.	плоди	1,27±0,06**	1,27±0,09**
4.	Брусниця <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.	надземна частина	1,34±0,04*	1,61±0,03*
5.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L. Moench.	плоди	1,32±0,07*	1,32±0,07*
6.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	кореневища	1,50±0,09*	1,25±0,07*
7.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	листки	1,31±0,04*	1,64±0,05*
8.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	кореневища	1,46±0,08*	1,61±0,08*
9.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygria</i> Scop. ( <i>Rhus cotinus</i> R.)	листки	1,42±0,05*	1,35±0,05*
10.	Тамарикс галузистий <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb.	листки	1,38±0,07*	1,58±0,07*

**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в порівнянні з контролем.

Аналіз отриманих даних свідчить, що всі досліджувані рослинні екстракти та «Альтан» інгібували адгезивну здатність тест-штаму *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності в обох розведеннях.

Протиадгезивні властивості екстрактів лікарських рослин та препарату

«Альтан» за ІАМ щодо штаму *S. epidermidis* з індукцйбельним механізмом MLS-резистентності представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Протиадгезивні властивості екстрактів лікарських рослин та препарату «Альтан» за індексом адгезивності мікроорганізмів щодо штаму *S. epidermidis* з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності.**

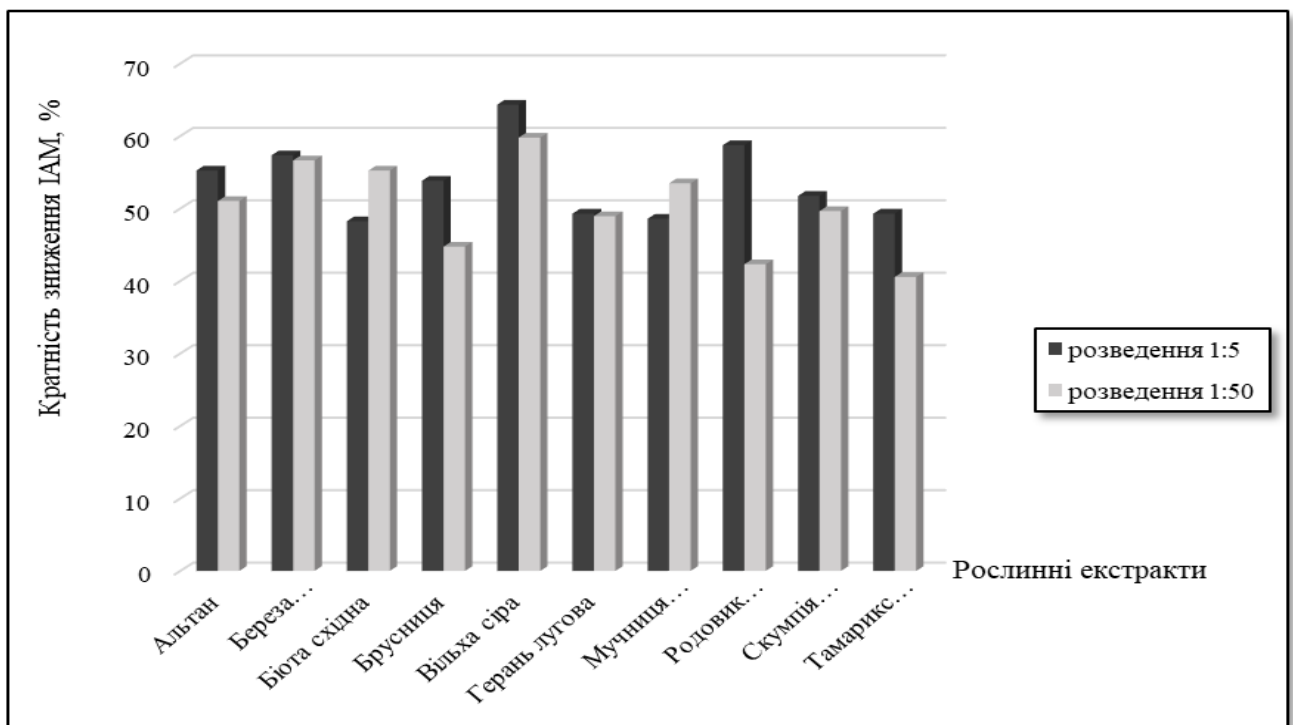
№ п/п	Назва рослини	Частини рослин	Досліджені розведення	
			1:5	1:50
1.	Альтан <i>Altanum</i>		1,28±0,03**	1,40±0,09**
2.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	бруньки	1,22±0,02**	1,24±0,06**
3.	Біота східна <i>Biota orientalis</i> L.	плоди	1,48±0,06*	1,28±0,06*
4.	Брусниця <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.	надземна частина	1,54±0,08*	1,58±0,13*
5.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L. Moench.	плоди	1,02±0,05**	1,02±0,05**
6.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	кореневища	1,45±0,08*	1,46±0,09*
7.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	листки	1,47±0,05*	1,33±0,22*
8.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	кореневища	1,18±0,07*	1,65±0,07*
9.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygria</i> Scop. ( <i>Rhus cotinus</i> R.)	листки	1,38±0,06**	1,44±0,06*
10.	Тамарикс галузистий <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb.	листки	1,45±0,08*	1,70±0,12*

**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в порівнянні з контролем.

Як видно з даних представлених в табл. 4.5, більшість досліджуваних рослинних екстрактів володіли здатністю інгібувати адгезивну здатність штаму

*S. epidermidis* з індуцибельним фенотипом MLS-резистентності. Отже, рівень MLS-резистентності тест-штамів стафілококів не впливав на протиадгезивні властивості екстрактів лікарських рослин, оскільки шкірний ізолят *S. epidermidis* з високим рівнем MLS-резистентності виявився більш чутливим до БАР лікарських рослин в порівнянні з штамом *S. epidermidis* з фенотипом Neg.

Ступінь зменшення IAM MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* з фенотипом D під впливом досліджуваних екстрактів та препарату «Альтан» подано на рис. 4.4.



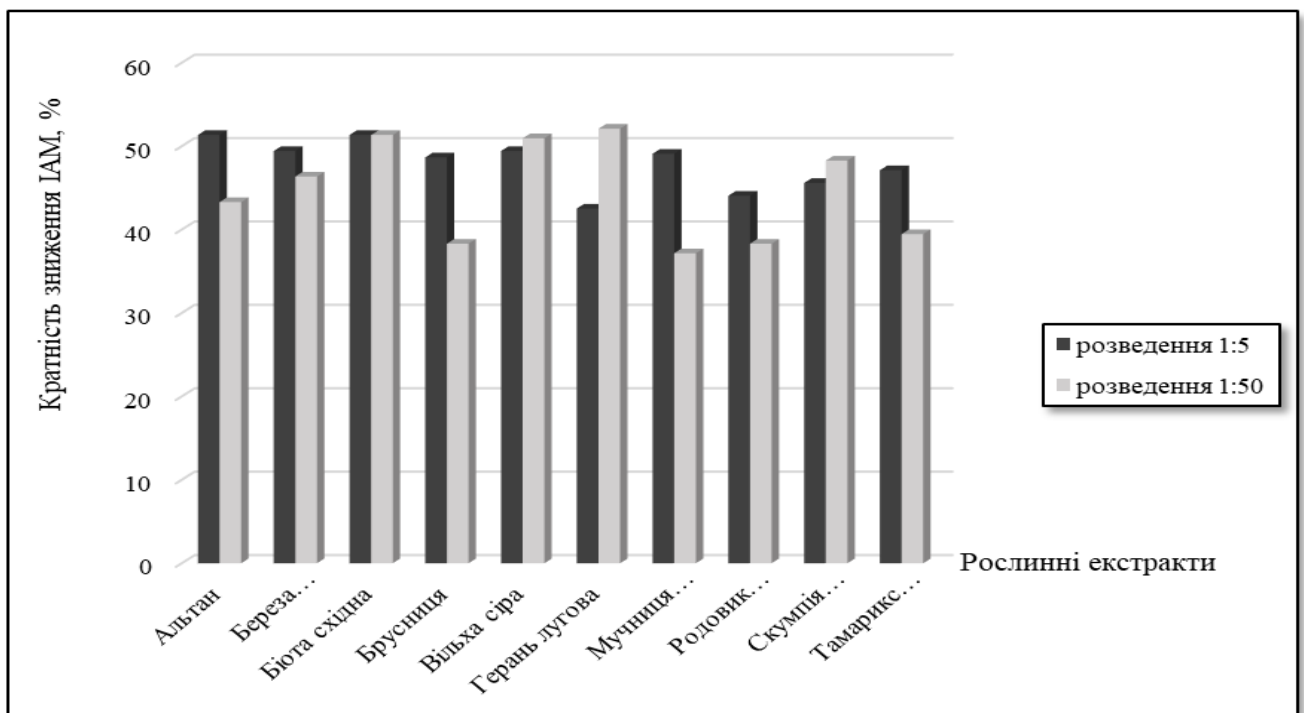
**Рис. 4.4.** Ступінь зменшення IAM MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* з фенотипом D під впливом досліджуваних екстрактів та препарату «Альтан» (%;  $p < 0,01$ ).

Найвищу активність (зниження  $IAM \geq 50$  %) щодо тест-штаму *S. epidermidis* з фенотипом D в обох розведеннях показали екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) ( $64,3 \pm 6,84$ ) % та ( $59,8 \pm 7,00$ ) % ( $p < 0,01$ ), бруньок

берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.) ( $57,4 \pm 7,06$ ) % та ( $51,0 \pm 7,07$ ) % ( $p < 0,01$ ) та препарат «Альтан» ( $55,2 \pm 7,10$ )% та ( $51,3 \pm 7,14$ ) % ( $p < 0,01$ ).

Крім того, високу протиадгезивну активність у розведенні 1:5 продемонстрував екстракт листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)) ( $57,8 \pm 7,13$ ) %, кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) ( $58,7 \pm 7,03$ ) % та надземної частини брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.) ( $53,8 \pm 7,12$ ) %, тоді як екстракти плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) ( $55,2 \pm 7,10$ ) % та листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng) ( $53,5 \pm 7,12$ ) % виявились більш активними у розведенні 1:50.

Ступінь зменшення IAM MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* з фенотипом Neg під впливом досліджуваних екстрактів та препарату «Альтан» представлено на рис. 4.5.



**Рис. 4.5.** Ступінь зменшення IAM MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* з фенотипом Neg під впливом досліджуваних екстрактів та препарату «Альтан» (% ,  $p < 0,01$ ).

Шкірний ізолят *S. epidermidis* з фенотипом Neg виявився більш стійким до БАР лікарських рослин, усі досліджувані екстракти характеризувалися меншим ступенем впливу на його адгезивну здатність. Найбільшими протиадгезивними властивостями відносно даного тест-штаму володіє екстракт плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) ( $51,4 \pm 7,14$ ) %,  $p < 0,01$  в обох розведеннях, препарат «Альтан» в розведенні 1:5 ( $51,4 \pm 7,14$ ) %, екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) ( $51,0 \pm 7,14$ ) % та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) у розведеннях 1:50 ( $52,1 \pm 7,13$ ) %.

#### **Висновки до розділу 4:**

1. Виділені нами штами стафілококів зберігають чутливість до окремих офіційних фітопрепаратів (настоянка листків м'яти перцевої, прополіс та препарат «Альтан»).

2. Серед лікарських рослин флори України найвищою антибактеріальною активністю відносно MLS-резистентних штамів стафілококів характеризуються екстракти надземної частини герані лугової (*Geranium pratense* L.) (53,1–79,6 мкг/мл) та герані болотної (*Geranium palustre* L.) (154,6–202,2 мкг/мл), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) (139,9–194,7 мкг/мл), а також слані евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.) (15,6–123,7 мкг/мл)

3. Найвищою протиадгезивною активністю відносно тест-штаму *S. epidermidis* з фенотипом D в обох розведеннях характеризуються екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) (зниження ІАМ на 64,3 % та 59,8 %), бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.) (зниження ІАМ на 57,4 % та 51,0 %) та препарат «Альтан» (зниження ІАМ на 55,2 % та 51,0 %). Найбільшими протиадгезивними властивостями відносно тест-штаму *S. epidermidis* з фенотипом Neg володіє екстракт плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) (зниження ІАМ на 51,4 % в обох розведеннях).

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях [198–201, 203–209, 223].

## РОЗДІЛ 5

### СИНЕРГІЗМ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ З МАКРОЛІДАМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ФЛОРИ УКРАЇНИ

Одним з пріоритетних шляхів боротьби з антибіотикорезистентністю є пошук речовин, що здатні долати набуту мікроорганізмами стійкість до антибактеріальних препаратів та потенціювати їх дію, зокрема нейтралізувати антибіотик-інактивуючі ферменти [192, 193] та блокувати активне виведення (ефлюкс) антибіотика з мікробної клітини [142, 154]. З кожним роком зростає інтерес до терапевтичного потенціалу активних компонентів фітопрепаратів в якості модифікаторів антибіотикорезистентності та MLS-резистентності зокрема [193].

#### **5.1. Скринінг синергізму протимікробної дії екстрактів лікарських рослин та ЕРИ щодо шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності**

Нами проведено первинний мікробіологічний скринінг 241 екстракту різних органів (надземної частини, листків, суцвіть, плодів, коренів і кореневищ) 183 лікарських та пряно-ароматичних рослин на здатність до синергічної взаємодії з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ щодо еталонних тест-штамів стафілококів з ефлюксом та індуктивним фенотипом MLS-резистентності мікрометодом дифузії в агар.

Скринінгове дослідження рослинних екстрактів на 40 %, 70 % та 90 % водному етанолі показало, що модифікатори резистентності до ЕРИ у шкірних ізолятах MLS-резистентних стафілококів представлені у лікарських і пряно-ароматичних рослинах достатньо широко (Додаток А). Значення ЗЗР екстрактів, що проявили дозозалежний синергізм з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ відносно обох тест-штамів наведено в табл. 5.1.

**Антибіотикопотенціююча активність екстрактів лікарських рослин з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ (1/64 та 1/4 МПК) відносно штаму *S. aureus* з ефлюксом та *S. epidermidis* з індуктивним типом MLS-резистентності (ЗЗР, мм)**

№ п/п	Назви рослин	Частини рослин	<i>S. epidermidis</i> (ind <sup>+</sup> )			<i>S. aureus</i> (ind <sup>-</sup> )		
			Пряма протимікробна дія	Синергізм з ЕРИ		Пряма протимікробна дія	Синергізм з ЕРИ	
				1/64 МБсК ЕРИ	1/4 МБсК ЕРИ		1/64 МБсК ЕРИ	1/4 МБсК ЕРИ
1.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	бруньки	13,78±0,52	14,89±0,43*	16,77±0,56**	9,33±0,74	13,65±0,53**	17,15±0,54**
2.	Біота східна (Широкогілочник східний) <i>Biota orientalis</i> (L.) Endl. ( <i>Platyclus orientalis</i> (L.) Franco)	плоди	[8,77±1,21]	[10,09±0,69]**	[12,31±0,97]**	7,85±0,65	15,85±0,85**	17,91±0,41**
3.	Брусниця <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.	надземна частина	12,58±0,25	28,45±1,13*	29,46±1,04*	0	12,68±0,14**	19,94±1,72*
4.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L.	плоди	10,10±0,61	19,61±1,31*	22,73±0,46**	10,92±0,76	12,35±0,20**	18,57±1,45*
5.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	кореневища	17,14±0,77	28,59±1,23**	28,71±0,67**	0	11,42±0,65*	13,84±1,03*
6.	Герань болотна <i>Geranium palustre</i> L.	кореневища	9,88±0,57	15,05±0,97**	17,04±0,44**	0	0	15,81±1,16*
7.	Гранат звичайний <i>Punica granatum</i> L.	перікарп плодів	19,74±1,02	17,31±0,82	23,69±2,37*	10,9±0,17	11,45±0,39**	16,98±1,87*
8.	Гірчак зміїний <i>Polygonum bistorta</i> L.	кореневища	19,02±1,57	18,34±1,33*	20,59±1,34*	10,67±0,57	19,84±1,28*	20,28±1,58*
9.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	листки	12,66±1,09	27,65±2,04*	32,04±1,3*	14,51±0,31	16,61±0,83**	23,26±1,26*
10.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	кореневища	14,73±0,72	24,66±0,94*	22,73±0,38*	10,6±0,53	12,17±1,01*	17,65±1,12*
11.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygia</i> Scop. ( <i>Rhus cotinus</i> R.)	листки	12,06±0,67	27,19±1,98*	30,42±2,05*	12,96±1,15	14,28±0,25**	25,49±0,34**
12.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	листки	0	[8,7±0,89]*	[11,56±0,93]*	0	14,11±1,16*	14,13±0,62**
13.	Тамарикс галузистий (одеський) <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb.	листки	9,05±0,25	13,8±0,38**	20,34±1,81**	9,67±0,73	13,42±0,14**	11,38±0,41**

**Примітки:** 1. \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01 при порівнянні з ЗЗР без антибіотика.

2. В таблиці наведено середні значення з незалежних дослідів.

3. У квадратних дужках наведено зони часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

4. ЗЗР < 7,0 мм, що відповідає ЗЗР навколо 90% етанолу (контроль) не враховувалися.



Встановлено, що дозозалежну здатність підвищувати чутливість до ЕРІ у тест-штаму *S. aureus* з ефлюксем та *S. epidermidis* з індукцибельним механізмом MLS-резистентності проявили екстракти плодів біоти східної (широкогілочника східного) (*Biota orientalis* (L.) Endl.) та вільхи сірої (*Alnus incana* L.), листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng), скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop.), смовді руської (*Peucedanum ruthenicum* Vieb.) та тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.), бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), надземної частини брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.), кореневищ гірчака зміїного (*Polygonum bistorta* L.), родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), герані болотної (*Geranium palustre* L.) та герані лугової (*Geranium pratense* L.), перікарпу плодів граната звичайного (*Punica granatum* L.).

У ряду рослинних екстрактів з виразною прямою протимікробною активністю відносно обох тест-штамів стафілококів еритроміцинпотенціюючі властивості були специфічними лише відносно певного механізму MLS-резистентності. Здатністю зменшувати рівень індукцибельної (рибосомальної) резистентності *S. epidermidis* до макролідів володіли екстракти трави хамерію вузьколистого (іван-чаю) (*Chamaerion angustifolium* (L.) Holub), гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* L.) і подорожника карликового (подорожника блошиного) (*Plantago psyllium* L.); коренів з кореневищами та надземної частини перстача прямостоячого (калгана) (*Potentilla erecta* (L.) Rausch.), перстача повзучого (*Potentilla repens* L.) і герані болотної (*Geranium palustre* L.); листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), тамарикса галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.) і зеленого чаю (*Thea sinensis* L.); кори дуба звичайного (*Quercus robur* L.). Спостерігається виразний зв'язок виявленої активності з присутністю у відповідній рослинній сировині гідролізабельних танінів.

Здатність нейтралізувати ефлюксемний механізм резистентності до макролідів (на фоні помітної прямої протимікробної дії стосовно обох тест-штамів) проявили екстракти трави матки борової (ортілії однобокої) (*Orthilia*

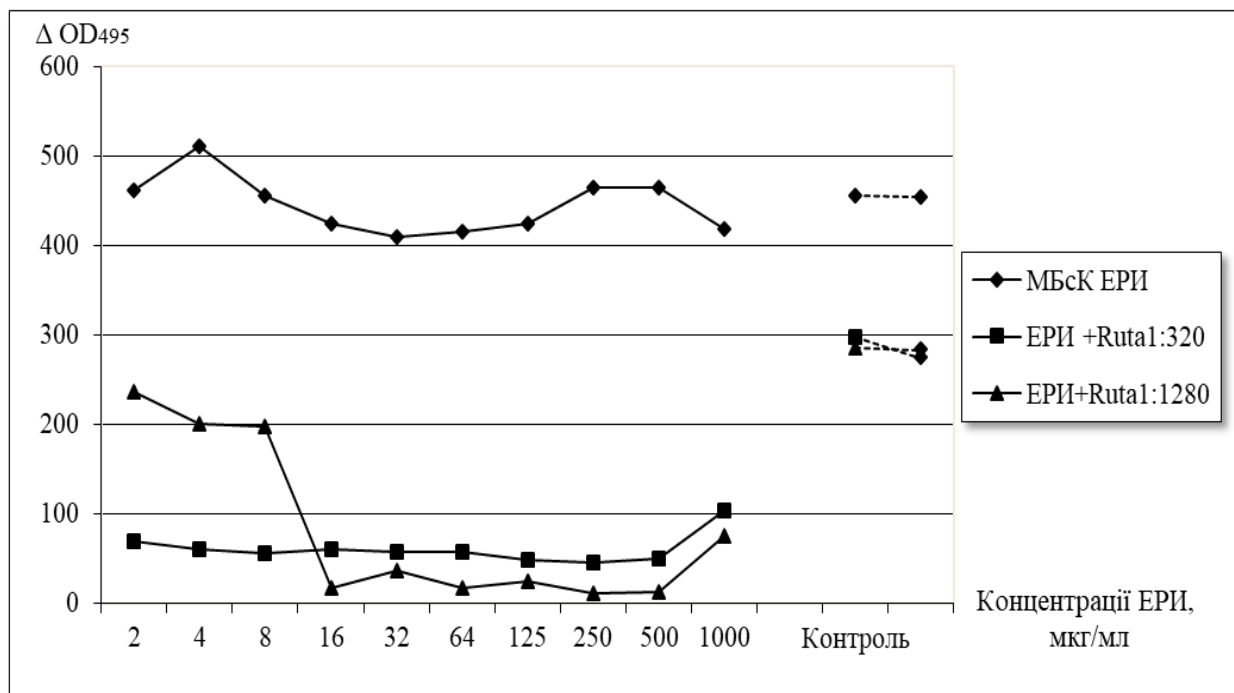
*secunda* L. House (*Ramischia secunda* L. Garcke)), кореневищ солодки голої (*Glycyrrhiza glabra* L.), бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.), хвої ялівцю козачого (*Juniperus sabina* L.) та плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) Ці екстракти виявили дозозалежний синергізм з  $1/4$  та  $1/64$  МБсК ЕРИ відносно штаму *S. aureus*, помірно резистентного до 14 та 15-членних макролідів без індукції резистентності на інші антибіотики MLS-групи. Крім того, ряд екстрактів виявив синергізм з ЕРИ щодо *S. aureus* на фоні прямої протимікробної активності відносно лише цього штаму: екстракти кореневищ кермека південнобузького (*Limonium hypanicum* Klok. (*Limonium gmelini* (Willd.) O. Kuntze ssp. *hypanicum* (Klok.) Soo)), трави перстачу гусячого (*Potentilla anserina* L.) і полину звичайного (*Artemisia vulgaris* L.), плодів ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.).

Окрему групу склали лікарські рослини, у екстрагованих комплексах яких були виявлені лише модифікатори MLS-резистентності стафілококів. Ці екстракти помітної прямої протимікробної активності як відносно *S. epidermidis*, так і відносно *S. aureus* в умовах виконаних нами експериментів не продемонстрували. Достовірний синергізм з ЕРИ в обох тестованих концентраціях ( $1/4$  і  $1/64$  МПК) відносно *S. epidermidis* з індуцибельним механізмом MLS-резистентності встановлено для БАР, екстрагованих з коренів та надземної частини чистотілу більшого (*Chelidonium majus* L.) і щавлю лісового (*Rumex sylvestris* (Lam.) Wallr. (*Rumex obtusifolius* L. ssp. *sylvestris* (Lam.) Celak.)). Аналогічну дію виявили також екстракти кореневищ безщитника жіночого (*Athyrium filix-femina* (L.) Roth.), хвої ялівцю вірджінського (*Juniperus virginiana* L.), листків маслинки вузьколистої (*Eleagnus angustifolia* L.) і трави кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.), у яких спостерігали, крім того, недостовірний синергічний ефект з ЕРИ стосовно іншого тест-штаму.

Дозозалежний синергізм з  $1/4$  та  $1/64$  МБсК ЕРИ щодо штаму *S. aureus* з фенотипом MLS-резистентності Neg вказував на присутність у рослинних екстрактах модифікаторів MLS-резистентності, що є інгібіторами ефлюксоної

помпи макролідів MsrA. Таку біологічну активність (без помітної прямої протимікробної дії) виявили екстракти листків катальпи бігонієвидної (*Catalpa bignonioides* Walt.) і майорану садового (*Origanum majorana* L.); листків і коренів смовді руської (*Peucedanum ruthenicum* Vieb.). У екстракті суцвіть ромашки аптечної (*Matricaria recutita* L.) інгібітори ефлюксоної помпи макролідів поєднуються із сполуками, що виявляють слабку протимікробну активність відносно *S. epidermidis*. Густий екстракт трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) (екстрагент 40 % водний етанол) для цього тест-штаму продемонстрував виразну антибіотикопотенціюючу активність (ЗЗР становила  $(9,55 \pm 0,32) - (18,27 \pm 1,33)$  мм;  $p < 0,01$ ).

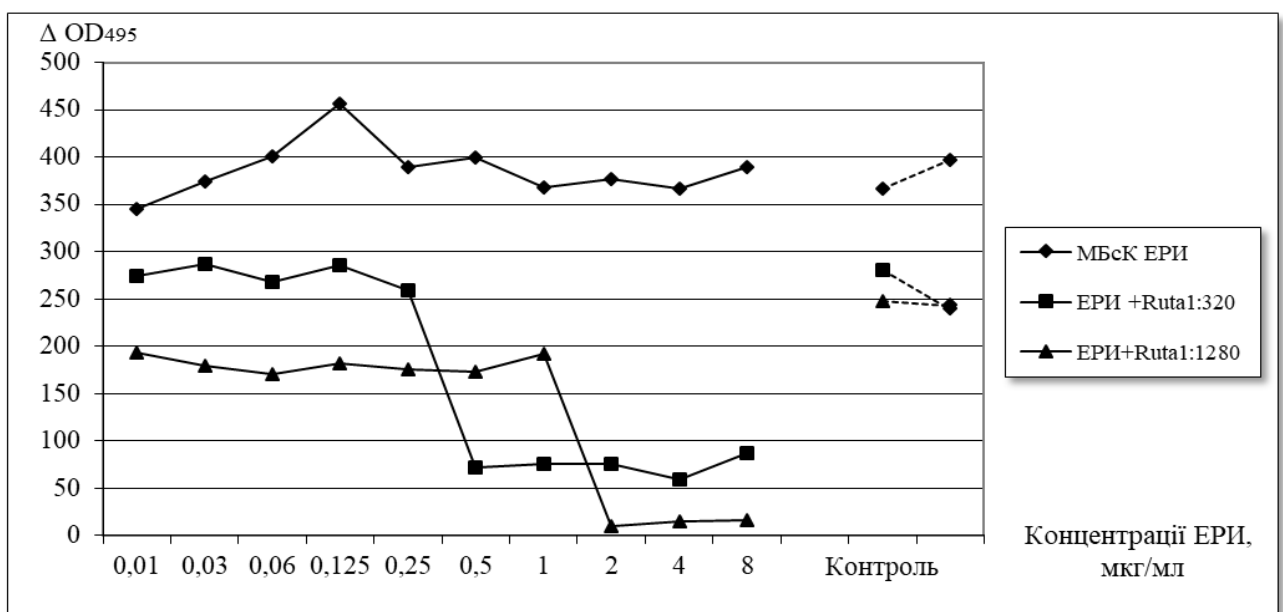
Вивчення впливу синергічних комбінацій ЕРИ та густого екстракту трави рути садової на ріст культури *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності мікрометодом серійних розведень в МПБ представлено на рис. 5.1.



**Рис. 5.1.** Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та густого екстракту трави рути садової на ріст *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом при інкубації впродовж 48 год. Примітка: Контроль – середні значення приросту оптичної густини середовища ( $OD_{495}$ ) під впливом росту культур стафілококів з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ (455) та екстракту (297, 276).

Результати проведеного дослідження показали, що БАР екстракту проявляють дозозалежний синергізм з ЕРИ, знижуючи ефективні діючі концентрації антибіотика до 2–8 мкг/мл щодо еталонного тест-штаму *S. epidermidis* з індуцибельним фенотипом MLS-резистентності (МБсК ЕРИ 2000 мкг/мл) ( $F = 182,1755$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 3,5545$ ;  $p < 0,001$ ).

Вивчення впливу синергічних комбінацій ЕРИ та густого екстракту трави рути садової на ріст культури *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності представлено на рис. 5.2.



**Рис. 5.2.** Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та густого екстракту трави рути садової на ріст культури *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом при інкубації впродовж 48 год. Примітка: Контроль – середні значення приросту оптичної густини середовища ( $OD_{495}$ ) під впливом росту культур стафілококів з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ (397) та екстракту (280, 243).

Синергічну взаємодію густого екстракту рути садової (*Ruta graveolens* L.) з ЕРИ щодо штаму *S. aureus* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності (МБсК 32 мкг/мл) досліджували в діапазоні концентрацій антибіотика 8–0,001 мкг/мл. При цьому спостерігали зниження МБсК ЕРИ до 0,25–2,0 мкг/мл ( $F = 46,79331$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 3,5545$ ;  $p < 0,001$ ).

Крім того, заслуговують уваги й інші рослини, екстракти яких володіли протимікробною і/або антибіотикопотенціюючою активністю щодо MLS-резистентних стафілококів: слань пармеліопсіса сумнівного (*Parmeliopsis ambigua* (Wulf.) Nyl.), хвоя і плоди біоти східної (широкогілочника східного) (*Biota orientalis* (L.) Endl. (*Platyclusus orientalis* (L.) Franco); листки скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. (*Rhus cotinus* R.), тамарикса галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.), лавра благородного (*Laurus nobilis* L.), зеленого чаю (*Thea sinensis* L.) і майорану садового (*Origanum majorana* L.); трава хамерію вузьколистого (іван-чаю) (*Chamaerion angustifolium* (L.) Holub) і гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* L.), плоди горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.) та калини звичайної (*Viburnum opulus* L.); перікарп плодів граната звичайного (*Punica granatum* L.), кореневища герані лугової (*Geranium pratense* L.), корені з кореневищами та надземна частина герані болотної (*Geranium palustre* L.) і перстача прямостоячого (калгана) (*Potentilla erecta* (L.) Rausch.), корені рудбекії роздільнолистої (*Rudbeckia laciniata* L.), листки і корені смовді руської (*Peucedanum ruthenicum* Vieb.). Рослини цих груп не є фармакопейними в Україні та в інших країнах, хоча більшість із них належить до випробуваних засобів народної медицини різних народів. Тому можна сподіватися, що одержані нами результати привернуть більш глибоку увагу наукової медицини до фармакологічного і токсикологічного дослідження перерахованих рослин з метою поповнення арсеналу вітчизняних фітопрепаратів.

Результати виконаного нами первинного скринінгового тестування екстрактів дикоростучих і культивованих лікарських й пряно-ароматичних рослин на здатність блокувати функціональну активність детермінант MLS-резистентності стафілококів дають багатий матеріал для узагальнень, як загальнотеоретичного так і прикладного характеру.

Виконано дослідження на здатність потенціювати чутливість до ЕРІ офіціальних фітопрепаратів у штамів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності (табл 5.2).

Таблиця 5.2

**Пряма протимікробна дія та здатність потенціювати чутливість до ЕРИ офіційних фітопрепаратів у штамів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності (ЗЗР, мм)**

Назва препарату	<i>S. epidermidis</i> (ind <sup>+</sup> )			<i>S. aureus</i> (ind <sup>-</sup> )		
	Пряма протимікробна дія	Синергізм з ЕРИ		Пряма протимікробна дія	Синергізм з ЕРИ	
		<sup>1</sup> / <sub>64</sub> МБсК ЕРИ	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> МБсК ЕРИ		<sup>1</sup> / <sub>64</sub> МБсК ЕРИ	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> МБсК ЕРИ
Альтан <i>Altanum</i>	[10,05±0,57]	[13,2±0,86]**	[17,87±0,45]**	[10,08±0,38]	[14,62±0,5]**	24,62±0,55**
Арніка гірська <i>Arnica montana</i> L.	–	7,50±0,8	–	–	–	–
Нагідки лікарські <i>Calendula officinalis</i> L.	–	–	–	–	–	–
М'ята перцева <i>Mentha piperita</i>	8,00±0,99	–	–	8,8±1,6	–	–
Перець стручковий <i>Capsicum annuum</i> L.	–	–	–	–	–	–
Прополіс <i>Propolis</i>	11,35±0,74	13,00±0,6*	13,88±0,67*	11,63±0,66	7,65±0,23	7,43±0,45
Софора японська <i>Sophora japonica</i> L.	9,92±0,82	13,23±0,65*	12,93±0,65*	–	–	9,44±0,76*
Умкалор <i>Umcakor</i>	–	–	–	–	–	–
Хлорофіліпт <i>Chlorophylliptum</i>	–	–	–	–	–	–
Шавлія <i>Salvia officinalis</i> L.	–	–	–	–	–	–

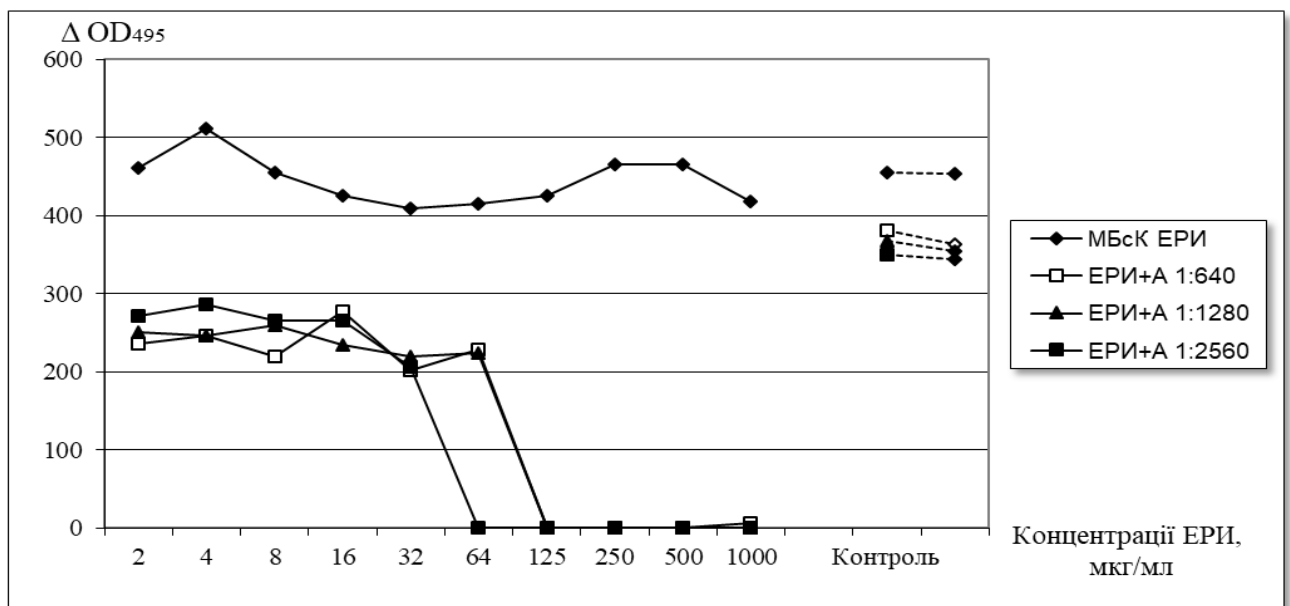
**Примітки:** 1. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при порівнянні з контролем.

2. У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

3. – ЗЗР < 7,0 мм, що відповідає ЗЗР навколо 90 % етанолу (контроль).

Серед офіційних фітопрепаратів виражений дозозалежний синергізм з ЕРИ відносно обох тест-штамів продемонстрував препарат «Альтан». На середовищах з суббактеріостатичними концентраціями ЕРИ для кожного тест-штаму «Альтан» показав бактерицидну дію комбінацій суббактеріостатичних концентрацій антибіотика з цим препаратом відносно штаму *S. aureus* з ефлюксімним механізмом MLS-резистентності та бактериостатичну відносно штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності. Настоянка плодів софори продемонструвала виразний синергізм з ЕРИ щодо *S. epidermidis* з індукцибельним типом MLS-резистентності.

Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та «Альтану» на ріст *S. epidermidis* з фенотипом D мікрометодом серійних розведень в МПБ наведено на рис. 5.3.

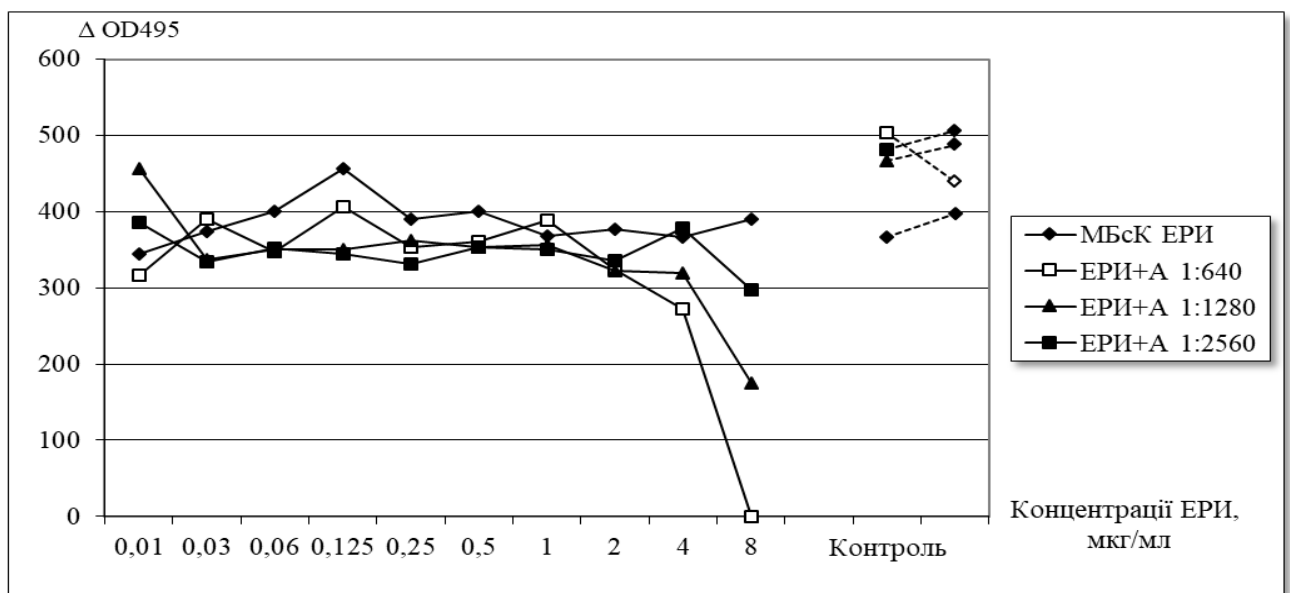


**Рис. 5.3.** Вплив комбінацій ЕРИ та «Альтану» (А) на ріст тест-штаму *S. epidermidis* з фенотипом D MLS-резистентності при інкубації впродовж 48 год. Примітка: Контроль – середні значення приросту оптичної густини середовища ( $OD_{495}$ ) під впливом росту культур стафілококів з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ (455) та препарату (381, 368, 350).

Характер росту культур стафілококів в лунках полістеролових планшет мікрометодом серійних розведень в МПБ з різними суббактеріостатичними

концентраціями «Альтану» ( $1/4$ ,  $1/8$  та  $1/16$  МБсК) та ЕРИ (1000–0,3125 мкг/мл) показав 16–32-кратне зниження МБсК ЕРИ (до 32–64 мкг/мл) відносно штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності в присутності БАР «Альтану» в концентраціях 0,39–1,56 мкг/мл ( $F= 43,78136$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 2,96035$ ,  $p < 0,001$ ).

Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та «Альтану» на ріст культури *S. epidermidis* з фенотипом Neg MLS-резистентності мікрометодом серійних розведень в МПБ подано на рис. 5.4.

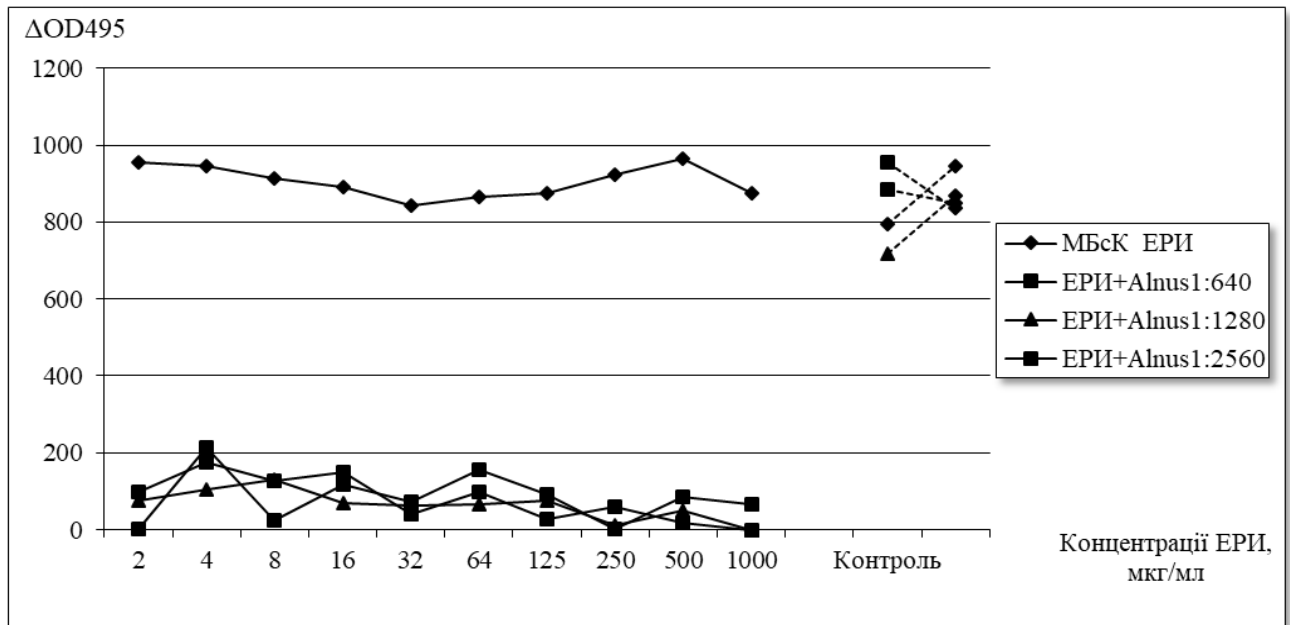


**Рис. 5.4.** Вплив комбінацій ЕРИ та «Альтану» (А) на ріст *S. epidermidis* з фенотипом Neg MLS-резистентності при інкубації впродовж 48 год. Примітка: Контроль – середні значення приросту оптичної густини середовища ( $OD_{495}$ ) під впливом росту культур стафілококів з  $1/4$  МБсК ЕРИ (397) та препарату (439, 488, 506).

Синергічну взаємодію «Альтану» з ЕРИ відносно штаму *S. epidermidis* з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності досліджували в діапазоні концентрацій антибіютика 8–0,001 мкг/мл. При цьому спостерігали лише 2-кратне зниження МБсК ЕРИ ( $F= 2,402016$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 2,96035$ ,  $p < 0,001$ ). Такі самі результати з цим штамом показав екстракт плодів вільхи сірої.



Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та екстракту плодів вільхи сірої на ріст культури *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності мікрометодом серійних розведень в МПБ подано на рис. 5.5.



**Рис. 5.5.** Вплив синергічних комбінацій ЕРИ та екстракту плодів вільхи сірої на ріст *S. epidermidis* з фенотипом D при інкубації впродовж 48 год. Примітка: Контроль – середні значення приросту оптичної густини середовища ( $OD_{495}$ ) під впливом росту культур стафілококів з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ (696) та екстракту (717, 756, 684).

В присутності  $\frac{1}{4}$  –  $\frac{1}{16}$  МБсК екстракту плодів вільхи мікрометодом серійних розведень в МПБ спостерігалось практично повне пригнічення росту культури *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності в усьому діапазоні концентрацій ЕРИ (1000–2 мкг/мл; значення МБсК ЕРИ для цього штаму 1000 мкг/мл, МБсК 2000 мкг/мл) після інкубації впродовж як 24 год., так і 48 год.

В табл. 5.3 наведено значення ФІКІ комбінацій ЕРИ та рослинних екстрактів вибраних скринінговим тестом для шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.

Таблиця 5.3

Значення ФІКІ комбінацій суббактеріостатичних концентрацій ЕРІ та досліджуваних рослинних екстрактів для шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності.

№ п/п	Штами	Досліджувані екстракти							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>S.aureus</i>	0,048	2,0	2,0	0,012	0,325	0,024	0,500	0,012
2.	<i>S.aureus</i>	0,080	2,0	2,0	0,038	0,450	0,020	1,500	0,023
3.	<i>S.aureus</i>	0,032	2,0	2,0	0,250	0,262	0,012	0,250	0,010
4.	<i>S.aureus</i>	0,080	2,0	2,0	0,508	0,450	0,040	0,750	0,016
5.	<i>S.epidermidis</i>	0,048	2,0	2,0	0,157	0,750	0,032	1,250	0,625
6.	<i>S.epidermidis</i>	0,064	2,0	2,0	0,024	0,325	0,020	1,250	0,012
7.	<i>S.epidermidis</i>	0,048	2,0	2,0	0,012	0,750	0,048	0,189	0,625
8.	Середнє значення ФІКІ	0,057±0,02**	2,0±0,0	2,0±0,0	0,143±0,18*	0,473±0,20*	0,028±0,01**	0,812±0,52*	0,189±0,29*

**Примітки:** 1. \* – p < 0,01, \*\* – p < 0,001

2. Екстракти: плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), 2 – плодів біоти східної (*Biota orientalis* (L.) Endl.) (*Platycladus orientalis* (L.) Franco), 3 – листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), 4 – листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), 5 – бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), 6 – кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), 7 – кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), 8 – листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.).

Відібрані рослинні екстракти було протестовано методом «титрувальної панелі», який за допомогою визначення ФІКІ дозволив отримати більш точні і надійні дані про синергічну взаємодію протимікробної активності препаратів та протимікробні концентрації їх комбінації.

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що комбінація суббактеріостатичних концентрації ЕРИ та досліджуваних екстрактів проявила синергічну взаємодію, сумарну дію та невзаємодіючий ефект. Важливо, що антагоністичного ефекту не спостерігалось в жодному випадку. Синергічну взаємодію з ЕРИ для 100 % штамів стафілококів з індуктивним фенотипом MLS-резистентності проявили екстракти плодів вільхи сірої та кореневищ герані лугової (середні значення ФІКІ ((0,057±0,02) та (0,028±0,01) відповідно;  $p < 0,001$ ).

Екстракти бруньок берези бородавчастої (середнє значення ФІКІ (0,473±0,20);  $p < 0,01$ ), листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) (середнє значення ФІКІ (0,143±0,18);  $p < 0,01$ ), листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.) (середнє значення ФІКІ (0,189±0,29);  $p < 0,01$ ) показали синергічну взаємодію з ЕРИ щодо 71,4–85,7 % штамів.

Екстракт кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) продемонстрував відсутність взаємодії з антибіотиком відносно 42,8 % штамів. Щодо 28,6 % штамів нами зареєстровано адитивний ефект, а щодо 28,6 % ізолятів екстракт показав синергізм з ЕРИ (середнє значення ФІКІ (0,812±0,52).

За даними скринінгового тесту нами було одержано інформацію про можливий синергізм взаємодії з ЕРИ екстрактів плодів біоти східної (*Biota orientalis* (L.) Endl.) (*Platyclus orientalis* (L.) Franco) та листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. (*Rhus cotinus* R.)). Обидва згадані екстракти методом «титрувальної панелі» в комбінації з ЕРИ не проявили достовірної взаємодії щодо 100 % тест-штамів стафілококів (середнє значення ФІКІ (2,0±0,0);  $p < 0,001$ ).

Ефективні діючі концентрації ЕРИ, досліджуваних екстрактів та кратність їх зниження подано в табл. 4.4, табл. 4.5.

Таблиця 5.4

**Значення МБсК ЕРИ та досліджуваних екстрактів (мкг/мл в перерахунку на сухий залишок) відносно шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* індуцибельним фенотипом MLS-резистентності**

№ п/п	Штами	Фенотип MLS-резистентності	МБсК ЕРИ	Досліджувані екстракти							
				1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>S.aureus</i>	D	1000	162,5	400	112,5	575	281,2	650	600	1700
2.	<i>S.aureus</i>	R	500	40,6	100	56,3	143,8	281,3	2600	300	850
3.	<i>S.aureus</i>	R	2000	162,5	400	225	575	562,5	2600	1200	1700
4.	<i>S.aureus</i>	R	500	162,5	100	225	575	1 125	1300	600	1700
5.	<i>S.epidermidis</i>	R	1000	162,5	200	225	575	562,5	650	600	1700
6.	<i>S.epidermidis</i>	D	1000	81,3	200	112,5	287,5	281,3	2600	600	1700
7.	<i>S.epidermidis</i>	D	1000	162,5	200	225	575	281,3	2600	600	1700
8.	МБсК <sub>50</sub>		1000	162,5	200	225	575	281,3	2600	600	1700
9.	МБсК <sub>90</sub>		1000	162,5	200	225	575	562,5	2600	600	1700

**Примітки:** 1. МБсК<sub>50</sub> – мінімальна бактериостатична концентрація для 50% штамів, МБсК<sub>90</sub> – мінімальна бактериостатична концентрація для 90 % штамів;

2. Екстракти: плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), 2 – плодів біоти східної (*Biota orientalis* (L.) Endl.) (*Platycladus orientalis* (L.) Franco), 3 – листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), 4 – листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), 5 – бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), 6 – кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), 7 – кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), 8 – листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.).

**Кратність зниження МБсК екстрактів, що проявили синергізм з ЕРИ в присутності суббактеріостатичних концентрацій ЕРИ відносно шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з рибосомальним та ефлюксомним механізмами MLS-резистентності**

№ п/п	Штами	1/4 МБсК ЕРИ	Досліджувані екстракти																	
			1			2			3			4			5			6		
			ind <sup>+</sup>																	
			МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту	МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту	МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту	МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту	МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту	МБсК <sub>Е</sub>	МБсК <sub>Е</sub> + <sup>1/4</sup> МБсК <sub>ЕРИ</sub>	Кратність зниження МБсК екстракту
1	<i>S.aureus</i>	250	1:80	1:5120	64*	1:40	1:2560	64*	1:160	1:640	4	1:40	1:5120	128*	1:10	1:1280	128*	1:40	1:320	8
2	<i>S.aureus</i>	125	1:320	>1:5120	>16	1:10	1:2560	256*	1:160	1:640	4	1:160	>1:5120	>32*	1:20	1:1280	64*	1:80	1:160	2
3	<i>S.aureus</i>	500	1:80	1:5120	64*	1:10	1:2560	256*	1:80	1:640	8	1:40	1:320	8	1:10	1:1280	128*	1:20	1:160	8
4	<i>S.aureus</i>	125	1:80	1:5120	64*	1:20	1:2560	128*	1:40	1:640	16	1:40	1:5120	128*	1:10	1:1280	128*	1:40	1:160	4
5	<i>S.epidermidis</i>	250	1:80	1:5120	64*	1:40	1:2560	64*	1:80	1:80	1	1:40	1:320	8	1:10	1:80	8	1:40	1:160	4
6	<i>S.epidermidis</i>	250	1:160	1:5120	32*	1:10	1:2560	256*	1:160	1:640	4	1:80	1:5120	64*	1:10	1:80	8	1:40	1:160	4
7	<i>S.epidermidis</i>	250	1:80	1:5120	64*	1:10	1:640	64*	1:80	1:80	1	1:40	1:5120	128*	1:10	1:1280	128*	1:40	1:320	8
ind <sup>-</sup>																				
8	<i>S.epidermidis</i>	8	1/40	1/5120	128*	1/40	1/640	16	1/40	1/320	8	1/20	1/1280	64*	1/20	1/320	16	1/20	1/160	8
9	<i>S.epidermidis</i>	0,5	1/80	>1/5120	64*	1/40	1/5120	128*	1/80	>1/5120	>64*	1/20	>1/5120	>256*	1/20	>1/5120	>256*	1/20	>1/5120	>256*
10	<i>S.epidermidis</i>	0,5	1/80	>1/5120	>64*	1/160	1/5120	32*	1/80	>1/5120	>64*	1/20	>1/5120	>256*	1/20	>1/5120	>256*	1/20	>1/5120	>256*
11	<i>S.aureus</i>	4	1/320	1/5120	16	1/160	1/5120	32*	1/160	1/1280	8	1/20	1/640	32	1/20	1/320	16	1/20	1/160	8
12	<i>S.epidermidis</i>	16	1/160	1/5120	32*	1/40	1/640	16*	1/40	1/80	2	1/20	1/1280	64*	1/20	1/160	8	1/20	1/160	8
13	<i>S.epidermidis</i>	16	1/80	1/5120	64*	1/160	1/320	2	1/80	1/1280	16	1/20	1/640	32	1/20	1/160	8	1/20	1/160	8
14	<i>S.epidermidis</i>	16	1/160	1/5120	16	1/160	1/320	2	1/80	1/1280	16	1/20	1/640	32	1/20	1/160	8	1/20	1/320	16

**Примітки:** 1. Екстракти: 1. – плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.); 2. – кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.); 3. – бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.); 4. – листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Spreng.); 5. – листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.); 6. – кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.);

2. МБсК<sub>Е</sub> – МБсК екстракту;

3. МБсК<sub>ЕРИ</sub> – МБсК еритроміцину.

4. ind<sup>+</sup> – штами з індуктивним фенотипом MLS-резистентності;

5. ind<sup>-</sup> – штами з фенотипом Neg MLS-резистентності;

6. \* p < 0,01;

Значення МБсК для досліджуваних екстрактів щодо тест-штамів знаходилося в діапазоні концентрацій 40,625–2600 мкг/мл, МБсК<sub>50</sub> 162,5–2600 мкг/мл. Найбільшою прямою протимікробною активністю відносно тест-штамів володів екстракт плодів вільхи сірої (МБсК 40,625–162,5 мкг/мл). Його бактерицидна дія проявлялася при розведеннях 1:40–1:160, бактеріостатична – при розведеннях 1:80–1:320. Найменшою прямою протимікробною активністю щодо тест-штамів володів екстракт кореневищ герані лугової (МБсК 650–2600 мкг/мл).

Нами встановлено, що в присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ спостерігалось 32–64-кратне зниження протимікробних концентрацій екстракту плодів вільхи сірої та 64–256-кратне зниження МБсК екстракту кореневищ герані лугової. У присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ спостерігалось 4–16-кратне зниження протимікробних концентрацій екстракту бруньок берези бородавчастої та 8–128-кратне зниження протимікробних концентрацій екстракту листків мучниці звичайної щодо тест-штамів стафілоkokів з індуктивним фенотипом MLS-резистентності.

В присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ спостерігалось 2–64-кратне зниження протимікробних концентрацій екстракту бруньок берези бородавчастої та 32–256-кратне зниження МБсК листків мучниці звичайної щодо тест-штамів стафілоkokів з фенотипом Neg.

Результати дослідження антибіотикопотенціуючої активності «Альтану» свідчать, що комбінація ЕРИ та препарату відносно 85 % досліджуваних штамів проявила синергічну взаємодію (ФІКІ <0,5). Для штамів з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності встановлено середнє значення ФІКІ (0,26±0,35), а для штамів з фенотипом Neg – (0,18±0,87) (p <0,01). Відносно 2-х шкірних ізолятів стафілоkokів з цим фенотипом MLS-резистентності «Альтан» продемонстрував відсутність достовірної взаємодії з ЕРИ.

В табл. 5.6 наведено значення ФІКІ комбінацій ЕРИ та рослинних екстрактів вибраних скринінговим тестом для шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.

Таблиця 5.6

Значення ФІКІ комбінацій суббактеріостатичних концентрацій ЕРІ та досліджуваних рослинних екстрактів (мкг/мл) для шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з ефлюксним механізмом MLS-резистентності

№ п/п	Штами	Досліджувані екстракти							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>S.epidermidis</i>	0,515	0,63	0,305	0,265	0,375	0,312	0,250	0,562
2.	<i>S.epidermidis</i>	0,260	0,521	0,501	0,129	0,456	0,039	0,066	0,259
3.	<i>S.epidermidis</i>	0,07	0,784	0,126	0,129	0,140	0,062	0,128	0,143
4.	<i>S.aureus</i>	1,12	1,50	1,250	0,531	0,374	0,281	0,625	1,03
5.	<i>S.epidermidis</i>	0,500	1,50	1,50	0,515	0,506	0,562	0,625	0,625
6.	<i>S.epidermidis</i>	1,03	2,00	2,00	0,156	0,309	0,626	0,375	0,625
7.	<i>S.epidermidis</i>	0,280	1,50	1,50	0,156	0,281	0,626	0,312	0,375
8.	Середнє значення ФІКІ	0,54±0,40*	1,205±0,55*	1,026±0,71*	0,27±0,18*	0,348±0,12*	0,358±0,25*	0,34±0,22*	0,52±0,29*

Примітки: 1. \* –  $p < 0,01$ .

2. Екстракти: плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), 2 – плодів біоти східної (*Biota orientalis* (L.) Endl.) (*Platycladus orientalis* (L.) Franco), 3 – листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), 4 – листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), 5 – бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), 6 – кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), 7 – кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), 8 – листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.).

Таблиця 5.7

Значення МБсК ЕРИ та досліджуваних екстрактів (мкг/мл в перерахунку на сухий залишок) відносно шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* з ефлюксним механізмом (Neg) MLS-резистентності.

№ п/п	Штами	Фенотип MLS-резистентності	МБсК ЕРИ	Досліджувані екстракти							
				1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>S.epidermidis</i>	Neg	32	325	200	225	1720	562,5	650	900	850
2.	<i>S.epidermidis</i>	i	2	162,5	100	225	1720	562,5	650	900	850
3.	<i>S.epidermidis</i>	i	2	162,5	100	225	1720	562,5	162,5	900	850
4.	<i>S.aureus</i>	Neg	16	40,6	800	112,5	1720	281,2	162,5	900	1700
5.	<i>S.epidermidis</i>	Neg	64	81,2	400	225	1720	1125	650	900	850
6.	<i>S.epidermidis</i>	Neg	64	162,5	200	56,2	1720	562,5	162,5	900	850
7.	<i>S.epidermidis</i>	Neg	64	162,5	400	56,2	1720	562,5	162,5	900	850
8.	МБсК <sub>50</sub>		64	162,5	200	225	1720	562,5	162,5	900	850
9.	МБсК <sub>90</sub>		32	162,5	300	112,5	1720	562,5	325	900	850

**Примітки:** 1. МБсК<sub>50</sub> – мінімальна бактериостатична концентрація для 50% штамів, МБсК<sub>90</sub> – мінімальна бактериостатична концентрація для 90% штамів;

2. Екстракти: плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), 2 – плодів біоти східної (*Biota orientalis* (L.) Endl.) (*Platycladus orientalis* (L.) Franco), 3 – листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), 4 – листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), 5 – бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), 6 – кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), 7 – кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), 8 – листків тамариксу галузистого (*Tamarix ramosissima* Ledeb.);

3. i – штами з проміжною чутливістю до ЕРИ.



Синергічну взаємодію (середнє значення ФІКІ (0,268–0,348) з ЕРИ для 100% штамів стафілококів з ефлюксомним механізмом MLS-резистентності (фенотип Neg) проявили екстракти листків мучниці звичайної та бруньок берези бородавчастої ( $p < 0,01$ ). Екстракти кореневищ герані лугової (середнє значення ФІКІ (0,358±0,25);  $p < 0,01$ ) та кореневищ родовика лікарського (середнє значення ФІКІ (0,34±0,22);  $p < 0,01$ ) показали синергічну взаємодію з ЕРИ щодо 57,1–71,4 % штамів.

Значно гірші результати відносно досліджуваних штамів показав екстракт плодів вільхи сірої (середнє значення ФІКІ (0,54±0,4);  $p < 0,01$ ), який проявив синергічну взаємодію з ЕРИ лише відносно 4 штамів, відносно 2 спостерігалась відсутність достовірної взаємодії.

Екстракт листків тамариксу галузистого (середнє значення ФІКІ (0,517±0,29);  $p < 0,01$ ) продемонстрував синергічну взаємодію з ЕРИ щодо 3 штамів стафілококів. Екстракти плодів біоти східної та листків скумпії звичайної в комбінації з ЕРИ відносно 100 % тест-штамів стафілококів з фенотипом Neg також не проявляли взаємодії (середнє значення ФІКІ (1,205±0,55) та (1,026±0,71) відповідно;  $p < 0,01$ ).

Як видно з даних представлених у табл. 5.7 значення МБсК для досліджуваних екстрактів відносно тест-штамів знаходилося в діапазоні концентрацій 40,625–1720 мкг/мл, МБсК<sub>50</sub> 162,5–1720 мкг/мл. Найбільшою активністю володів екстракт плодів вільхи сірої (МБсК 40,625–325 мкг/мл). Його бактерицидна дія проявлялася при розведеннях 1:40–1:320, бактериостатична – при розведеннях 1:80–1:640. Найменшою протимікробною активністю володів екстракт листків мучниці звичайної (МБсК 1720 мкг/мл).

Виразний дозозалежний синергізм БАР екстракту плодів вільхи сірої, кореневищ герані лугової та препарату «Альтан» з ЕРИ щодо штамів стафілококів з індучибельним фенотипом MLS-резистентності вказує на їх здатність нейталізувати рибосомальні механізми цього типу резистентності. Активні компоненти екстракту листків мучниці звичайної та бруньок берези бородавчастої показали себе, як активні інгібітори ефлюксної помпи MsrA.

Кратності зниження МБсК ЕРИ в поєднанні з досліджуваними екстрактами представлено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

**Кратність зниження МБсК ЕРИ під впливом екстрактів ( $1/4$  МБсК), що проявили достовірний синергізм з антибіотиком щодо 100% тест-штамів з рибосомальним та ефлюксомним механізмами MLS-резистентності**

№ п/п	Штами	<i>Altanum</i>	<i>Abnus incana</i> L.	<i>Geranium pratense</i> L.	<i>Betula verrucosa</i> L.	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.
1	2	3	4	5	6	7
ind <sup>+</sup>						
1	<i>S.aureus</i>	8*	31,5**	125**	4	8*
2	<i>S.aureus</i>	4	62,5**	125**	2	8*
3	<i>S.aureus</i>	16*	62,5**	125**	8*	8*
4	<i>S.aureus</i>	4	15,6*	31,5**	2	2
5	<i>S.epidermidis</i>	8*	31,5**	62,5**	4	4
6	<i>S.epidermidis</i>	8*	31,5**	62,5**	8*	2
7	<i>S.epidermidis</i>	8*	31,5**	62,5**	4	4
ind <sup>-</sup>						
8	<i>S.epidermidis</i>	4	1	4	64**	4
9	<i>S.epidermidis</i>	4	4	4	32**	8*
10	<i>S.epidermidis</i>	4	16*	4	8*	8*
11	<i>S.aureus</i>	1	1	8*	4	16*
12	<i>S.epidermidis</i>	1	2	2	2	8*
13	<i>S.epidermidis</i>	2	1	8*	16*	8*
14	<i>S.epidermidis</i>	4	4	8*	32**	8*

- Примітки:** 1. ind<sup>+</sup> – штами з індуктивним фенотипом MLS-резистентності;  
 2. ind<sup>-</sup> – штами з фенотипом Neg MLS-резистентності;  
 3. \* p <0,05; \*\* p <0,01.

Середні значення кратності зниження МБсК ЕРИ в поєднанні з досліджуваними екстрактами показують, що препарат «Альтан» (8-кратне зниження МБсК ЕРИ; p <0,05), екстракт плодів вільхи сірої (38-кратне зниження МБсК ЕРИ; p <0,01) та кореневищ герані лугової (84-кратне

зниження МБСК ЕРИ;  $p < 0,01$ ) проявили достовірний синергізм з ЕРИ щодо штамів *S. aureus* та *S. epidermidis* з індуцибельним фенотипом. Тоді як екстракти листків мучниці звичайної (8-кратне зниження МБСК ЕРИ;  $p < 0,05$ ) та бруньок берези бородавчастої (22-кратне зниження МБСК ЕРИ;  $p < 0,05$ ) проявили достовірний синергізм з ЕРИ щодо штамів *S. aureus* та *S. epidermidis* з фенотипом Neg.

## 5.2. Вивчення впливу комбінацій БАР лікарських рослин і макролідів на динаміку росту мікробних культур

З метою уточнення отриманих результатів щодо синергічного потенціалу комбінації рослинних екстрактів, антибіотикопотенціюючі властивості яких були підтверджені у попередніх дослідженнях та ЕРИ було використано метод кривої «час-бактерицидний ефект». [178].

В якості тест-культур використано шкірні ізоляти *S. aureus* з фенотипами D та Neg (МБСК ЕРИ 1000,00 мкг/мл та 16,00 мкг/мл). Досліджено 6 екстрактів лікарських рослин на 90 % водному етанолі (табл. 5.9).

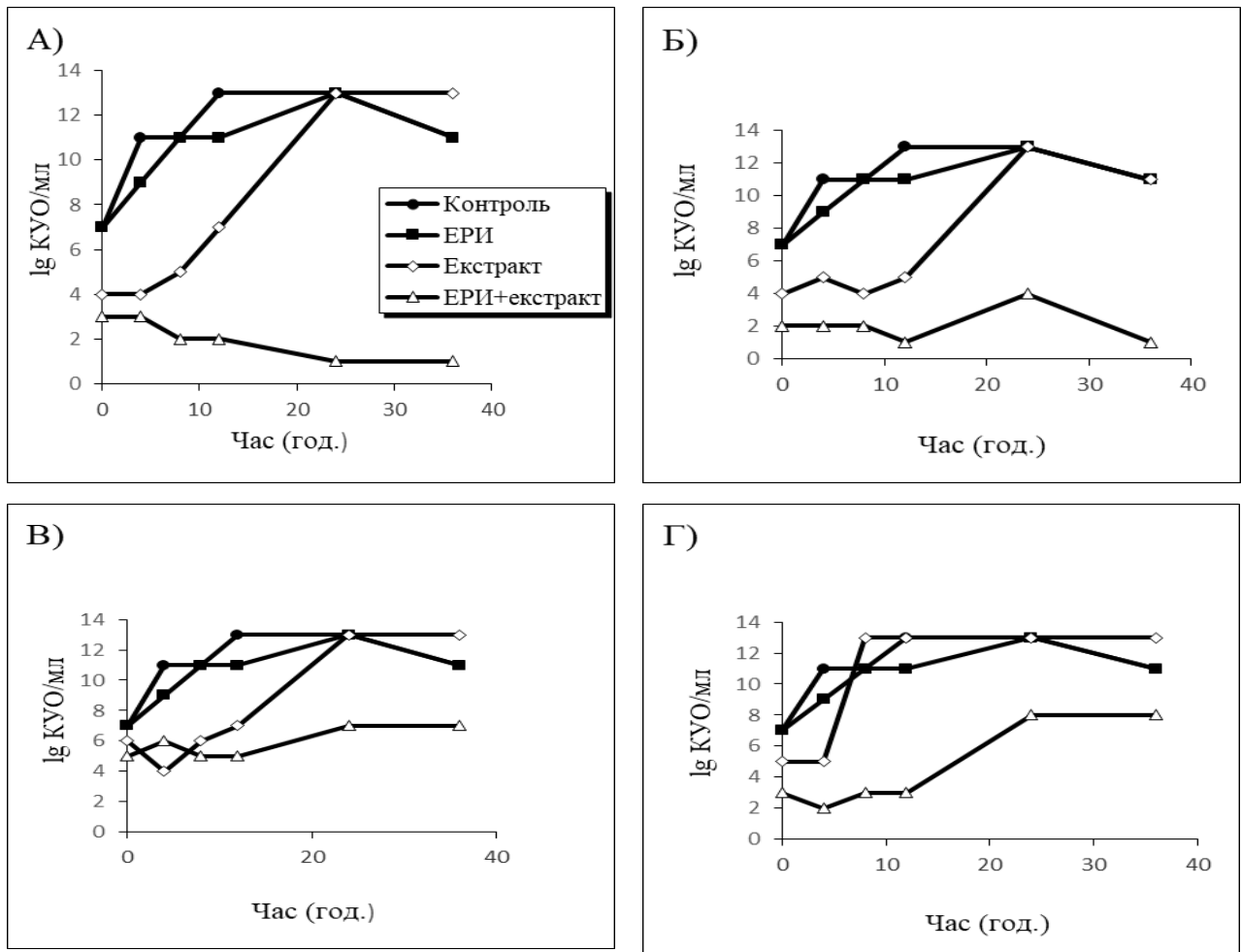
Таблиця 5.9

### Значення МБСК рослинних екстрактів щодо тест-штамів *S. aureus* з індуцибельним та неіндуцибельним фенотипами MLS-резистентності

№ п/п	Назви рослин	Частини рослин	<i>S. aureus</i> ind <sup>+</sup>	<i>S. aureus</i> ind <sup>-</sup>
			МБСК препаратів (мкг/мл*)	
1.	Вільха сіра	плоди	162,5*	40,6
2.	Береза бородавчаста	бруньки	281,3	281,3
3.	Мучниця звичайна	листки	575*	1720
4.	Герань лугова	кореневища	650	162,5
5.	Родовик лікарський	кореневища	600	900
6.	Тамарикс галузистий	листки	1700	1700

**Примітка:** \* – в перерахунку на твердий залишок екстрагованих речовин.

Криві росту культур *S. aureus* в присутності комбінацій ЕРИ з досліджуваними екстрактами представлено на рис. 5.6.



**Рис. 5.6.** Криві росту культур *S. aureus* в присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ, рослинних екстрактів та їх синергічних комбінацій: А) екстракт плодів вільхи сірої; Б) кореневищ герані лугової; В) листків мучниці звичайної; Г) бруньок берези бородавчастої. Примітка: —●— Контроль: кількість колоній без ЕРИ та екстракту; —■— ЕРИ: кількість колоній з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ; —◇— Екстракт: кількість колоній з  $\frac{1}{4}$  МБсК екстракту; —△— ЕРИ+Екстракт: кількість колоній з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ та екстракту (зміни lg КУО/мл).

Аналіз кривих росту контрольних культур показав, що характер росту тест-штамів в присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ був аналогічним росту культури без антибіотика. Екстракти плодів вільхи сірої, кореневищ герані лугової та листків

мучниці звичайної в концентраціях  $\frac{1}{4}$  МБСК значно подовжили тривалість латентної (до 8–12 год.) та логарифмічної (до 24 год.) фаз росту мікробних культур. Комбінації суббактеріостатичних концентрацій ЕРИ з екстрактами плодів вільхи сірої та кореневищ герані лугової, а також препаратом «Альтан» щодо штаму *S. aureus* з фенотипом D проявили синергічну взаємодію, виразно зменшуючи кількість життєздатних мікробних клітин в культурі ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $< -2$ ,  $p < 0,01$ ). При цьому синергічні комбінації ЕРИ з цими екстрактами дозволили досягнути виразного бактерицидного ефекту: через 24–36 год. інкубації в культурах було виявлено лише поодинокі життєздатні бактеріальні клітини (на рівні  $1 \lg$  КУО/мл,  $p < 0,001$ ).

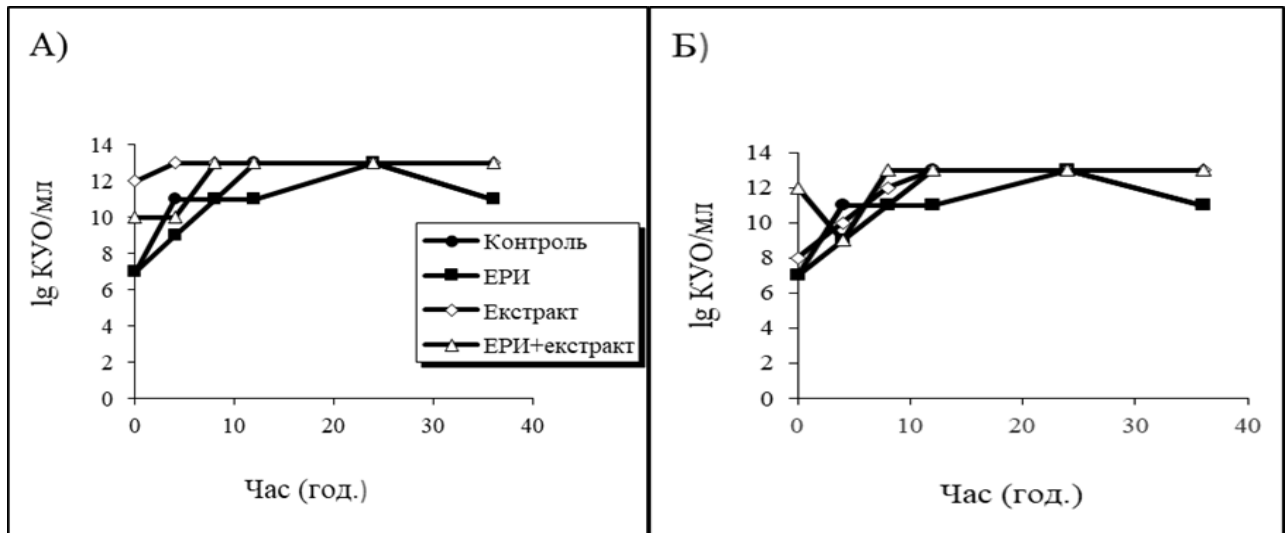
Зауважмо, що комбінації суббактеріостатичних концентрацій ЕРИ з цими екстрактами щодо штаму *S. aureus* з ефлюксімним механізмом MLS-резистентності проявили індіферентність комбінації з антибіотиком.

Екстракти листків мучниці звичайної та бруньок берези бородавчастої проявили синергічну взаємодію з ЕРИ щодо штаму *S. aureus* з ефлюксімним механізмом MLS-резистентності, виразно зменшуючи кількість життєздатних мікробних клітин в культурі ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $< -2$ ,  $p < 0,01$ ). Комбінація суббактеріостатичних концентрацій ЕРИ з екстрактом листків мучниці забезпечила стійкий бактеріостатичний ефект впродовж усього періоду спостереження за мікробними культурами (36 год.) ( $p < 0,01$ ).

Поєднання ЕРИ з екстрактом бруньок берези бородавчастої істотно зменшили число життєздатних мікробних клітин в культурі (до  $2-3 \lg$  КУО/мл) впродовж перших 12 год. інкубації. Через 24–36 год. ріст культури відновився, але за своєю інтенсивністю він значно відставав від росту контрольних культур ( $\Delta \lg$  КУО/мл  $= -5$ ,  $p < 0,01$ ).

Комбінації суббактеріостатичних концентрацій ЕРИ з екстрактами бруньок берези бородавчастої та листків мучниці звичайної щодо штаму *S. aureus* з індуктивним фенотипом MLS-резистентності проявили індіферентність комбінації з антибіотиком.

Криві росту культур *S. aureus* в присутності комбінацій ЕРИ з екстрактами листків тамариксу галузистого та кореневищ родовика лікарського представлено на рис. 5.7.



**Рис. 5.7.** Криві росту культури *S. aureus* з фенотипом D в присутності комбінацій ЕРИ з екстрактом листків тамариксу галузистого (А) та кореневищ родовика лікарського (Б). Примітка: —●— Контроль: кількість колоній без ЕРИ та екстракту; —■— ЕРИ: кількість колоній з ¼ МБсК ЕРИ; —◇— Екстракт: кількість колоній з ¼ МБсК екстракту; —△— ЕРИ+Екстракт: кількість колоній з ¼ МБсК ЕРИ та екстракту (зміни lg КУО/мл).

Екстракт листків тамариксу галузистого та кореневищ родовика лікарського, які були вибрані нами для подальших досліджень як перспективні на основі даних якісного скринінгового тестування, покладених на них надій не виправдали. Екстракт листків тамариксу галузистого, хоч і проявив виразну синергічну взаємодію з ЕРИ щодо штамів *S. aureus* з індуктивним фенотипом при дослідженні методом «титрувальної панелі» (середнє значення ФІКІ ( $0,189 \pm 0,29$ );  $p < 0,01$ ), у ході спостереження за ростом періодичної культури нами виявлено несподіваний ефект, який не співпав з прогнозом. Аналіз кривої продемонстрував індиферентність цієї комбінації щодо досліджуваного штаму та шкірного ізоляту з ефлюксним механізмом MLS-резистентності ( $-2 \leq \Delta \lg$

КУО/мл  $\leq 2$ ). Не підтвердилося припущення про протимікробну ефективність комбінації ЕРИ з екстрактом кореневищ родовика лікарського, який при дослідженні методом «титрувальної панелі» показав сумарну дію з ЕРИ щодо штамів з фенотипом D (ФІКІ  $(0,812 \pm 0,52)$ ;  $p < 0,01$ ) та синергічну щодо штамів з ефлюксомним механізмом (ФІКІ  $(0,34 \pm 0,22)$ ;  $p < 0,01$ ).

### 5.3. Вивчення впливу БАР екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) на ПАЕ макролідів відносно стафілококів з індукційним фенотипом MLS-резистентності

Проведено дослідження ПАЕ макролідів на прикладі ЕРИ та впливу на нього БАР екстракту плодів вільхи сірої, який характеризує фармакокінетичні аспекти протимікробної дії препаратів, а також з високою чутливістю дозволяє оцінити синергізм їх комбінацій (рис.5.8.).

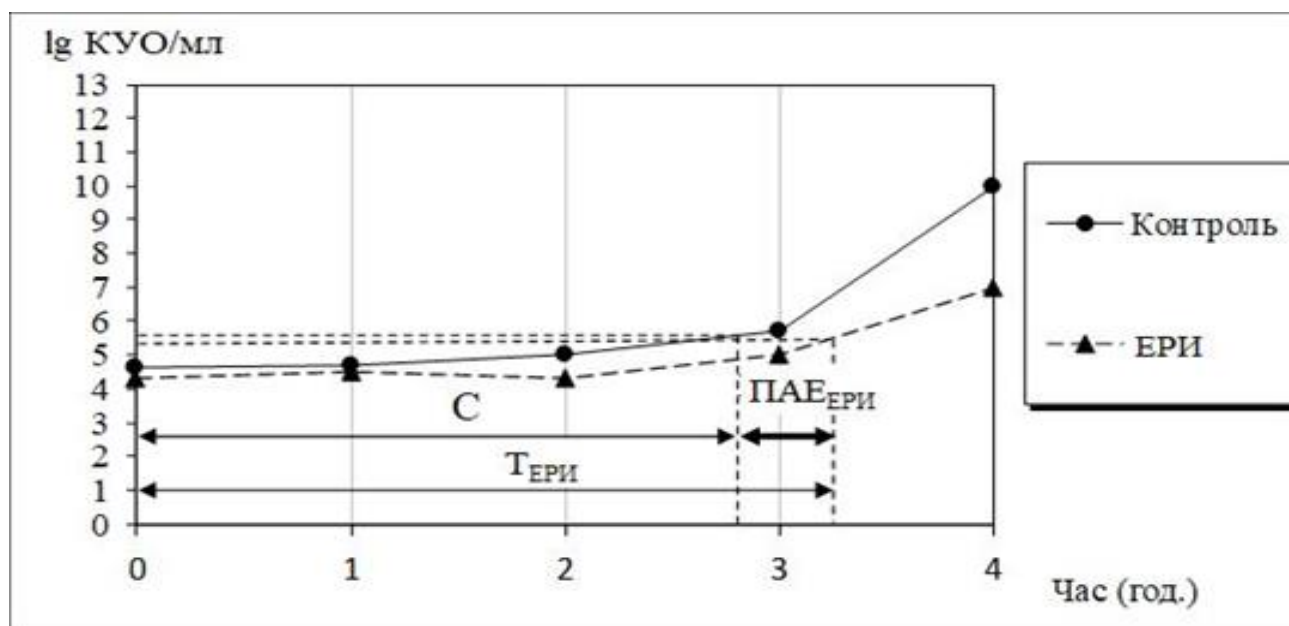
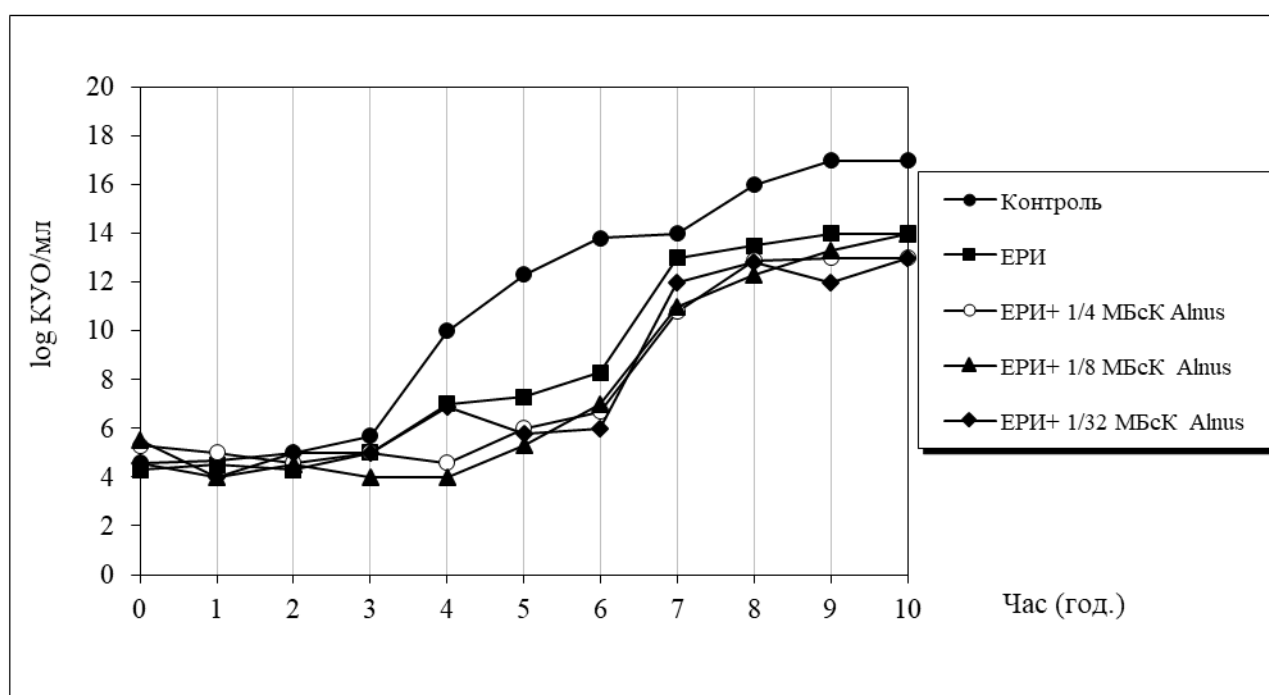


Рис. 5.8. Розрахунок ПАЕ для ЕРИ у штаму *S. aureus* з індукційним фенотипом.  $T_{ЕРИ}$  – час, необхідний для наростання числа мікробних клітин у дослідній культурі на 1 lg КУО/мл, порівняно з початковим рівнем (0 год.);  $C$  – час, необхідний для наростання числа мікробних клітин у контрольній культурі на 1 lg КУО/мл порівняно з початковим рівнем (0 год.).

Результати проведеного нами дослідження показують, що ПАЕ ЕРИ у штаму *S. aureus* з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності становив 0,5 год.

Вплив суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи сірої на ПАЕ ЕРИ у штаму *S. aureus* з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності продемонстровано на рис. 5.9.



**Рис. 5.9.** Вплив суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) на ПАЕ ЕРИ у штаму *S. aureus* з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності.

Нами вивчено вплив екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) на ПАЕ макролідів на прикладі ЕРИ. Встановлено, що у присутності екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) спостерігалось збільшення тривалості ПАЕ ЕРИ: при  $1/4$  МБсК екстракту – до 2,8 год., при  $1/8$  МБсК – до 3,1 год. та при  $1/32$  МБсК – до 2,7 год ( $p < 0,01$ ).

Цікаво, що збільшення тривалості ПАЕ ЕРИ під впливом цього екстракту істотно не залежало від його концентрації та однаково проявлялося в усіх трьох



тестованих розведеннях. Раніше нами було помічено, що у штамів *S. aureus* з високим рівнем MLS-резистентності спостерігалось незначне (2–8-кратне) зниження МБСК ЕРИ в присутності 1 мкМ арсенату натрію – відомого інгібітора АТФ-залежних мембранних pomp, до яких належить ефлюксна помпа макролідів MstA. Отже, такі штами *S. aureus* володіють подвійним механізмом резистентності до макролідів. На фоні функціонування вискоефективного ензиматичного рибосомального механізму резистентності мембранна ефлюксна помпа уже не має істотного клінічного значення (оскільки надзвичайно високих значень МБСК абсолютно не реально досягнути в умовах організму).

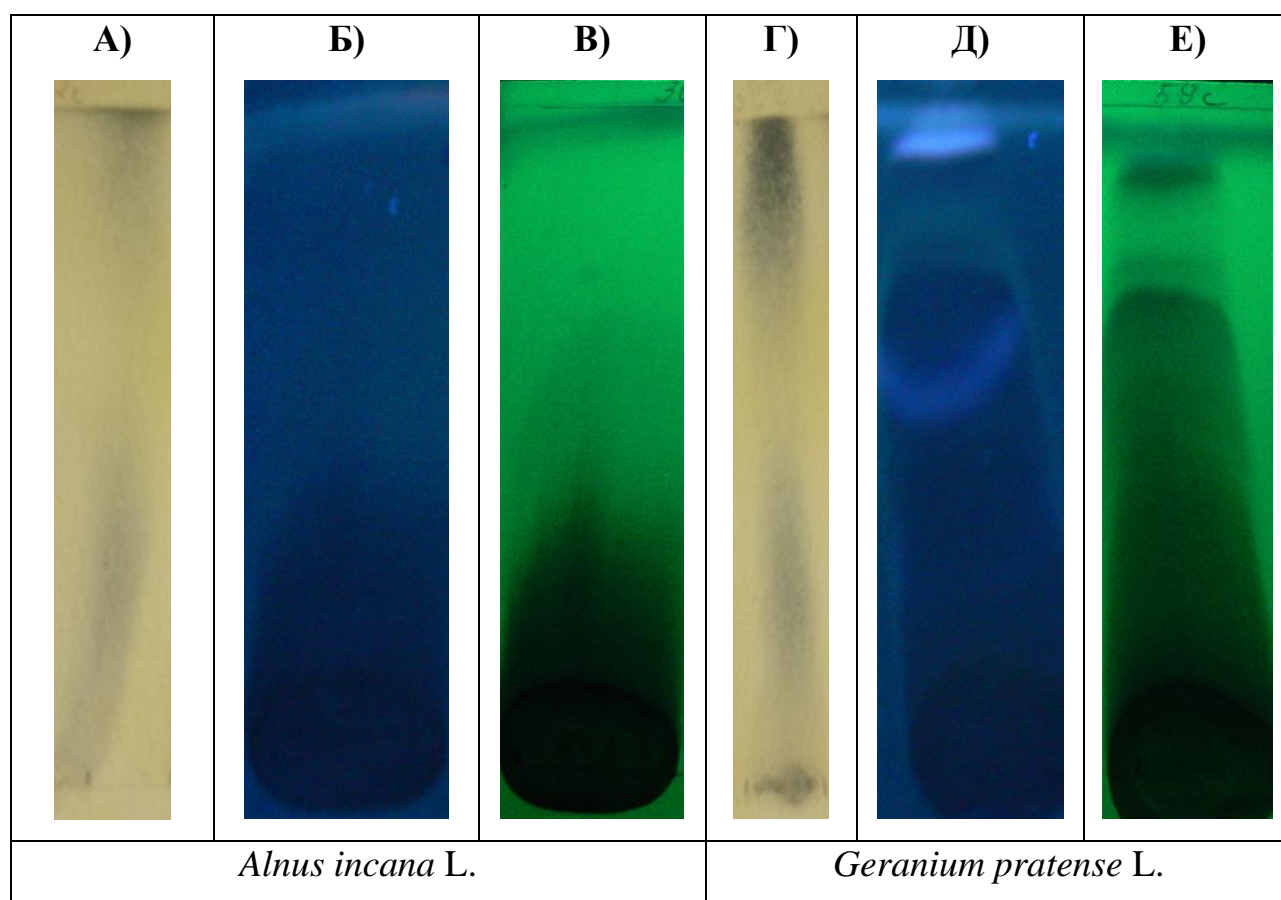
Але в нашому дослідженні, можна висловити припущення, що активні компоненти екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) через блокування ефлюксної помпи можуть сповільнювати активне виведення антибіотика з бактеріальної клітини. Це може бути одним із пояснень виявленого збільшення тривалості ПАЕ ЕРИ щодо досліджуваного штаму *S. aureus* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.

Крім того, факт вираженого зниження резистентності до макролідів індукцибельного типу з одночасним істотним подовженням ПАЕ під впливом екстракту плодів вільхи сірої може вказувати на здатність його компонентів викликати стійке і незворотне блокування активності аденін- $N^6$ -метилтрансферази (відповідальної за посттранскрипційну модифікацію 23S-рРНК), або пригнічувати експресію хромосомних генів родини *erm* (A-C).

#### **5.4. Біоавтографічна ідентифікація активних компонентів рослинних екстрактів, які виявляють синергізм протимікробної дії з макролідами**

Для попереднього в'яснення хімічної природи БАР екстрактів лікарських рослин, що проявили достовірний синергізм протимікробної дії з макролідами щодо клінічних штамів стафілококів з індукцибельним механізмом MLS-резистентності (на прикладі ЕРИ) виконано їх біоавтографічні дослідження. На пластинках «Sorbfil» та хроматографічному папері виготовлено хроматограми

екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), а також препарату «Альтан» на 90 % етанолі у 2-х системах розчинників: н-бутанол – оцтова кислота – вода 20:5:25 (система 1) та етилацетат – метанол–вода 100:13,5:10 (система 2). Хроматограми проявляли 3 % розчином  $\text{FeCl}_3$  для виявлення поліфенольних сполук. Крім того, хроматограми проглядали у двох спектрах 254 нм та 365 нм ультрафіолетового світла (рис. 5.10.).

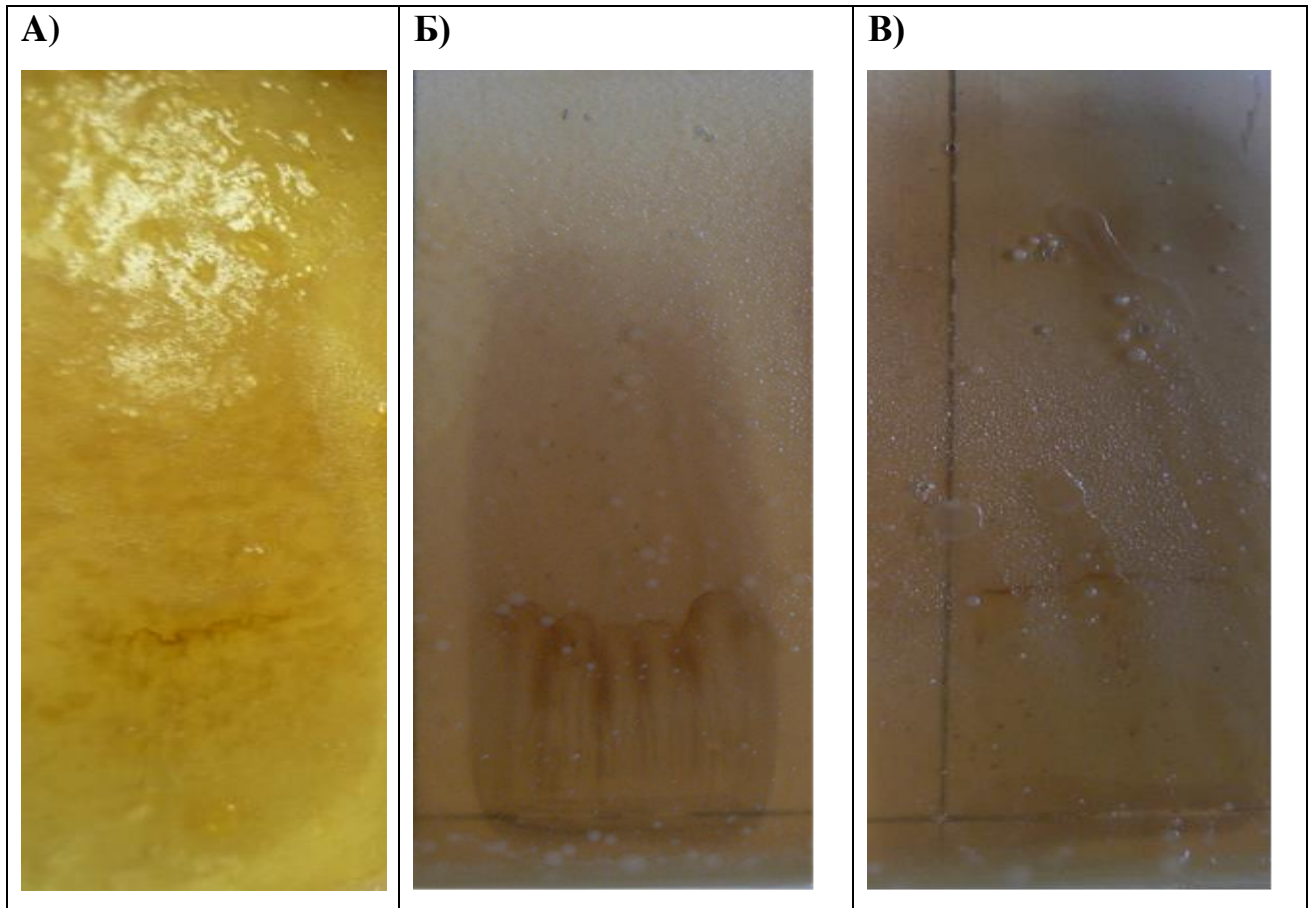


**Рис. 5.10.** Хроматограми (система 2) екстракту плодів вільхи сірої та кореневищ герані лугової: (А, Г) – звичайне освітлення проявка 3 % розчином  $\text{FeCl}_3$ , (Б, Д) – вигляд в ультрафіолетовому світлі (365 нм), (В, Е) – ультрафіолетовому світлі (254 нм).

Поява черно-фіолетового забарвлення свідчила про наявність дубильних речовин у досліджуваних екстрактах, тому зроблено припущення про наявність

гідролізабельних танінів.

На рис. 5.11. зображено біоавтограми антибіотикопотенціуючої активності екстракту плодів вільхи сірої, «Альтану» та кореневищ герані лугової щодо тест-штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.



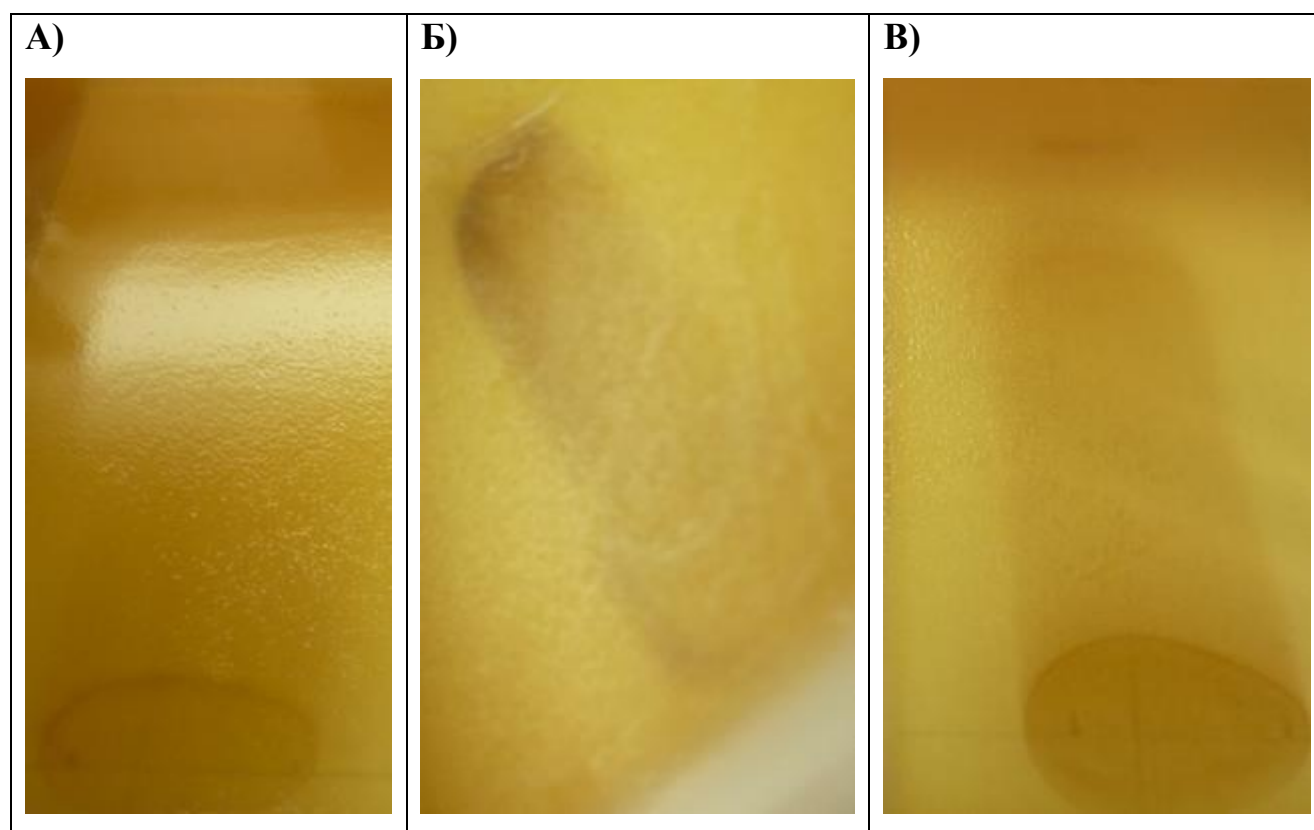
**Рис. 5.11.** Біоавтограми екстракту плодів вільхи сірої (А), «Альтану» (Б) та кореневищ герані лугової (В). Реєстрація росту культур тест-штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності на середовищах з  $\frac{1}{4}$  МБсК ЕРИ – 125 мкг/мл.

На біоавтограмах екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) та препарату «Альтан» покритих агаровим гелем, що містив  $\frac{1}{4}$  МПК ЕРИ (засіяним тест-культурою *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності) недалеко від лінії старту візуалізувались зони з чіткими краями

вираженого гальмування росту тест-культури ( $R_f = 0,26-0,32$  та  $R_f = 0,11-0,14$  відповідно).

Біоавтограми екстракту кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) демонстрували присутність іншого класу сполук з антибіотикопотенціуючою активністю відносно тест-штаму *S. epidermidis*, виявлених поблизу лінії фінішу і досить великих за площею ( $R_f = 0,82-0,96$ ), із вираженими гідрофобними властивостями. Можемо припустити, що ці сполуки належать до ефірних олій.

На рис. 5.12. зображено біоавтограми протимікробної активності екстракту плодів вільхи сірої, «Альтану» та кореневищ герані лугової щодо тест-штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.



**Рис. 5.12. Біоавтограми екстракту плодів вільхи сірої (А), «Альтану» (Б) та кореневищ герані лугової (В). Реєстрація росту культур тест-штаму *S. epidermidis* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності на середовищах без ЕРІ.**

Зауважимо, що прямої протимікробної активності жодна фракція досліджуваного екстракту та препарату не проявила.

Аналогічні біоавтографічні дослідження екстрактів та препарату «Альтан» щодо штаму *S. epidermidis* з ефлюксным механізмом MLS-резистентності показали відсутність їх прямої протимікробної та антибіотикопотенціуючої активності. Така активність ще раз підтверджує, що основною мішенню активних компонентів досліджуваних екстрактів не є ефлюксна помпа MsrA.

### 5.5. Вивчення впливу БАР екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) на темпи набування MLS-резистентності шкірними ізолятами стафілококів

У табл. 5.10 наведено значення МБсК ЕРИ в процесі формування стійкості високого рівня у штаму *S. epidermidis* з ефлюксным механізмом MLS-резистентності та вплив на їх значення суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи сірої.

Таблиця 5.10

#### Формування резистентності у штаму *S. epidermidis* з фенотипом Neg до ЕРИ та вплив на її темпи екстракту плодів вільхи сірої.

Досліджувані компоненти		Вих. МБсК ЕРИ	МБсК ЕРИ після <i>n</i> кількості пасажів					
			5	10	15	20	25	30
ЕРИ	МБсК (мкг/мл)	32	128*	256*	512**	512	1024**	1024
	кратність збільшення МБсК	0	4	8	16	16	32	32
ЕРИ+ <sup>1/4</sup> МБсК <i>Alnus incana</i> L.	МБсК (мкг/мл)	32	8	4*	4	2**	1**	1
	кратність зменшення МБсК	0	4	8	8	16	32	32

продовження табл. 5.10

Досліджувані компоненти		Вих. МБсК ЕРИ	МБсК ЕРИ після $n$ кількості пасажів					
			5	10	15	20	25	30
Контроль	$\frac{1}{4}$ МБсК <i>Alnus incana</i> L.	32	32	32	32	32	32	32
	90% етанол+ ДМСО МБсК	32	32	32	32	32	32	32

**Примітки:** 1.  $n$  – кількість пасажів;

2. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

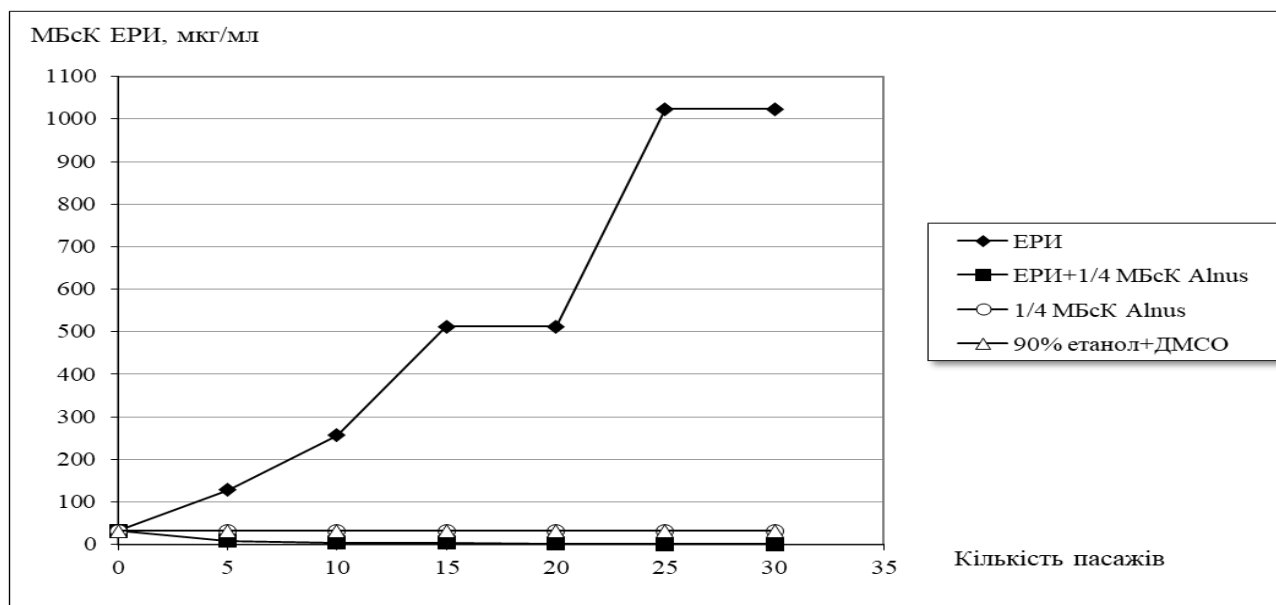
У процесі експерименту у тест-штаму *S. epidermidis* (фенотип Neg) спостерігалось достатньо швидке наростання резистентності до ЕРИ ( $F = 34,2804$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 5,9874$ ,  $p = 0,0011$ ). Вихідна МБсК ЕРИ для нього становила 32 мкг/мл. Після 5-го пасажу вона зросла у 4 рази і до 10-го пасажу досягла 256 мкг/мл, що перевищувало початковий рівень у 8 разів. Після 15-го пасажу МБсК ЕРИ зросла у 16 разів та зберігалась на цьому рівні до 20-го пасажу. На момент закінчення експерименту (30 пасажів на середовищі з антибіотиком) МБсК ЕРИ становила 1024 мкг/мл, що перевищувало аналогічний показник материнського штаму в 32 рази.

У присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК екстракту плодів вільхи сірої наростання базально низької резистентності до ЕРИ у штаму *S. epidermidis* (фенотип Neg) не спостерігалось ( $F = 9,7497$ ;  $F > F_{\text{крит max}} = 5,9874$ ,  $p = 0,0205$ ). Після 5-го пасажу в цьому випадку вихідна МБсК ЕРИ знизилась у 4 рази. Після 10-го пасажу МБсК ЕРИ становила 4 мкг/мл. Після 20-го пасажу було зареєстровано зниження МБсК ЕРИ у 32 рази та становила 1 мкг/мл і до 30-го пасажу її змін не спостерігалось. Таким чином, після тридцяти пасажів в середовищі з ЕРИ та  $\frac{1}{4}$  МБсК екстракту плодів вільхи сірої шкірний ізолят *S. epidermidis* Neg повністю відновив чутливість до антибіотика.

Двофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA) одержаних результатів

нами підтверджена достовірність впливу екстракту плодів вільхи на чутливість тест-штаму *S. epidermidis* Neg до ЕРИ ( $F=9,4397$ ;  $F > F_{\text{крит max}}=3,8852$ ,  $p=0,0034$ ).

Формування стійкості у *S. epidermidis* з ефлюксным механізмом MLS-резистентності до ЕРИ та вплив на неї екстракту плодів вільхи сірої продемонстровано на рис. 5.13.



**Рис. 5.13. Формування стійкості у *S. epidermidis* з ефлюксным механізмом MLS-резистентності до ЕРИ та вплив на неї екстракту плодів вільхи сірої.**

У чутливого до макролідів штаму *S. epidermidis* резистентності до ЕРИ після 30 пасажів в МПБ із зростаючими концентраціями антибіотика викликати не вдалося.

Отримані нами результати продемонстрували, що під впливом селективного тиску ЕРИ штам з низьким початковим рівнем резистентності, зумовленим ефлюксом препарату з клітини, доволі швидко досяг резистентності високого рівня. Біологічно активні сполуки екстракту плодів вільхи виразно блокували цей процес набування резистентності. Більше того, в присутності суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи

спостерігалася достовірна елімінація фенотипової ознаки резистентності, властивої материнському штаму.

### **Висновки до розділу 5:**

1. Видова належність шкірних ізолятів стафілококів не впливає на здатність рослинних екстрактів відновлювати чутливість культур до ЕРИ.

2. Екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.), кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) та препарат «Альтан» достовірно відновлюють чутливість до ЕРИ у штамів *S. epidermidis* та *S. aureus* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності. Вказаний вид біологічної активності виявлено у рослинних екстрактів вперше.

3. Активні компоненти бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) є блокаторами мембранної помпи MsrA, що відповідає за активне виведення антибіотика з бактеріальної клітини.

4. В присутності екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) спостерігається збільшення тривалості ПАЕ ЕРИ (від 0,5 до 3,1 год.) щодо *S. aureus* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності.

5. Екстракт плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L. ( $1/4$  МБсК)) після 30 пасажів на середовищі з ЕРИ (1 МБсК) знижують МБсК антибіотика в 32 рази у MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* з низьким початковим рівнем резистентності, що зумовлений ефлюксом ЕРИ з бактеріальної клітини. Крім того, в присутності суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи спостерігається достовірна елімінація фенотипічної ознаки резистентності, властивої материнському штаму.

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях [198, 200, 202, 203, 206, 207, 214–221].



## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сучасному етапі резистентність збудників інфекційних захворювань до протимікробних препаратів стала однією з основних проблем системи охорони здоров'я. Еволюційно мікроорганізми розвинули резистентність до всіх відомих антибактеріальних препаратів [28].

Найбільшою клінічною та епідеміологічною проблемою стало поширення MRS штамів мікроорганізмів [194]. Згідно з даними Центру нагляду за заразними захворюваннями Великобританії, констатовано факт зростання рівня метицилінрезистентності штамів *S. aureus*, виділених від пацієнтів із бактеріємією, від 2% у 1990 і 1991 рр., 43% у 2002 р. та 70% у 2014 р. [195, 196]. За даними ВООЗ частота виділення MRSA з різних джерел за останні 5 років досягла 54 – 93 % в Бразилії [31], 60 % в Японії [32, 33], 40 % в США [34] та 70 % в Україні [35]. Цей тип резистентності характеризується перехресною стійкістю до β-лактамних антибіотиків та асоційованою резистентністю до макролідів, аміноглікозидів, тетрациклінів та фторхінолонів.

На фоні глобальної проблеми метицилінрезистентності, меншу увагу приділяють розвитку асоційованої резистентності, переважно у стафілококів, до макролідів і лінкозамідів, які являються альтернативними препаратами при лікуванні інфекцій шкіри та м'яких тканин викликаних MRS штамми та найчастіше використовуються при гіперчутливості до пеніцилінів [36–39]. Відсоток виділення MLS-резистентних штамів серед грампозитивних коків коливається в межах від 38,6 % (Польща, Угорщина, Франція, Іспанія, Італія) до 80 % (Південна Корея) [5, 40, 41].

Поширенню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, в тому числі серед збудників інфекційних уражень шкіри, сприяють широке неконтрольоване використання антибіотиків, недотримання правил раціональної антибіотикотерапії, природні мутації та рекомбінації у мікробних популяціях [29, 30].

Через декілька років після запровадження ЕРИ в клінічну практику у Франції, Великобританії, Канаді та США з'явилися перші публікації про виникнення резистентності у клінічних штамів стафілококів до цього антибіотика [43]. Еритроміцин резистентні штами *S. aureus* вперше описані у 1957 році Гародом у США [46]. Ця резистентність часто поширюється на споріднені з макролідами лінкозаміди та стрептограмін В, які відрізняються за структурою, але мають майже однаковий механізм дії [11, 47]. Такий вид антибіотикорезистентності називають  $MLS_B$ -резистентністю [38, 48, 49]. Для генетичної характеристики  $MLS$ -резистентних штамів використовують ПЛР-ампліфікацію фрагментів хромосомної ДНК, молекулярну гібридизацію [41, 50, 51] та імпульсно-польовий гель електрофорез фрагментів макрорестрикції хромосомної ДНК [40, 49].

Виділяють три основні механізми  $MLS$ -резистентності: модифікація рибосомальної 23S-рРНК ферментом аденін- $N^6$ -метилтрансферазою – продуктом генів родини *erm*, ефлюкс антибіотиків мембранними помпами MefA та MsrA та модифікація антибіотика ферментами (естеразами, ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами) [50, 52–54].

Найбільше клінічне значення для стафілококів мають два механізми  $MLS$ -резистентності: модифікація мішені (резистентність рибосомального типу) та активне виведення (ефлюкс) препаратів з бактеріальної клітини [55]. Модифікація 23S-рРНК за рахунок дії ферменту метилтрансферази, що є продуктом генів родини *erm*, зумовлює високий рівень резистентності до макролідів [53]. Цей фермент метилує N(6) ділянку аденіну 2058 23S-рРНК і як наслідок, виникають зміни просторової структури місця з'єднання аміноцукрів макролідів до 50 субодиниці рибосоми та блокування процесу елонгації пептидного ланцюга [5].

Експресія ферменту метилази у стафілококів буває конститутивною та індукцибельною. При індукцибельному типі резистентність поширюється на 14-членні та 15-членні макроліди, 16-членні макроліди та лінкозаміди зберігають протимікробну активність [54, 62]. Механізм індукції резистентності

достеменно не вивчений. Вчені припускають, що ефективність індукції резистентності залежить від концентрації макролідів в бактеріальній клітині. Низька концентрація макролідів стимулює активний синтез *erm* генів, а якщо кількість антибіотика надто висока, то процес трансляції *erm* гена на мРНК припиняється [46].

Конститутивному типу резистентності характерна стійкість до всіх антибіотиків MLS-групи. Індуцибельний та конститутивний тип резистентності не пов'язаний з класом *erm* гена, а залежить від його регуляторної ділянки.

В основі ефлюксного механізму резистентності лежить активне виведення препаратів з мікробної клітини мембранними помпами MefA і MsrA, які кодується генами *mef* (забезпечує ефлюкс макролідів), *msr(A)* або *msr(B)* (забезпечує ефлюкс макролідів та стрептограміну В) та *lsa* (забезпечує ефлюкс лінкозамідів та стрептограміну А), розташованими у плазміді pNE24, [36, 65, 53]. Ген *msr(A)* знайдено у всіх штамів стафілококів з ефлюксным типом без індукції резистентності на КЛІ, він має виключно плазмідне походження та кодує синтез АТФ-зв'язуючого комплексу MsrA, що відповідає за енергозалежне виведення ЕРІ та інших 14- і 15-членних макролідів [52, 58]. Мембранна помпа MsrA, яка належить до суперродини АТФ-залежних мембранних АВС-транспортерів (АТФ-binding cassette), виявляється у *S. aureus* і КНС [66, 67]. Цей тип MLS-резистентності переважає у КНС та вперше був описаний у клінічних штамів *S. epidermidis* [68]. Помпа MsrA забезпечує низький рівень MLS-резистентності, який поширюється лише на 14- та 15-членні макроліди і стрептограмін В та отримав назву MS фенотипу [49, 58]. Лінкозаміди і 16-членні макроліди до числа можливих субстратів помпи MsrA не входять [52].

Разом з тим, активний ефлюкс розглядається як перший етап формування мікробними клітинами резистентності високого рівня і не тільки до макролідів, а й до інших протимікробних препаратів: фторхінолонів, тетрациклінів, акридинів, катіонних сполук різної структури. Тому встановлення механізмів MLS-резистентності клінічних ізолятів має важливе значення для забезпечення

раціональної антибіотикотерапії пацієнтів.

Відсоток виділення MLS-резистентних стафілококів з рибосомальним типом переважає у країнах Європи та Південної Америки, тоді як штами з ефлюксомним механізмом частіше зустрічаються у США та Японії [5, 8, 38, 61].

За допомогою програми WHONET 5.1, яка містить дані мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу, постійно проводить моніторинг виділених та ідентифікованих штамів мікроорганізмів, проводить статистичний аналіз антибіотикограм клінічних штамів, нами досліджено поширенням шкірних ізолятів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності.

Виявлено значне поширення штамів стафілококів резистентних до антибіотиків MLS-групи серед шкірних ізолятів *S. aureus* (45,0 %) та КНС (88,0 %).

Серед ідентифікованих MLS-резистентних шкірних ізолятів *S. aureus* переважали штами з конститутивним фенотипом (70,0 %) (фенотип R), що характеризувався високим рівнем резистентності до всіх антибіотиків цієї групи. За даними літературних джерел, стафілококи з аналогічним фенотипом MLS-резистентності володіють повними наборами генів рибосомального типу *ermA*, *ermB* та *ermC* у поєднанні з геном плазмідного походження *msrA*, що кодує мембранну АТФ-залежну помпу MsrA [63].

Серед ідентифікованих MLS-резистентних шкірних ізолятів КНС переважали штами з індукцибельним фенотипом (64,0 %) (D та D<sup>+</sup>), що характеризувався стійкістю до 14-членних макролідів та індукцією резистентності на 16-членні макроліди та лінкозаміди. За даними генетичного аналізу (ПЛР) у стафілококів з аналогічними індуктивними фенотипами продемонстровано наявність генів MLS-резистентності *ermA* у фенотипу D та *ermC* (у поєднанні з геном *ermA*, або без нього) у фенотипу D<sup>+</sup> [63].

Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0 %) та КНС (25,0 %) проявила низький рівень MLS-резистентності (Neg), що характеризувався резистентністю тільки до 14-членних макролідів. На основі генетичного аналізу

встановлено, що він забезпечується виключно ефлюксною помпою MsrA, що відповідає за активне виведення антибіотиків з бактеріальної клітини [63].

Порівнюючи дані антибіотикограм клінічних штамів стафілококів, виділених в науково-дослідній лабораторії мікробіологічних досліджень ІФНМУ протягом 1990-2006 рр. з результатами проведеного нами аналізу можемо зробити висновок, що спостерігається тенденція до зростання частоти виділення клінічних штамів стафілококів з високим рівнем MLS-резистентності. Протягом вказаного періоду виділено більше 50 % клінічних штамів стафілококів з резистентністю тільки до 14-членних макролідів та 30 % з високим рівнем MLS-резистентності. Серед КНС резистентність до макролідів поширена достовірно частіше, ніж серед штамів *S. aureus* [124].

Проведено фенотипову ідентифікацію детермінант MLS-резистентності 101 шкірного ізоляту стафілококів, виділеного в науково-дослідній лабораторії мікробіологічних досліджень ІФНМУ від пацієнтів з різними формами піодермій: 51 штам *S. aureus* і 50 штамів КНС. Серед КНС переважали штами *S. epidermidis*, поодинокі належали до видів *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*. На основі аналізу результатів дво- і тридискових тестів із застосуванням різних комбінацій 14-членних (ЕРИ, КТМ, РКМ) і 16-членних (СР) макролідів та лінкозамідів (ЛН, КЛІ) усі досліджені клінічні штами стафілококів вдалося класифікувати на 5 [197] із 6 описаних раніше фенотипів [63, 64, 171].

Проаналізовані антибіотикограми досліджуваних клінічних штамів та дані генетичного аналізу штамів з аналогічними фенотипами MLS-резистентності за даними літературних джерел, дали можливість встановити виразні паралелі між механізмами MLS-резистентності стафілококів та її фенотиповими проявами.

Фенотип D характеризувався виразною деформацією ЗЗР навколо КЛІ з боку ЕРИ та малими розмірами ЗЗР навколо диску з ЕРИ (6–7 мм) після 16-18 годин інкубації [197].

Фенотип  $D^+$  характеризувався деформацією ЗЗР навколо КЛІ з боку ЕРИ та одночасною появою невеликої кількості колоній між дисками з антибіотиками через 24 години інкубації, які краще візуалізувалися в прохідному світлі. Для цього фенотипу властива також абсолютна відсутність ЗЗР навколо диску з ЕРИ. У стафілококів з фенотипом  $D^+$  інші 14-членні макроліди (КТМ, РКМ) також володіли здатністю індукувати резистентність до ЛН. Феномен індукції резистентності до 16-членного макроліда SR у них зберігався [197]. За даними генетичного аналізу (ПЛР) у стафілококів з аналогічними індуктивними фенотипами продемонстровано наявність генів MLS-резистентності *ermA* у фенотипу D та *ermC* (у поєднанні з геном *ermA* або без нього) у фенотипу  $D^+$  [63].

Фенотип R характеризувався відсутністю ЗЗР навколо всіх дисків з макролідами і лінкозамідами через 16–18 годин інкубації. Результати генетичного аналізу свідчать, що стафілококи з таким фенотипом MLS-резистентності володіють повними наборами генів рибосомального типу резистентності *ermA*, *ermB* та *ermC* у поєднанні з геном плазмідного походження *msrA*, що кодує мембранну АТФ-залежну помпу MsrA [63]. Для стафілококів з описаними трьома фенотипами MLS-резистентності (D,  $D^+$  та R) властиві дуже високі значення МБсК та МБцК ЕРИ (>1000 мкг/мл) [63]. За результатами проведеного нами дослідження МБсК ЕРИ щодо штамів стафілококів з фенотипами D,  $D^+$  та R знаходилися в діапазоні концентрацій 500 – 4000 мкг/мл [197].

Фенотип Neg, або за останніми даними літератури MS фенотип [49], проявлявся малою ЗЗР навколо диску з ЕРИ та інших 14-членних макролідів, чутливістю до КЛІ, СР, ЛН, із діаметром ЗЗР більше 20-ти мм та відсутністю індукції резистентності. Цей фенотип властивий для штамів з класичним конститутивним типом резистентності тільки до 14-членних макролідів. На основі генетичного аналізу встановлено, що він забезпечується виключно ефлюксом механізмом плазмідного походження (геном *msrA*) [63]. Штамам з цим типом резистентності властиві невисокі значення МБсК ЕРИ (<128 мкг/мл)

[65]. За результатами проведеного нами дослідження МБсК ЕРИ щодо штамів стафілококів з фенотипами Neg знаходилися в діапазоні концентрацій 32 – 250 мкг/мл.

Останній з вивчених нами фенотипів – S характеризувався доброю чутливістю культур до всіх макролідів і лінкозамідів з великими значеннями діаметрів ЗЗР. Значення МБсК та МБцК ЕРИ для фенотипу S становили 1–4 мкг/мл [197]. Штами з цим фенотипом були використані у дослідженні з метою порівняння протимікробної активності рослинних екстрактів щодо шкірних ізолятів резистентних та чутливих до антибіотиків MLS групи.

У літературі описано ще один фенотип MLS-резистентності – HD (від англ. *hazy* – невиразний). Він характеризується невираженим, рівномірним ростом мікроорганізмів на дні чашки Петрі по всьому діаметру ЗЗР. Цей фенотип не є індуктивним, так як ріст мікроорганізмів навколо КЛІ за інтенсивністю відповідає росту навколо диску з ЕРИ. Генетичний аналіз підтверджує конститутивний механізм MLS-резистентності, що відповідає фенотипу R [63, 64].

Таким чином, за допомогою проведеного дослідження здійснено фенотипову характеристику механізмів MLS-резистентності сучасних збудників піодермій до антибіотиків, що найчастіше використовуються при лікуванні інфекційних уражень шкіри. Крім того, визначення індуктивного та неіндуктивного фенотипів резистентності у стафілококів – основних збудників піодермій дозволило оцінити терапевтичну ефективність антибіотиків MLS-групи.

Фармакологічна блокада ефлюкських механізмів резистентності до макролідів дає можливість ідентифікувати помпу MsrA у клінічних штамів стафілококів без застосування генетичних методів. Вибірковість субстратів помпи MsrA забезпечується гідрофільним білком MsrA, який містить два сайти зв'язування АТФ. Дослід з <sup>14</sup>C-еритроміцином показав, що помпу MsrA можна заблокувати певними хімічними речовинами: протоніофор м-хлорфенілгідрозон карбонілціанід (є ефективним інгібітором ефлюксної помпи NorA, що

забезпечує активне виведення фторхінолонів з мікробної клітини), арсенати (інгібітори синтезу АТФ) [52] та 2,4-динітрофенол [69]. Таким чином, для з'ясування природи стійкості досліджуваних штамів стафілококів з неіндуктивним фенотипом MLS-резистентності (Neg) та штамів з проміжною чутливістю до макролідів нами було використано неспецифічні блокатори помпи MsrA – арсенат натрію та 2,4-динітрофенол, що пригнічують синтез АТФ у мікробних клітинах. Функціональна блокада помпи MsrA у еритроміцинрезистентних штамів проявляється чутливістю до арсенату натрію та 2,4-динітрофенолу. Для проведення дослідження було визначено протимікробні концентрації арсенату натрію (МБсК 1 мкМ/мл, МБцК 2 мкМ/мл), 2,4-динітрофенолу (МБсК 1 мкМ/мл, МБцК 2 мкМ/мл) для більшості штамів та вибрано їх суббактеріостатичні концентрації (МБсК 0,5 мкМ/мл).

У більшості тест-штамів спостерігалось значне зниження МБсК та МБцК ЕРИ. Середні значення кратності зниження МБсК та МБцК ЕРИ в присутності арсенату натрію становили 99 і 123 та 2,4-динітрофенолу 250 і 277 відповідно. Результати проведеного дослідження вказують на ефлюксну природу резистентності тест-штамів стафілококів до макролідів.

Таким чином за допомогою штамів стафілококів з неіндуктивним фенотипом одержано можливість здійснити скринінгове тестування рослинних екстрактів на здатність відновлювати їх чутливість до ЕРИ за рахунок блокування ефлюксного механізму резистентності MsrA. Тоді як штам з індуктивним фенотипом служили індикаторами подолання MLS-резистентності високого рівня за рахунок модифікації мішені (резистентність рибосомального типу).

Досвід багатьох поколінь доводить, що рослинний світ є невичерпним джерелом лікарських засобів. Рослинні препарати здавна використовуються у традиційній медицині багатьох культур та є важливою складовою охорони здоров'я та економіки різних країн світу [73, 74]. Згідно з останніми даними ВООЗ близько 80 % всього населення Землі використовує рослинну сировину для лікування різних захворювань та інфекційних зокрема, приблизно 25 %



сучасних ліків, що використовуються у США, також мають рослинне походження [9, 74].

З метою виявлення серед рослинного світу флори України представників з цінними протимікробними властивостями, нами проведено скринінг 241 екстракту 183 лікарських та пряно-ароматичних рослин та встановлено, що високу протимікробну активність (МБсК <200 мкг/мл) щодо усіх штамів MLS-резистентних стафілококів проявили екстракти надземної частини герані лугової (*Geranium pratense* L.) (53,1–79,6 мкг/мл), герані болотної (*Geranium palustre* L.) (154,6–202,2 мкг/мл), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) (139,9–194,7 мкг/мл) та слані евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.) (15,6–123,7 мкг/мл) [198–208]. Ці екстракти можуть бути використані для створення нових протимікробних препаратів для лікування піодермій, спричинених MLS-резистентними штамми стафілококів.

Дещо вищі значення МБсК показали екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) (МБсК 232,1–422,5), біоти східної (*Biota orientalis* L.) (МБсК 208,2–500,0), кореневищ рудбекії роздільнолистої (*Rudbeckia laciniata* L.) (МБсК 183,3–385,0) та листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygria* Scop. (*Rhus cotinus* R.)) (МБсК 225,0) [205].

Професором Куциком Романом Володимировичем на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ вперше проведено масштабне скринінгове дослідження 203 екстрактів різних органів 155 лікарських рослин, а також 156 органічних екстрактів рослинної сировини з метою вивчення їх протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей відносно MRSA та КНС. Виявлено, що перспективними представниками рослинної сировини флори Карпат, Прикарпаття та Причорномор'я для створення нових вітчизняних антисептичних препаратів, активних відносно усіх досліджуваних штамів, є слань цетрарії ісландської («ісландського моху») (*Cetraria islandica* (L.) Ach.), слань гіпогімнії здутої (*Hypogymnia physoides* (L.) Nyl. (*Parmelia physodes* (L.) Ach.), слань евернії сливової («дубового моху») (*Evernia prunastri* (L.) Ach.), живиця ялиці білої (*Abies alba* Mill.), хвоя та плоди біоти східної

(Широкогілочник східний) (*Biota orientalis* (L.) Endl. (*Platycladus orientalis* (L.) Franco)), хвоя та плоди ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.), листки мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), листки бука лісового (*Fagus sylvatica* L.), листки скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)), бруньки берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трава та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), бруньки тополі чорної (*Populus nigra* L.), трава і суцвіття гринделії розчепіреної (*Grindelia squarrosa* (Pursh) Dun.), корені кермеку Мейєра (*Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze), корені кермеку південнобузького (*Limonium hypanicum* Klok. (*Limonium gmelini* (Willd.) O. Kuntze ssp. *hypanicum* (Klok.) Soy)), корені родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), корені щавлю лісового (*Rumex sylvestris* (Lam.) Wallr. (*Rumex obtusifolius* L. ssp. *sylvestris* (Lam.) Celak.)), кореневища гірчака зміїного (*Polygonum bistorta* L.), кореневища париля звичайного (*Agrimonia eupatoria* L.), кореневища перстача прямостоячого (калгану) (*Potentilla erecta* (L.) Rausch.) [124].

За даними літератури, активні компоненти екстракту коренів *Geranium walichianum* D. Don проявляють бактерицидну дію щодо штамів *S. aureus* [108]. Ефірна олія *Pelargonium graveolens* Ait, до складу якої входять ліналоол, ізоментон, цитронелол, нерол, гераніол, чинить протимікробну дію відносно MLS-резистентних штамів *S. aureus* (середнє значення МБсК 1,00 мкг/мл) [109, 110]. Екстракти *Geranium purenaicum* Burm., *G. tuberosum*, *G. purpureum*, що містять в своєму складі флавоноїди, таніни, фенольні сполуки, ефірні олії здатні інгібувати ріст штамів *S. aureus* у концентраціях 32–64 мкг/мл [111, 112]. Екстракт надземної частини *Pelargonium sidoides* представника флори Південної Африки проявляє протимікробну дію щодо шкірних ізолятів *S. aureus* та *S. epidermidis* (МБсК 1–5 мкг/мл) [113]. Активні компоненти *Geranium carolinianum* L., а саме танін гераніїн, флавоноїди, органічні кислоти та ефірні олії, чинять ряд позитивних впливів на організм людини та проявляють протимікробні властивості [114]. У флорі України представлено 24 види роду геранієвих. Протимікробними властивостями відносно штамів

золотистого стафілокока, володіють герань криваво-червона (*G. sanguineum* L.), герань лісова (*G. sylvaticum* L.) та герань лугова (*G. palustre* L.). В їх складі ідентифіковано поліфенольні сполуки, флавоноїди [19].

Екстракт суплідь вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.)) на 70 % водному етанолі володіє протимікробною активністю щодо *C. diphtheriae*, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885-653. Густий екстракт кори вільхи клейкої має досить широкий спектр протимікробної активності, у відношенні грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів (крім спороутворюючої культури *B. subtilis*). Найбільш виражений ефект густий екстракт кори вільхи проявляє по відношенню до культур *S. aureus* та *C. diphtheriae* [116]. Активні компоненти водно-етанольного екстракту кори вільхи повислої (*Alnus pendula*), а саме орегонін та гірсутанон виявляють протимікробну дію відносно MRSA (МБсК 31,25–250 мкг/мл) [117].

Провівши огляд літературних джерел варто зазначити, що вивчення протимікробної активності рослинних екстрактів та їх БАР щодо клінічних штамів стафілококів, як в Україні так і в інших країнах мають поодинокий характер та стосуються окремих родин, або рослин. Інтенсивні дослідження протимікробної дії стосовно шкірних ізолятів бактерій проводяться для лікарських рослин і рослин народної медицини, що зростають у Південній та Південно-Східній Азії [20, 21, 83–89].

Слід відзначити, що серед 10 досліджених офіційних фітопрепаратів протимікробну активність відносно тест-штамів стафілококів з різними фенотипами MLS-резистентності проявили настоянка листків м'яти перцевої (слабка протимікробна дія), прополісу та препарат «Альтан» (помірна протимікробна активність).

Настоянка плодів софори японської була активною щодо штаму *S. epidermidis* з фенотипом Neg. Представлені нами дані свідчать, що прополіс та препарат «Альтан» можуть застосовуватися для місцевої терапії піодермій викликаних MLS-резистентними штамми.

Настоянки суцвіть нагідок лікарських, плодів перцю стручкового, суцвіть арніки гірської, листків шавлії лікарської та препарати «Умкалор» і «Хлорофіліпт» протистафілококової активності щодо MLS-резистентних штамів стафілококів не проявили [209].

Порівнюючи протимікробну активність офіційних фітопрепаратів щодо MLS-резистентних штамів стафілококів та MRS, виявилось, що останні зберігають високий рівень чутливості до «Хлорофіліпту», настоянки листків м'яти перцевої та настоянки плодів софори японської [124].

«Альтан» є очищеним екстрактом суплідь вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) та вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench.), [120]. Присутність у препараті гідролізабельних танінів (полімерів елагової та галової кислот) забезпечує поряд з антирадикальною антимікробну дію препарату щодо *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteridis*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter diversus*. Мазь альтанова 2 %-на володіє вираженою протизапальною дією, а також антимікробною активністю *in vitro* відносно штаму *S. aureus* ATCC 25293 [121].

Антисептичні препарати є однією з найбільш поширених і ефективних груп протимікробних лікарських препаратів з широким спектром антибактеріальної та протигрибкової дії, що використовують для лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань різної локалізації та шкіри зокрема. Перспективними та сучасними антимікробними препаратами є антисептики із групи четвертинних амонієвих сполук горостен та декасан. Мірамістин (катионна поверхнево-активна речовина) чинить виражену протимікробну дію щодо грампозитивних (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) і грамнегативних, аеробних та анаеробних, спороутворюючих та аспорогенних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, проявляє протигрибкову дію. Хлоргексидину (1,6-ди-(пара-хлорфеніл-гуанідо)-гексану) біглюконат виявляє виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікробних спор, вірусів та найпростіших, грибів; в меншій мірі впливає на деякі види протею та

псевдомонад. Крім того, антисептик активний щодо трепонем, гонококів, трихомонад. [191, 210, 211].

Доведено, що антисептичні препарати горостен, декасан, мірамістин, крім вираженої протимікробної дії щодо широкого спектру мікроорганізмів, негативно впливають на адгезивну здатність музейних (*S. aureus* ATCC 25923) і клінічних штамів *S. aureus* та *S. epidermidis*. Так, у присутності всіх антисептичних препаратів адгезивна здатність бактерій зменшувалась [211].

Антисептичні препарати часто використовуються в терапевтичних схемах при лікуванні піодермій [2], тому нами були використані вище згадані поверхнево-активні антисептики з метою порівняння їх протимікробних властивостей та досліджуваних рослинних екстрактів щодо штамів *S. aureus* і КНС з різним рівнем MLS-резистентності. Одержані нами результати показали, що усі штами стафілококів, незалежно від фенотипу MLS-резистентності, характеризувалися високою чутливістю до хлоргексидину (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл відносно 100 % штамів), горостену (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл щодо 81,8 % штамів *S. aureus* та 64,2 % штамів *S. epidermidis*) та декасану (МБцК 10–20 мкг/мл відносно 100 % штамів). Мірамістин у досліджуваних концентраціях протимікробної активності не проявив [212]. Механізми набутої MLS-резистентності не впливають на рівень чутливості стафілококів до поверхнево-активних антисептиків.

Порівнюючи одержані результати з даними літературних джерел та проведеного дослідження щодо протимікробної активності деяких антисептиків, слід відмітити, що вище згадані екстракти володіють значно більшими протимікробними властивостями в порівнянні з повідоном йодидом (МБцК 6,25 мг/мл), мірамістином (МБцК 1,25 мг/мл), який є неактивним щодо MLS-резистентних штамів стафілококів, хлорофіліптом, тимолом (МБцК 250,0 мкг/мл), етакридином лактатом (МБцК 200,0 мкг/мл), пероксидом водню (МБцК 187,5 мкг/мл), цитралем (МБцК 125 мкг/мл), етонієм (МБцК 62,5 мкг/мл) [212, 213]. Разом з тим вони поступаються за бактерицидними

властивостями хлоргексидину, горостену (МБцК  $\leq 6,25$  мкг/мл) та декасану (МБцК 20 мкг/мл).

За останнє десятиліття у світовій літературі стрімко зростає число публікацій, присвячених дослідженню синергічної взаємодії рослинних екстрактів та їх окремих компонентів з антибіотиками за рахунок впливу на ефлюксні механізми резистентності мікроорганізмів [135]. Ідентифіковано десятки речовин рослинного походження, які є інгібіторами ефлюксної помпи NorA стафілококів і таким чином підвищують їх чутливість до фторхінолонів [140, 142, 146–153]. Таніни зеленого чаю (*Thea sinensis* (L.)), корілагін і телімаграндін-I шипшини собачої (*Rosa canina* (L.)), та мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* Spreng. (L.)) здатні підвищувати чутливість MRSA та MR KHC до  $\beta$ -лактамних антибіотиків [148–151]. Екстракти лікарських рослин з кореневищ щитника чоловічого (*Dryopteris filix-mas* (L.)), плодів ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.), трави деревію звичайного (*Achillea millefolium* L.), бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трави брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.), плодів софори японської (*Sophora japonica* L.), трави чистотілу (*Chelidonium majus* L.), бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.) поєднують у собі пряму протимікробну активність щодо MRS із вираженою здатністю підвищувати чутливість мікроорганізмів до оксацикліну, ЕРИ, ципрофлоксацину [124]. Екстракт (*Dichrostachys glomerata*), що містить велику кількість алкалоїдів, фенольних сполук та танінів проявляє синергічну взаємодію з хлорамфієніколом, тетрацикліном та норфлоксацином за рахунок блокади їх активного виведення з бактеріальної клітини [154].

Полірезистентні представники *Campylobacter* spp. також виявляють чутливість до екстракту насіння *Alpina katsumadai* (Zingiberaceae), який крім вираженої протимікробної дії (0,256–4,103 мкг/мл), виступає у ролі модифікатора антибіотикорезистентності за рахунок блокади ефлюксних pomp [163]. Водночас питання синергізму рослинних сполук з макролідами вивчене значно слабше.

Поглиблене вивчення антибіотикопотенціуючої активності рослинних екстрактів, відібраних в процесі первинного мікробіологічного скринінгу показало, здатність екстрактів цілого ряду лікарських рослин флори України підвищувати чутливість MLS-резистентних стафілококів до макролідів, знижуючи МБцК еритроміцину (ЕРИ) відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів до терапевтичних концентрацій. Достовірний синергізм протимікробної дії з ЕРИ проявляють БАР екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), а також препарат «Альтан», відновлюючи чутливість до еритроміцину у штамів з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності (рибосомальний механізм) [198, 200, 202, 203, 215–221].

Виявлені нами факти зниження резистентності до макролідів індукцибельного типу у стафілококів під впливом екстрагованих комплексів лікарських рослин дозволяє припустити присутність в них сполук, здатних пригнічувати посттранскрипційну модифікацію 23S-pPHK за рахунок блокування активності фермента аденін-N<sup>6</sup>-метилтрансферази, або за рахунок пригнічення експресії хромосомних генів родини *erm*. Саме модифікація рибосомальної мішені зумовлює високий рівень резистентності стафілококів, що є носіями генів *erm(A-C)* до макролідів [54, 60].

За даними літературних джерел, здатністю впливати на MLS-резистентність високого рівня володіє екстракт маллотуса філіппінського (*Mallotus philippinensis* (Lam.) Muell.) у концентраціях 15,6–31,2 мкг/ мл проявляє бактерицидну дію відносно КТМ резистентних штамів *Helicobacter pylori* з A2143G та A2144G точковими мутаціями гена 23S p-PHK [167]. Карвакрол (виділений з ефірних олій материнки (*Origanum vulgare* L.) і чебрецю (*Thymus vulgaris* (L.)) проявляє виражену еритроміцинпотенціуючу активність (ФІКІ <0,5) відносно стрептококів групи А з поєднаною MLS-резистентністю, що детермінується генами *erm(TR)/iMLS*, *erm(B)/iMLS*, *erm(B)/cMLS* та *mef(A)/M* [143].

Для попереднього в'яснення хімічної природи БАР екстрактів плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), а також препарату «Альтан», що проявили достовірний синергізм протимікробної дії з макролідами відносно клінічних штамів стафілококів з індукцйбельним механізмом MLS-резистентності (на прикладі ЕРІ) виконано їх біоавтографічні дослідження. Низький рівень хроматографічної рухливості БАР з еритроміцинпотенційуючою активністю та поява характерного чорно-фіолетового забарвлення при проявці 3 % розчином FeCl<sub>3</sub> може свідчити про їх приналежність до гідролізабельних танінів (елаготаніни, елагова та галова кислоти) [124, 189]. Отже, можемо припустити, що саме ця фракція активних компонентів екстракту володіє антибіотикопотенційуючою активністю відносно тест-штамів стафілококів з індукцйбельним фенотипом MLS-резистентності.

Гідролізабельні таніни (епігалокатехін-галат), що у великій кількості містяться у листках зеленого чаю, відомі також своєю здатністю підвищувати не тільки рівень чутливості MRS до β-лактамних антибіотиків, а також до тетрациклінів [152, 153].

Біоавтограми екстракту кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) демонстрували присутність іншого класу сполук з антибіотикопотенційуючою активністю відносно тест-штаму *S. epidermidis*, виявлених поблизу лінії фінішу і досить великих за площею (Rf = 0,82–0,96), із вираженими гідрофобними властивостями. Можемо припустити, що ці сполуки належать до ефірних олій.

Активні компоненти екстрактів бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) підвищують чутливість до ЕРІ штамів стафілококів з неіндукцйбельним фенотипом MLS-резистентності (ефлюксний механізм). Усі досліджувані екстракти знижують МБЦК ЕРІ відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів до терапевтичних концентрацій [200, 207, 214–216]. Одержані результати свідчать, що активні компоненти бруньок берези бородавчастої *Betula verrucosa* L. та листків мучниці звичайної *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., достовірно блокують



мембранну помпу MsrA, що відповідає за активне виведення антибіотика з бактеріальної клітини [53].

Аналіз літературних джерел показує, що властивості інгібіторів ефлюксної помпи MsrA проявляють етанольний екстракт портулака городнього (*Portulaca oleracea* L.). (ФІКІ з ЕРІ 0,38) та виділені з нього лінолева й олеїнова кислоти (ФІКІ 0,12, 0,18) [78]. Діосметин, природний флавоноїд виділений з цитрусових, потенціює активність ЕРІ щодо MRS, що є носієм множинних копій гена *msrA* ABC-помпи макролідів (ФІКІ 0,28) [138]. Гераніол – активний компонент ефірної олії цмину італійського (*Helichrysum italicum* (Roth.) G. Don) значно підвищує чутливість полірезистентних штамів *S. aureus*, *E. aerogenes*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa* до фторхінолонів та хлорамфеніколу шляхом блокування ефлюксних механізмів стійкості, а також до  $\beta$ -лактамних антибіотиків [142].

Результати виконаних досліджень є прямим підтвердженням висловленої в 1999 р. К. Lewis [171] гіпотези про принципову можливість широкого розповсюдження інгібіторів мікробних ефлюксних помп полірезистентності у рослинному світі, де вони можуть відігравати роль важливої рушійної сили природного еволюційного процесу.

Важливе практичне значення має те, що досліджувані екстракти поряд з антибіотикопотенціюючими властивостями проявляють протиадгезивні властивості. Бактеріальне прилипання, як відомо, відіграє важливу роль у персистенції бактерій у багатьох екосистемах. Воно необхідне для колонізації нормальною мікрофлорою організму господаря і разом з тим вважається першим етапом у патогенезі бактеріальних інфекцій, оскільки є проявом патогенності мікроорганізмів [222]. Стафілококи, зокрема *S. epidermidis*, володіють високою біоплівкоутворюючою активністю. Інфекційні захворювання, спричинені таким мікроорганізмом, важко піддаються антибактеріальній терапії та їх збудники швидше набувають антибіотикорезистентності [127].

Аналіз отриманих даних свідчить, що досліджувані рослинні екстракти інгібували адгезивну активність тест-штамів стафілококів по критерію рівнів індексу адгезивності. Найвищу активність (зниження ІАМ  $\geq 50$  %) щодо тест-штаму *S. epidermidis* з індуктивним фенотипом в розведеннях 1:5 та 1:50 показали екстракти плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) (64,3 % та 59,8 %), бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.) (57,4 % та 51,0 %) та препарату «Альтан» (55,2 % та 51,0 %). Крім того, високу протиадгезивну активність у розведенні 1:5 продемонстрував екстракт листків скумпії звичайної (*Cotinus coggygia* Scop. (*Rhus cotinus* R.)) (57,8 %), кореневищ родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) (58,7 %) та надземної частини брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.) (53,8 %), тоді як екстракти плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) (55,2 %) та листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) (53,5 %) виявились більш активними у розведенні 1:50.

Шкірний ізолят *S. epidermidis* з фенотипом Neg виявився більш стійким до БАР лікарських рослин, усі досліджувані екстракти характеризувалися меншим ступенем впливу на його адгезивну здатність. Найбільшими протиадгезивними властивостями щодо цього тест-штаму володів екстракт плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) (51,4 % в обох розведеннях), препарат «Альтан» в розведенні 1:5 (51,3 %) та екстракти плодів вільхи сірої (51,0 %) і кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.) у розведеннях 1:50 (52,1 %) [223].

Важливим показником, який характеризує фармакокінетичні аспекти протимікробної дії препаратів, а також з високою чутливістю дозволяє оцінити синергізм їх комбінацій, є ПАЕ антимікробного засобу. ПАЕ – це явище тривалого пригнічення росту бактерій після короткого впливу на них антимікробного препарату. Хоча точні механізми, що викликають ПАЕ невідомі, було запропоновано ряд гіпотез для його пояснення: персистенція препарату в сайтах його дії у мікробній клітині, повільне відновлення бактеріальної клітини від нелетального ушкодження, час затримки синтезу нових білків та/або ферментів.

Істотний вплив на ПАЕ може здійснювати активний ефлюкс препарату з клітини, який відбувається за рахунок мембранних транспортних систем. Наявність або відсутність ПАЕ має велике клінічне значення при дозуванні антимікробних препаратів. Якщо ПАЕ антибіотика дуже короткий, то його концентрація в сироватці крові та тканинах швидко знизиться нижче МБсК і почнеться інтенсивний ріст збудника [181].

Нами вперше вивчено вплив екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) на ПАЕ макролідів на прикладі ЕРИ. Відомо, що ПАЕ цього антибіотика у стафілококів, чутливих до макролідів, становить в середньому 4-6 годин [180].

Результати проведеного нами дослідження показали, що ПАЕ ЕРИ відносно штаму *S. aureus* з індукцибельним фенотипом MLS-резистентності становить 0,5 год. У присутності екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) спостерігали збільшення тривалості ПАЕ антибіотика: при  $\frac{1}{4}$  МБсК екстракту – до 2,8 год., при  $\frac{1}{8}$  МБсК – до 3,1 год. та при  $\frac{1}{32}$  МБсК – до 2,7 год. Це може мати важливе клінічне значення з погляду подовження протимікробної дії антибіотика в організмі після зниження його концентрації нижче порогу МБсК [221].

Виникнення резистентних штамів мікроорганізмів є природною біологічною відповіддю на використання протимікробних препаратів, які створюють селективний тиск, сприяючи їх відбору, виживанню і розмноженню. Існує гіпотеза, що у певному діапазоні концентрацій антибіотика найбільш імовірна селекція резистентних штамів мікроорганізмів, так зване «вікно селекції мутантів» (mutant selection window). Селекція резистентних штамів виникає при концентраціях антибіотика, які перевищують МБсК та є нижчими від тих, що попереджують розмноження стійких мутантів (mutant prevention concentration) в межах «вікна селекції мутантів» [183].

Інфекції, спричинені резистентними штамми мікроорганізмів характеризуються тривалим перебігом, як правило вимагають госпіталізації, збільшують тривалість перебування в стаціонарі, мають поганий прогноз для пацієнтів. Стимування поширення вже існуючих резистентних

мікроорганізмів та запобігання появі нових полірезистентних штамів залишається проблемою для лікарів, бактеріологів та фармацевтів, яка спонукає розробляти різні заходи для боротьби з антибіотикорезистентністю [183].

Отримані нами результати продемонстрували, що під впливом селективного тиску ЕРИ штам з низьким початковим рівнем резистентності, зумовленим ефлюксом антибіотика з бактеріальної клітини, доволі швидко досягає резистентності високого рівня (збільшення МБсК ЕРИ з 32 до 1024 мкг/мл). Активні компоненти екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus incana* L.) ( $1/4$  МБсК) після 30 пасажів на середовищі з антибіотиком (1 МБсК) знижували МБсК ЕРИ в 32 рази у цього штаму. Крім того, в присутності суббактеріостатичних концентрацій екстракту плодів вільхи спостерігалася достовірна елімінація фенотипової ознаки резистентності, властивої материнському штаму.

Якщо прийняти до уваги плазмідну й транспозонну локалізацію детермінант резистентності стафілококів до макролідів [224, 225], що робить їх достатньо нестабільними геномними елементами, можна висловити припущення про вплив БАР екстракту плодів вільхи сірої на процеси перегрупування генів та їх кластерів. Їх зв'язування з нестабільними генетичними елементами очевидно призводить до елімінації останніх з геному клітини.

Висловлені припущення мають право на існування і потребують подальших експериментальних перевірок, оскільки ряд рослинних ефірних олій проявляють здатність елімінувати плазмідні носії антибіотикорезистентності грам-негативних бактерій. Зокрема встановлено, що ефірні олії м'яти перцевої, лаванди та коричневого дерева підвищують чутливість до піпераціліну і меропенему [226], до окситетрацикліну [227] штамів *E. coli*, що є носіями плазмід резистентності. Фізико-хімічними методами доведено дезінтегруючий вплив ефірної олії насіння зіри (*Cuminum cyminum* L.) на R-плазмиду *K. pneumoniae* [228].

З метою узагальнення одержаних результатів в процесі первинного скринінгу нами оцінено таксономічну приналежність рослин, екстракти яких проявили протимікробну дію й еритроміцинпотенціюючу активність щодо обох тест-штамів для орієнтовного з'ясування хімічної природи діючих компонентів та механізму їх дії. Більшість представників родини кипарисових (*Cupressaceae*), сумахових (*Anacardiaceae*), березових (*Betulaceae*), вересових (*Ericaceae*) та геранієвих (*Geraniaceae*) проявили пряму протимікробну дію відносно обох тест-штамів.

Усі представники цих родин мають хімічну спорідненість за рядом компонентів: флавоноїди (кварцетин, ліналоол), фенольні сполуки (арбутин, метиларбутин), ефірні олії (пінен, терпінеол, діпентен), органічні кислоти (елагова, галова, аскорбінова та ніотинова), сапоніни, дубильні речовини.

Одержані результати проведеного мікробіологічного дослідження дозволяють вибрати лікарські рослини флори України, які проявляють виражені протимікробні та антибіотикопотенціюючі властивості відносно MLS-резистентних штамів стафілококів. Вибрана рослинна сировина потребує поглибленого мікробіологічного і фітохімічного дослідження з метою виділення та ідентифікації активних компонентів. Це має важливе практичне значення для оптимізації технології виробництва фітопрепаратів, розширення показів до їх застосування в клініці. В цілому ж слід відзначити, що виявлення у лікарських рослин здатності потенціювати протимікробну активність класичних антибіотиків (особливо за рахунок елімінації або інактивації набутих механізмів резистентності) може якісно змінити відношення медичних пацієнтів і науковців до традиційної фітотерапії.

## ВИСНОВКИ

Виконана дисертаційна робота на основі даних експериментальних досліджень мікробіологічно обґрунтовує створення нових протимікробних препаратів рослинного походження для лікування піодермій, спричинених MLS-резистентними штамми стафілококів. Обґрунтовано та експериментально доведено синергізм протимікробної дії біологічно активних речовин з макролідами (на прикладі еритроміцину) відносно шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності.

1. MLS-резистентні шкірні ізоляти КНС (88,0 %), виділені від пацієнтів з різними формами піодермій, переважають над штамми чутливими до антибіотиків MLS-групи. Чутливість до антибіотиків MLS-групи проявляють 55,0 % шкірних штамів *S. aureus*. Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів *S. aureus* переважають штамми з конститутивним фенотипом (70,0 %). Серед MLS-резистентних шкірних ізолятів КНС переважають штамми з індуцибельним фенотипом (64,0 %). Значно менша кількість штамів *S. aureus* (22,0 %) та КНС (25,0 %) проявляє низький рівень MLS-резистентності.

2. Серед лікарських рослин флори України найвищою антибактеріальною активністю відносно MLS-резистентних штамів стафілококів характеризуються екстракти надземної частини герані лугової (*Geranium pratense* L.) (МБсК 53,1–79,6 мкг/мл) і герані болотної (*Geranium palustre* L.) (МБсК 154,6–202,2 мкг/мл), соку плодів калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) (МБсК 139,9–194,7 мкг/мл), а також слані евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.) (МБсК 15,6–123,7 мкг/мл). Ці екстракти можуть бути використані для створення нових протимікробних препаратів для лікування піодермій, спричинених MLS-резистентними штамми стафілококів.

3. Екстракти ряду лікарських рослин флори України проявляють виражений синергізм протимікробної дії з ЕРІ, знижуючи його МБсК відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів до терапевтичних концентрацій. Біологічно активні речовини екстракту плодів вільхи сірої (*Alnus*

*incana* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та кореневищ герані лугової (*Geranium pratense* L.), а також препарат «Альтан» відновлюють чутливість до ЕРИ штамів з індукбельним фенотипом MLS-резистентності. Активні компоненти екстрактів бруньок берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) та листків мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) підвищують чутливість до ЕРИ штамів стафілококів з ефлюксним механізмом MLS-резистентності.

4. У присутності екстракту плодів вільхи сірої спостерігається збільшення тривалості ПАЕ ЕРИ (від 0,5 до 3,1 год.) відносно *S. aureus* з індукбельним фенотипом MLS-резистентності.

5. Біологічно активні сполуки екстракту плодів вільхи сірої виразно гальмують процес наростання стійкості до макролідів стафілококів з низьким початковим рівнем резистентності. Після 30 пасажів на середовищі з еритроміцином (1 МБсК) в присутності  $\frac{1}{4}$  МБсК екстракту у MLS-резистентного шкірного ізоляту *S. epidermidis* спостерігалось 32-кратне зниження МБсК антибіотика.

6. Екстракти плодів вільхи сірої (зниження ІАМ на 64,3 % та 59,8 %), бруньок берези бородавчастої (зниження ІАМ 57,4 % та 51,0 %) та препарат «Альтан» (зниження ІАМ на 55,2 % та 51,0 %) демонструють високу протиадгезивну активність відносно штаму *S. epidermidis* з індуктивним фенотипом MLS-резистентності. Найбільшими протиадгезивними властивостями відносно штаму *S. epidermidis* з ефлюксним механізмом володіє екстракт плодів біоти східної (*Biota orientalis* L.) ((51,4±7,14) % в обох розведеннях).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для моніторингу за поширенням шкірних ізолятів стафілококів з різними механізмами MLS-резистентності доцільно застосовувати комп'ютерну програму WHONET 5.1.

2. Для проведення фенотипової диференціації різних механізмів MLS-резистентності клінічних ізолятів стафілококів доцільно використовувати дво- і тридискові тести із застосуванням різних комбінацій 14-членних (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин) і 16-членних (спіраміцин) макролідів та лінкозамідів (лінкоміцин, кліндаміцин).

3. Для місцевого лікування піодермій стафілококової етіології рекомендовано застосовувати поверхнево-активні антисептики: горостен, хлоргексидин та декасан, а також офіційні фітопрепарати: настоянку листків м'яти перцевої, прополіс та «Альтан».

4. Для розробки технологій нових засобів для лікування піодермій та проведення їх доклінічного і поглибленого фармакологічного дослідження рекомендуються плоди вільхи сірої (*Alnus incana* L.), надземна частина і кореневища герані лугової (*Geranium pratense* L.), трава герані болотної (*Geranium palustre* L.), трава рути садової (*Ruta graveolens* L.), бруньки берези бородавчастої (*Betula verrucosa* L.), листки мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.), слань евернії злущеної (*Evernia furfuracea* (L.) Mann.) та плоди калини звичайної (*Viburnum opulus* L.).



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Калюжна Л. Д., Пацеля М. В., Бойчук А. М. Оцінка ефективності лікування препаратом “Цитрал” при інфекційних дерматозах та вугровій хворобі // Фармакотерапія в дерматології. 2013. № 2. С. 154–157.
2. Дашко М. О., Денисенко О. І. Комплексне лікування хворих на піодермії з урахуванням показників системного імунітету та біоценозу кишечника // Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2015. № 56. С. 16–23.
3. De Wet H., Nciki S., Vuuren van S. F. Medicinal plants used for the treatment of various skin disorders by a rural community in northern Maputaland, South Africa // J. Ethnobiol. Ethnomed. 2013. Vol. 51, № 9. P. 1–9. URL: <http://www.ethno-biomed/content/9/1/51>.
4. Терапевтическая бактериальная вакцина иммуновак в комплексном лечении пациентов с хронической пиодермией / Е. В. Сорокина та ін. // Журнал микробиологии. 2010. № 4. С. 31–37.
5. Macrolides / L. Mulazimoglu and other // Antimicrobial therapy and vaccines. 2004. Vol. 2, № 2. P. 243–278.
6. Антистафілококова активність ліпосомальної форми лінкоміцину / С. А. Деркач [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. 2015. № 1. С. 55–59. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.
7. Зайченко О. І., Хомик А. А., Ващенко К. Ф. Досвід застосування крему «Аргосульфан» для лікування піодермій та ерозивних дерматозів // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010. № 1 (36). С. 37–38.
8. Prevalence of genotypes that determine resistance of staphylococci to macrolides and lincosamides in Serbia / M. Mišić [et al.] // Frontiers in Public Health. 2017. Vol. 5, 200. P. 1–8. URL: <http://www.frontiersin.org>. DOI:10.3389/fpubh.2017.00200.
9. Organic extracts from *Indigofera suffruticosa* leaves have antimicrobial and synergic actions with erythromycin against *S. aureus* / A. Santos [et al] // Frontiers in

Microbiology. 2015. Vol. 6, № 13. P. 1–7. URL: <http://www.frontiersin.org>. DOI:10.3389/fmicb.2015.00013.

10. Войтович О. В. Аналіз резистентності до антибіотиків стафілококів слизової оболонки носа здорових людей // Клінічна та експериментальна медицина. 2013. Т. 3. № 103. С. 132 – 134.

11. Самарін Д. В. Клінічна фармакологія антибіотиків групи макролідів // Фармакологічний практикум. 2008. № 1. С. 50–53.

12. Ozansoy A., Cevahir N., Kaleli L. Investigation of macrolide, lincosamide and streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples by phenotypical and genotypical methods // Mikrobiyol Bul. 2015. Vol. 49. № 1. P. 1–14.

13. Кукіна В. М. Дослідження антимікробної властивості екстракту листя дуба череватого / В. М. Кукіна, Т. П. Осолодченко, Д. І. Дмитрієвський // Вісник фармації. 2011. № 1. С. 20–22.

14. Kaatz G. W. Bacterial efflux pump inhibition // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2005. Vol. 6, № 2. P. 191–198.

15. Kaatz G. W. Inhibition of bacterial efflux pumps: A new strategy to combat increasing antimicrobial agent resistance // Expert Opin. Emerging Drugs. 2002. Vol. 7, № 2. P. 223–233.

16. Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux inhibitors // Biochimie. 2005. Vol. 87, № 12. P. 1137–1147.

17. Gibbons S. Anti-staphylococcal plant natural products // Nat. Prod. Rep. 2004. № 21. P. 263–277. DOI:10.1039/b212695h.

18. Смирнов В. В., Бондаренко А. С. Антибиотики из лекарственных растений: Некоторые итоги, перспективы изучения и применения в медицине // Фітотерапія в Україні. 1999. № 1–2. С. 7–12.

19. Дослідження амінокислотного складу деяких видів роду *Geranium L.* флори України / Л. М. Рибак [та ін.] // Біологія та фармація. 2010. № 1. С. 99–104.

20. Leelapornpisid P., Chansakao S., Ittiwittayawat T., Pruksakorn S.

Antimicrobial activity of herbal extracts on *S. aureus* and *P. acnes* // Acta Hort. 2005. Vol. 5. P. 97–104.

21. The antimicrobial activities of *Psidium guajava* and *Juglans regia* leaf extracts to acne-developing organisms / F. Qa dan [et al.] // The American Journal of Chinese Medicine. 2005. Vol. 33, № 2. P. 197–204. URL: <http://www.worldscientific.com>.

22. Antimicrobial activity of *Iris Hungarica* and *Iris Sibirica* / V. M. Kovalev [et al.] // Annals of Mechnikov Institute. 2018. № 2. P. 57–64. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI:10.5281/zenodo.803878.

23. Antimicrobial and antioxidant activities of *Cortex Magnoliae Officinalis* and some other medicinal plants commonly used in South-East Asia / L. W. Chan [et al.] // Chinese Medicine. 2008. Vol. 3, № 15. P. 1–10. URL: <http://www.cmjournal.org/content/3/1/15>.

24. Reuter J., Merfort I., Shempp C. Botanicals in dermatology // Am. J. Clin. Dermatol. 2010. Vol. 11, № 4. P. 247–267.

25. Bedi M. K., Shenefelt P. D. Herbal therapy in dermatology // ARCH Dermatol. 2002. № 138. P. 232–242.

26. Chemical composition and biological activities of Jeju *Thymus quinquecostatus* essential oils against Propionobacterium species inducing acne / T. Oh [et al.] // J. Gen. Appl. Microbiol. 2009. № 55. P. 63–68.

27. Sienciewicz M., Denus P., Kowalczyk E. Antibacterial and immunostimulatory effect of essential oils // Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. 2011. Vol. 17, №1. P. 40–44.

28. Antimicrobial activity of selected phytochemicals against *E. coli* and *S. aureus* and their biofilms / J. Monte [et al.] // Pathogens. 2014. № 3. P. 473–498. URL: <http://www.mdpi.com/journal/pathogens>. DOI: 10.3390/pathogens3020473.

29. Wozniak M., Tiuryn J., Wong L. An approach to identifying drug resistance associated mutations in bacterial strains // BMC Genomics. 2012. № 13. P. 1–17. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/13/S7/S23>.

30. Bueno J. Antimicrobial adjuvants drug discovery, the challenge of avoid

the resistance and recover the susceptibility of multidrug-resistant strains // J. Microb.

Biochem. Technol. 2016. Vol. 8, № 3. P. 169–176. URL: <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5948.1000281>.

31. Efficacy of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. in a murine model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin abscesses / F. F. M. de Oliveira [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013. № 1. P. 1–9.

32. Брико Н. И. Особенности эпидемиологии внутрибольничных инфекций на современном этапе // Медицинская сестра. 2012. № 2. С. 41–43.

33. Wise R., Hart T., Cars O. Antimicrobial resistance is a major threat to public health // Br. Med. J. 2008. № 317. P. 609–610.

34. Emmerzon A.M., Enstone J.E., Kelsey M.C. The second national prevalence survey of infection in hospitals: methodology // J. Hosp. Infect. 2015. № 30. P. 7–13.

35. Куля А. Ф., Коваль Г. М., Бойко Н. В. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів, ізольованих в угорській та українській неінфекційній клініці // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. 2009. № 37. С. 97–106.

36. Distribution, characterization and genetic bases of erythromycin resistance in staphylococci and enterococci originating from Livestock / Z. Jaglic [et al.] // Zoonoses in Public Health. 2012. Vol. 59. P. 202–211. DOI:10.1111/j.1863-2378.2011.01434.x.

37. Molecular typing and characterization of macrolide, lincosamide and streptogramin resistance in *Staphylococcus epidermidis* strains isolated in a Mexican hospital / N. Castro-Alarco and other / Journal of Medical Microbiology. 2011. Vol. 60. P. 730–736.

38. Distribution of *erm* genes and low prevalence of inducible resistance to clindamycin among staphylococci isolates / V. L. S. Coutinho and other // Braz J Infect Dis. 2010. Vol. 14, № 6. P. 564–568.

39. Sireesha P., Setty C. R. Detection of various types of resistance patterns

and their correlation with minimal inhibitory concentrations against clindamycin among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates // Indian Journal of Medical Microbiology. 2012. Vol. 30, № 2. P. 165–169. URL: <http://www.ijmm.org>. DOI: 10.4103/0255-0857.96678.

40. Evolution of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* over 14 years in an area of central Italy / R. Olivieri and other // Journal of Medical Microbiology. 2015. № 64. P. 1186–195. DOI:10.1099/0.000146.

41. Piątkowska E., Piątkowski J., Przondo-Mordarska A. The strongest resistance of *Staphylococcus aureus* to erythromycin is caused by decreasing uptake of the antibiotic into the cell // Cell. Mol. Biol. Lett. 2012. Vol. 17. P. 633–645. URL: <http://www.cmbi.org.pl>.

42. Синопальников А. И., Андреева И. В., Стецюк О. У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // Клиническая медицина. 2012. № 3. С. 23–30.

43. Nomenclature of macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants / M. C. Roberts and other // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. Vol. 43, № 12. P. 2823–2830.

44. Майданник В. Г., Срибная В. Д. Азитромицин: антибактериальные и неантибактериальные эффекты // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013. Т. 3, № 1. С. 56–76.

45. Мікробіологія, вірусологія, імунологія / Т. В. Андріанова та ін.; за ред. В. П. Широбокова. 1-е вид. Вінниця: Нова Книга, 2011. 951с.

46. Weaver J. R., Pattee P. A. Inducible resistance to erythromycin in *S. aureus* // J. Bacteriol. 1964. Vol. 88, № 3. P. 574–580.

47. Molecular epidemiology of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance in *S. aureus* and CNS / S. Thakker-Varia [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 1987. Vol. 31, № 6. P. 883–888.

48. Schreckenberger P. C., Ilendo E., Ristow K. L. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *S. aureus* and coagulase-negative Staphylococci in a community and tertiary care hospitals // Clin. Microbiol. 2004. Vol. 42, №6.

P. 2777–2779.

49. Prabhu K., Rao S., Rao V. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples // J Lab Physicians. 2011. Vol. 3, № 1. P. 25–27. URL: <http://www.jlponline.org>. DOI:10.4103/0974-2727.78558.

50. Prevalence of macrolide-resistance genes in *S. aureus* and *E. faecium* isolates from 24 European university hospitals / F. J. Schmitz [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45, № 6. P. 891–894.

51. Clinical isolates of *S. aureus* with ribosomal mutations conferring resistance to macrolides / A. L. Prunier [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46, № 9. P. 3054–3056.

52. Goldman R. C., Capobianco J. O. Role of an energy-dependent efflux pump in plasmid pNE24-mediated resistance to 14- and 15-membered macrolides in *S. epidermidis* // Antimicrob. Agents Chemother. 1990. Vol. 34, № 10. P. 1973–1980.

53. Clinical strains of *S. aureus* inactivates and causes efflux of macrolides / L. Wondrack and other // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. Vol. 40, № 4. P. 992–998.

54. Macrolide-lincosamide-streptogramin resistance phenotypes and genotypes of coagulase-positive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococcal isolates from bovine mastitis / L. Li [et al.] // BMC Veterinary Research. 2015. Vol. 11, № 168. P. 1–8. URL: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

55. Lewis J.S., Jorgensen J.H. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicals and microbiologists be concerned? // Antimicrobial resistance invited article. 2005. № 40. P. 280–285.

56. Prevalence of *erm* gene classes in erythromycin-resistant *S. aureus* strains isolated between 1959 and 1988 / H. Westh [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39, № 2. P. 369–373.

57. Leclercq R., Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification // Antimicrob. Agents Chemother.

1991. Vol. 35, № 7. P. 1267–1272.

58. Le Bouter A., Leclercq R., Cattoir V. Molecular basis of resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins in *Staphylococcus saprophyticus* clinical isolates // International Journal of antimicrobial Agents. 2011. Vol. 37, № 2. P. 118–123. URL: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2010.10.008.

59. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398-t571 harbouring the macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance gene *erm(T)* in Belgian hospitals / S. Vandendriessche and other // J Antimicrob Chemother. 2011. Vol. 66. P. 2455–2459. URL: <http://jac.oxfordjournals.org/>. DOI:10.1093/jac/dkr348.

60. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from Czech cystic fibrosis patients: high rate of ribosomal mutation conferring resistance to MLS<sub>B</sub> antibiotics as a result of long-term and low-dose azithromycin treatment / J. Tkadlec [et al.] // Microbial Drugs Resistance. 2015. Vol. 1, № 1. P. 1–8. DOI:10.1089/mdr.2014.0276.

61. Characterization of MLS<sub>B</sub> resistance among *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying different SCC<sub>mec</sub> types / C. R. S. Teodoro and other // Microbiol Immunol. 2012. Vol. 56. P. 647–650. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00481.x.

62. Prevalence of macrolides-lincosamides- streptogramin B resistance and *erm* gene classes among clinical strains of Staphylococci and Streptococci / W.D. Janssen, and other // Antimicrob. Agents Chemother. 1987. Vol. 31, № 5. P. 735–743.

63. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *S. aureus* / C.D. Steward [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43, 4. P. 1716–1721.

64. Practical disk diffusion method for detection of inducible resistance in *S. aureus* and CNS / K. R. Fiebelkorn [et al.] // Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, № 10. P. 4740–4744.

65. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *S. pyogenes* strains in

Italy and heterogeneity of inducible resistant strains / E. Giovanetti [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. Vol. 43, № 8. P. 1935–1940.

66. Molecular cloning and characterization of an ABC multidrug efflux pumps, *vcam*, in non-O1 *Vibrio cholerae* / H. Nazmul [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47, № 8. P. 2413–2417.

67. Antibiotic resistance ABCF proteins reset the peptidyl transferase centre of the ribosome to counter translational arrest / V. Murina [et al.] // *Nucleic Acids Research* 2018. № 1. P. 1–11. DOI:10.1093/nar/gky050.

68. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin B among Staphylococci / G. Lina [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987. Vol. 43, № 5. P. 1062–1066.

69. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family / J. I. Ross [et al.] // *Mol. Microbiol.* 1990. Vol. 4, № 7. P. 1207–1214.

70. Matsuoka M., Sasaki T. Inactivation of macrolides by producers and pathogens // *Current Drug Targets – Infectious Disorders.* 2004. Vol. 4. P. 217–240.

71. Phenotypic expression and genetic heterogeneity of lincosamide inactivation in *Staphylococcus* spp. / R. Leclerq [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991. Vol. 35, № 7. P. 1267–1272.

72. Structural basis for streptogramin B resistance in *S. aureus* by virginiamycin B lyase / M. Korczynska [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104, № 25. P. 10388–10393.

73. Bedi M. K., Shenefelt P. D. Herbal therapy in dermatology // *ARCH Dermatol.* 2002. № 138. P. 232–242.

74. Abushady H. M., El-Shatoury E. H., Abd-elmegeed A. S. Antimicrobial and antioxidant properties of some selected Egyptian plants. // *Annals of Mechnikov Institute.* 2016. № 4. P. 71–95. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

75. Clinical trails of ayurvedic formulations in treatment of acne vulgaris / J. K. Lalla [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology.* 2001. № 78. P. 99–102.



76. De Wet H., Nciki S., Vuuren van S. F. Medicinal plants used for the treatment of various skin disorders by a rural community in northern Maputaland, South Africa // J. Ethnobiol. Ethnomed. 2013. Vol. 51, № 9. P. 1–9. URL: <http://www.ethnobiomed/content/9/1/51>.

77. Biological activities of Korean *Citrus obovoides* and *Citrus natsudaidai* Essential oil against acne-inducing bacteria / S. S. Kim [et al.] // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008. Vol. 72, № 10. P. 2507–2535.

78. Combating against methicillin-resistant *S. aureus* – two fatty acids from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) exhibit synergic effects with erythromycin / B. C. L. Chan [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2014. Vol.10. P. 1–10. DOI:10.1111/jphp/ 12315.

79. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11- keto- $\beta$ -boswellic acid from *Boswellia serrata* / F. L. Alsaba [et al.] // BMC Microbiology. 2011. Vol. 11, №54. P.1–9. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/11/54>.

80. Bioguided fractionation shows *Cassia alata* extract to inhibit *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* growth and biofilm formation / S.T. Saito [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012. Vol. 1. P. 1–13. DOI:10.1155/2012/867103.

81. Antimicrobial activity of selected phytochemicals against *E. coli* and *S. aureus* and their biofilms / J. Monte [et al.] // Pathogens. 2014. № 3. P. 473–498. URL: <http://www.mdpi.com/journal/pathogens>. DOI:10.3390/pathogens3020473.

82. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition activities of some traditional medicinal plants / M. Amin [et al.] // Molecules. 2013. № 18. P. 2135–2149. URL: <http://www.mdpi.com/journal/molecules>. DOI:10.3390/molecules1822135.

83. Antimicrobial activity of Thai herbal extracts on acne involved microorganisms / P. Niuomkam [et al.] // Pharmaceutical Biology. 2010. Vol. 48, 4. P. 375–380.

84. Antimicrobial and anti-inflammatory effects of Jeju medicinal plants against acne-inducing bacteria / S. Kim [et al.] // J. Gen. Appl. Microbiol. 2008. Vol. 54. P. 101–106.

85. Anti-cancer, anti-inflammatory and anti-microbial activities of plant extracts used against hematological tumors in traditional medicine of Jordan / A. M. Assaf [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. 2012. Vol. 145. P. 728–736. URL: [//dx.doi.org/ 10.1016/j.jep.2012.11.039](http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.039).

86. Different approaches of alternative medicines in acne vulgaris treatment / V. K. Grosh [et al.] // Orient Pharm Exp Med. 2011. Vol. 11, № 1. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.1007/s13596-011-0006-6>.

87. Fisk W. A., Lev-Tov H. A., Sivamani R. Botanical and photochemical therapy of acne: a systemic review // Phytother. Res. 2014. Vol. 1. P. 1–16. URL: <http://www.wileyonlinelibrary.com>. DOI:10.1002/ptr.5125.

88. Ishnava K. B., Chauhan J. B., Barad M. B. Anticariogenic and phytochemical evaluation of *Eucalyptus globules* Labill // Saudi Journal of Biological Sciences. 2013. Vol. 20. P. 69–74. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2012.11.03>.

89. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases / F. B. Holetz [et al.] // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. Vol 97, № 7. P. 1027–1031.

90. Shweta K., Swarnlata S. Topical herbal therapies an alternative and complementary choice to combat acne // Research Journal of Medicinal Plant. 2011. Vol. 5, № 6. P. 650–669. DOI:10.3923/rjmp.2011.650.669.

91. Essential oils and herbal extracts as antimicrobial agents in cosmetic emulsion / A. Herman [et al.] // Indian J Microbiol. 2013. Vol. 53, № 2. P. 232–237. URL: <https://doi.org/10.1007/s12088-012-0329-0>.

92. Eloff J. N. Antimicrobial activity of Marula (*Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst. subsp. *caffra* (Sound.) Kokwaro) (Anacardiaceae) bark and leaves // Journal of Ethnopharmacology. 2001. Vol. 76. P. 305–308. URL: <http://www.elsevier.com/locate/jethpharm>.

93. Antimicrobial and antiandrogen flavonoids from *Sophora flavescens* / M. Kuroyanagi [et al.] // Hirayama Journal of Natural Products. 1999. Vol. 62, № 12. P. 1595–1599. DOI:10.1021/np990051.

94. Antityrosinase and antimicrobial activities from Thai medical plants /

S. Dej-adisai [et al.] // Arch. Pharm. Res. 2013. Vol. 36, № 7. P. 1–10. URL: <http://www.springer.com/12272>.

95. Extraction method and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity / A. Nostro [et al.] // Letters in Applied Microbiology. 2000. Vol. 30. P. 379–384.

96. Expression of recombinant puroindolines for the treatment of staphylococcal skin infections (*acne vulgaris*) / R. Capparelli [et al.] // Journal of Biotechnology. 2007. Vol. 128. P. 606–614. URL: <http://www.elsevier.com/locate/jbiotec>. DOI:10.1016/j.jbiotec.2006.11.004.

97. Fouladi R. F. Aqueous extract of dried fruit of *Berberis vulgaris* L. in *acne vulgaris*, a clinical trail // Journal of Dietary Supplements. 2012. Vol. 9, № 4. P. 253–261. URL: <http://www.informahealthcare.com/jds>. DOI:10.3109/19390211.2012.72-6702.

98. Biphasic effects of geranylgeraniol, terpenone, and phytol on the growth of *S. aureus* / Y. Inoue [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49, № 5. P. 1770–1774. DOI:10.1128/AAC.9.5.1770-1774.2005.

99. Antimicrobial phenylpropanoids from the Argentinean highland plant *Parastrephia lucida* (Meyen) Cabrera / R. E. D’Almeida [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. 2012. Vol. 142. P. 407–414. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.010>.

100. Kubo I., Muroi H., Himeima M. Antimicrobial activity of totarol and its potentiation // Journal of Natural Products. 1992. Vol. 55, № 10. P. 1436–1440.

101. Chan M.M. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of skin // Biochemical Pharmacology. 2002. Vol. 63. P. 99–104.

102. Rhodomyrtone from *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. As a natural antibiotic for *Staphylococcus cutaneus* infections / J. Saising [et al.] // Journal of Health Science. 2008. Vol. 54, № 5. P. 589–595.

103. Antimicrobial activity of the substances received from raw materials of *Lamiaceae* and *Cucurbitaceae* family plants / I. A. Fedchenkova [et al.] // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 1. P. 96–98. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal>.

htm.

104. Шанайда М. І., Покришко О. В. Антимікробна активність ефірних олій культивованих представників родини *Lamiaceae* Juss. // *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 4. С. 66–69. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

105. Single-center, open-label study of a proprietary topical 0,5% salicylic acid-based treatment regimen containing Sandalwood oil in adolescents and adults with mild to moderate acne / R. L. Moy [et al.] // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012. Vol. 11. № 12. P. 1403–1408.

106. Major constituents and antimicrobial activity of Korean herb *Acorus calamus* / W. J. Kim [et al.] // *Natural Product Research*. 2011. Vol. 25, № 13. P. 1278–1281. URL: <http://www.informaworld.com>. DOI: 10.1080/1478619.2010.513333.

107. Antimicrobial activity of some promising plant oils, molecules and formulations / D. Singh [et al.] // *Indian Journal of Experimental Biology*. 2012. Vol. 50. P. 714–717.

108. Antimicrobial, antifungal, cytotoxic, phytotoxic, insecticidal and enzyme inhibitory activities *Geranium walichianum* / M. Ismail [et al.] // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. № 1. P. 1–8.

109. Antimicrobial activity of geranium oil against clinical strains of *S. aureus* / M. Bigos [et al.] // *Molecules*. 2012. № 17. P. 10276–10279. URL: <http://www.mdpi.com/journal/molecules>. DOI:10.3390/molecules170910276.

110. Antimicrobial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L / A. Ghannadi [et al.] // *Iranian Journal of Microbiology*. 2012. Vol.4, № 4. P. 171–176.

111. Phytochemical study on some polyphenols of *Geranium pyrenaicum* / C.S. Fodorea [et al.] // *Chemistry of natural compounds*. 2005. Vol. 41, № 4. P. 400–403.

112. Free radical scavenging and antimicrobial activities of some *Geranium* species / D. Sohretoglu [et al.] // *Hacettepe University of the Faculty of Pharmacy*. 2008. Vol. 28, № 2. P. 115–124.

113. Lewu F.B., Grierson D.S., Afolajan A.J. Extracts from *Pelargonium sidoides* inhibit the growth of bacteria and fungi // *Pharmaceutical Biology*. 2006. Vol. 44, 4. P. 279–282.

114. Chromatographic fingerprint and the simultaneous determination of five bioactive components of *Geranium carolinianum* L. water extract by high performance liquid Chromatography / Q. Y. Wu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. № 12. P. 8740–8749.

URL: <http://www.mdpi.com/journal/ijms>. DOI: 10.3390/ijms12128740.

115. Хворост О. П., Сербин А. Г., Комиссаренко Н. Ф. Альнитанины – новые эллаготанины из соплодий *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn и *A. incana* (L.) Moench. // *Раст. ресурсы*. 1992. № 4. С. 55–59.

116. Пат. 56771 Україна: МПК А 61 К 35/78. Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу. № 2002097205; заявл. 05 09 2002; опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5. 7 с.

117. Antimicrobial activity of bark of *Alnus pendula* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J. G. Choi [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2012. № 16. P. 853–859.

118. Вивчення антибактеріальної активності та імуностимулюючої дії поліфенольних сполук екстрактів *Duschekia viridis* / С. Ю. Біляєвська [та ін.] // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Секція: Медицина*. 2006. Т. 13, № 738. С. 18–22.

119. Пат. 16618 А 61 К. Україна. Спосіб одержання суми поліфенолів; опубл. 29.08.97. Бюл. № 4. 6 с.

120. Хворост О. П., Сербин А. Г., Комиссаренко Н. Ф. Альнитанины – новые эллаготанины из соплодий *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn и *A. incana* (L.) Moench // *Раст. ресурсы*. 1992. № 4. С. 55–59.

121. Яковлева, Л. В., Карпенко О. Я., Ткачева О. В. Фармакологическая активность мази альтана // *Фармаком*. 1998. № 2. С. 56–59.

122. Федченкова Ю.А., Савинова Е.М. Антимикробная активность

субстанций, полученных из сырья растений семейства Березовые // *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. №4. С. 84–86. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

123. Бойко Н.Н., Зайцев Т.П., Осолодченко Т.П. Определение антимикробной активности спиртоводных вытяжек из некоторых видов растительного сырья содержащего дубильные вещества // *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 1. С. 49–53. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

124. Куцик Р. В. Мікробіологічне обґрунтування нових підходів до лікування та профілактики стафілококових інфекцій на основі дослідження протимікробних властивостей похідних тiazолідину, фурану, акридину і біологічно активних речовин природного походження : дис. ... доктора мед. наук : 03.00.07. Івано-Франківськ, 2008. 411с.

125. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Осолодченко Т. П. Скрининг антимикробных свойств спиртоводных вытяжек из некоторых видов растительного сырья содержащего инонпроизводные // *Annals of Mechnikov Institute*. 2014. № 4. С. 67–72. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

126. Експериментальне визначення здатності до плівкоутворення метицилінрезистентних та метицилінчутливих штамів стафілококу / І. А. Воронкіна [та ін.] // *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 4. С. 59–64. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>.

127. Прояв факторів патогенності у біоплівкоутворюючих та неформуючих біоплівку штамів *Staphylococcus epidermidis* / О. І. Сідашенко [та ін.] // *Мікробіологічний журнал*. 2015. Т. 77. № 2. С. 33–37.

128. Morin inhibits sortase A and Subsequent biofilm formation in *Streptococcus mutans* / P. Huang [et al.] // *Curr Microbiol*. 2013. Vol. 68, № 1. P. 439–445. URL: <https://doi.org/10.1007/s00284-013-0439-x>.

129. Pectin-like acidic polysaccharide from *Panax ginseng* with selective antiadhesive activity against pathogenic bacteria / J. H. Lee [et al.] // *Carbohydrate Research*. 2006. Vol. 341, № 9. P. 1154–1163. URL: <https://sciencedirect.com>.

130. Inhibition of pathogenic bacterial adhesion by acidic polysaccharide from green tea (*Camellia sinensis*) / J. Lee [et al.] // *J. Agric. Food Chem*. 2006. Vol. 54,

23. P. 8717–8723. DOI:10.1021/jf061603i.

131. In vitro anti-adhesive activity of green tea extract against pathogen adhesion. / Ji-Hye Lee [et al.] // *Phytotherapy research*. 2009. № 23. P. 460–466. URL: <http://www.interscience.wiley.com>.

132. Eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms by plant extracts and putative identification of icariin, resveratrol and salidroside as active compounds / T. Coneye [et al.] // *Phytomedicine*. 2012. Vol. 19, №5. P. 409–412. URL: <http://www.elsevier.de/phymed>.

133. Effects of NorA inhibitors on in vitro antimicrobial activities and postantibiotic effects of levofloxacin, ciprofloxacin, and norfloxacin in genetically related strains of *Staphylococcus aureus* / J. R. Aeschlimann [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. Vol. 43, № 2. P. 335–340.

134. Gerard D. Antibiotic adjuvants: rescuing antibiotics from resistance // *Trends in Microbiology*. 2016. Vol. 24, № 11. P. 862-870. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.06.009>.

135. Mavri A., Mozina S. Development of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to biocides // *International Journal of Food Microbiology*. 2013. Vol. 160. P. 304–312. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.11.006>.

136. Матеріали актової доповіді Куцика Р. В. XV з'їзду мікробіологів України. Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності [«Метіцилінрезистентні стафілококи: глобальна світова проблема»], (Харків, 23–25 лис. 2011р.) // Українське науково-медичне товариство мікробіологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, ІФНМУ. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2011. 102 с.

137. Antibacterial and synergy of flavanonol rhamnoside with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / J. An [et al.] // *Phytomedicine*. 2011. № 18. P. 990–993. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phy-med.2011.02.013>.

138. Synergic effects of diosmetin with erythromycin against ABS transporter

over-expressed methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) RN4220/pUL5054 and inhibition of MRSA puruvate kinase / B. C. L. Chan [et al.] // *Phytomedicine*. 3013. P. 1–4. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.007>.

139. Lim Y. H., Kim I. H., Seo J. J. *In vitro* activity of kaempherol from the *Impatiens balsamia* alone and in combination with erythromycin or clindamycin against *P. acnes* // *The Journal of Microbiology*. 2007. Vol. 45, № 5. P. 473–477.

140. *Berberis aetnensis* C. Presl. extracts: antimicrobial properties and interaction with ciprofloxacin / R. Musumeci [et al.] // *International Journal of antimicrobial Agents*. 2003. Vol. 22, № 1. P. 48–53. URL: <http://www.ischemo.org>. DOI:10.1016/S0924-8579(03)00085-2.

141. Kim J. K., Kim N., Lim Y. H. Evaluation of the antimicrobial activity of rhapontigenin produced from rhapontin by biotransformation against *P. acnes* // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2010. Vol. 20, № 1. P. 82–87. DOI: 10.4014/jmb.0907.07022.

142. Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species / V. Lorenzi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53, № 5. P. 2209–2211. DOI:10.1128/AAC.00919-08.

143. Magi G., Marini E., Facinelli B. Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant group A Streptococci // *Front microbiol.* 2015. Vol. 6, №165. P. 1–11. URL: <http://www.frontiersin.org/sci-hub.org/journal/10.3389/fmicb.2015.00165>.

144. Joray M. B., Gonzales M. L., Palacios S. M., Capinella M. C. Antimicrobial activity of the plant-derived compounds 23-methyl-6-O-desmethyllauricepyrone and (Z,Z)-5-(trideca-4,7-dienyl)resorcinol and their synergy with antibiotics against methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Agric. Food Chem.* 2011. № 59. P. 11534–11542. URL: <http://dx.doi.org/10.1021/jf2030665>.

145. Enhancement of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* antibiotic susceptibility using sesquiterpenoids / M. Simxes [et al.] // *Med. Chem.* 2008. Vol. 4, № 6. P. 616–623. DOI:10.2174/157340608786242016.



146. Flavonolignan and flavone inhibitors of *Staphylococcus aureus* multidrug resistance pump: structure – activity relationships / N. R. Guz [et al.] // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44, № 2. P. 261–268. DOI:10.1021/jm000490.

147. Synergy in medicinal plants: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor / F. R. Stremitz [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. 2000. Vol. 97, № 4. P. 1433–1437. URL: <http://www.pnas.org>. DOI: 10.1073/pnas.030540597.

148. Yam T. S., Hamilton-Miller J. M., Shah S. J. The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and  $\beta$ -lactamase production in *Staphylococcus aureus* // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 42, № 2. P. 211–216.

149. Marked potentiation of activity of  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by corilagin / M. Shimizu [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. 2001. Vol. 43, № 4. P. 988–989.

150. Restoration of effectiveness of  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by tellimagrandin I from rose red / S. Shiota [et al.] // FEMS Microbiol. Lett. 2000. № 185. P. 135–138.

151. Mechanisms of action of corilagin and tellimagrandin I that remarkably potentiate the activity of  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / S. Shiota [et al.] // Microbiol. Immunol. 2004. Vol. 48, № 1. P. 67–73.

152. Synergistic interaction of epigallocatechin galate and oxytetracycline against various drug resistant *Staphylococcus aureus* strains *in vitro* / P. Novy [et al.] // Phytomedicine. 2013. Vol. 20, № 5. P. 432–435. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2012.12.010>.

153. Epigallocatechin-Gallate enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cell / A. S. Roccaro [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48, № 6. P. 1968–1973.

154. Antimicrobial activities of selected Cameroonian spices and their synergic effects with antibiotics against multidrug-resistant phenotypes / A. G. Fankam [et al.]

// BMC Complementary and Alternative Medicine. 2011. Vol. 11, № 104. P. 1–11. URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/11/104>. DOI: 10.1186/1472-6882-11104.

155. Okeleye B. I., Bessong P. O., Ndip R. N. Preliminary phytochemical screening and *in vitro* anti- *Helicobacter pylori* activity of extracts of the stem bark of *Bridelia micrantha* (Hochst., Bail., Euphorbiaceae) // *Molecules*. 2011. № 16. P. 6193–6205. URL: <http://www.mdpi.com/journal/molecules>. DOI: 10.3390/molecules16086193.

156. Anti-*Helicobacter pylori* potential of artemisin and its derivatives / S. Goswami [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012. Vol. 56, № 9. P. 4594–4607. DOI:10.1128/AAC.00407-12.

157. Comparative study of *Nigella sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia / E. M. Salem [et al.] // *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, № 3. P. 207–214. URL: <http://www.saudigastro.com>. DOI:10.4103/1319-3767.65201.

158. Effect of combining extracts (from Propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori* / A. Nostro [et al.] // *Phytotherapy Research*. 2006. Vol. 20, № 1. P. 187–190. URL: <http://www.interscience.wiley.com>. DOI: 10.1002/ptr.1830.

159. Archana C., Taharat Y., Debasis B., Stohs S. J. Inhibition of *Helicobacter pylori in vitro* by various berry extracts with enhanced susceptibility to clarithromycin // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004. Vol. 265, № 1. P. 19–26.

160. Lawal T. O., Adeniyi B. A., Moody J. O., Mahady G. B. Combination studies of *Eucalyptus torelliana* F. Muell. leaf extracts and clarithromycin on *Helicobacter pylori* // *Phytotherapy Research*. 2012. URL: <http://www.interscience.wiley.com>. DOI:10.1002/ptr.3719.

161. Kurinčič M., Klančnik A., Smole S. Možina. Epigallocatechin gallate as a modulator of *Campylobacter* resistance to macrolide antibiotics // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2012. Vol. 40, № 5. P. 467–471. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.07.015.

162. Plant-derived compounds inactivate antibiotic-resistant *Campylobacter jejuni* strains / S. Ravishankar [et al.] // Journal of Food Protection. 2008. Vol. 71, № 6. P. 1145–1149.

163. Anti-*Camilobacter* and resistance-modifying activity of *Alpina katsumadai* seed extracts / A. Klančnik [et al.] // J. Appl. Microbiol. 2012. Vol. 7, № 7. P. 1–14. DOI:10.1111/j.1365-2672.2012.05424.x.

164. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Santalum album* / T. Ochi [et al.] // Journal of Natural Products. 2005. Vol. 68, № 6. P. 819–824. DOI: 10.1021/np040188q.

165. Anti-*Helicobacter pylori* potential of artemisin and its derivatives / S. Goswami [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012. Vol. 56, № 9. P. 4594–4607. DOI:10.1128/AAC.00407-12.

166. Vega A. E., Wendel G. H., Maria A. O., Pelzer M. L. Antimicrobial activity of *Artemisia douglasiana* and dehydroleucodine against *Helicobacter pylori* // Journal of Ethnopharmacology. 2009. № 124. P. 653–655. DOI: 10.1016/j.jep.2009.04.051.

167. Potent bacteriocidal constituents from *Mallotus philippinensis* against clarithromycin and metronidazole resistant strains of Japanese and Pakistani *Helicobacter pylori* / S. F. H. Zaidi [et al.] // Biol. Pharm. Bull. 2009. Vol. 32, № 4. P. 631–636.

168. WHONET 5.1, WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Antibiotic Resistance, ©1989-2001. URL: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/>.

169. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / пер. с англ.; под ред. Дж. Хоулта и др. 9-е изд. Москва : Мир, 1997. С. 553–559.

170. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: NCCLS (2013): *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Third Supplement*. NCCLS document M100-S23. Wayne P.A., USA. Clinical and Laboratory Standards Institute.

171. Lewis K. Multidrug resistance: Versatile drug sensors of bacterial // Curr.

Biol. 1999. Vol. 9, № 11. P. 403–407.

172. Красильников А. П. Справочник по антисептике. Москва : Высшая школа, 1995. 367с.

173. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева [и др.]. Киев : Наук. думка, 1987. 471 с.

174. Пат. № 27940 Україна: МПК А 61 К 36 00. Спосіб одержання екстракту бруньок берези, що володіє протимікробною активністю і зменшує рівень резистентності стафілококів до антибіотиків. № u200705188; заявл. 11.05.2007; опубл. 26.11.2007, Бюл. № 19. 4 с.

175. Куцик Р. В. Скринінгове дослідження протимікробної активності лікарських рослин Прикарпаття відносно поліантибіотикорезистентних клінічних штамів стафілококів. Повідомлення 2 // Галицький лікарський вісник. 2005. Т. 12, № 3. С. 52–58.

176. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996. URL: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>.

177. Thornsberry C., McDougal L. K. Successful use of broth microdilution in susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci // Journal of Clinical Microbiology. 1983. Vol. 18. № 5. P. 1084–1091.

178. Порівняльна характеристика методу «шахової дошки» та методу «час-бактерицидний ефект» в оцінці ефективності протимікробної дії комбінацій антибіотиків на полірезистентні штами синьогнійної палички / В. Ф. Дяченко [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. 2012. № 4. С. 162–164. URL: [www.imiamn.org.ua/journal.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal.htm).

179. Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus* / L. S. Braga [et al.] // Can. J. Microbiol. 2005. Vol. 51, № 1. P. 541–549.

180. Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Malaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / M. D'Arrigo [et al.] // Phytomedicine. 2010. Vol. 17. P. 317–322.

181. Craig W.M. The postantibiotic effect // Clinical Microbiology. 1991.

Vol. 13, № 16. P. 120–125.

182. In vitro development of resistance to six quinolones in *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Staphylococcus aureus* / M. Boos [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001. Vol. 45, № 3. P. 938–942. DOI:10.1128/AAC.5.3.938-942.2001.

183. Shimizu T., Harada K., Katoaka Y. Mutant prevention concentration of orbifloxacin: comparison between *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus pseudointermedius* of canine origin // Acta Veterinaria Scandinavica. 2013. Vol. 55, № 37. P. 1–7. URL: <http://www.actavestcand.com/content/55/1/37>. DOI:10.1186/1751-0147-55-37.

184. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В. И. Брилис [и др.] // Лабораторное дело. 1986. № 4. С. 112–114.

185. Identification and isolation of pharmacologically active triterpenes in betule cortex, *Betula pendula* Roth., Betulaceae / E. E. Kovač-Bešović [et al.] // Bosnian Journal of Basical Medical Sciences. 2009. Vol. 9, № 1. P. 31–38.

186. Ligor M., Buszewski B. Thin layer Chromatographic techniques (TLC, OP TLS) for determination of Biological Activated Compounds from herb extracts // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. 2007. № 30. P. 2617–2628. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10826070701540639>.

187. Wollgast J., Anklam E. Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: Changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification // Food Research International. 2000. № 33. P. 423–447. URL: <http://www.elsevier.com/locate/foodres>.

188. Wagner H., Blatt S. Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. Second edition. Berlin. : Springer-Verlag, 1996. 385 p.

189. Jalal M. A. F., Collin H. A. Polyphenols of mature plant, seedling and tissue cultures of *Theobroma cacao* // Photochemistry. 1977. Vol. 16. P. 1377–1380.

190. Пат. №27939 Україна: МПК С12 Q 1/04, G 01 N 33/15. Спосіб скринінгу рослинних екстрактів на предмет виявлення їх здатності модифікувати резистентність мікроорганізмів до антибіотиків. № u200705188;

заявл. 11.05.2007; опубл. 26.11.2007, Бюл. № 19. 7с.

191. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків / Г. К. Палій [та ін.] // Мікробіологія і біотехнологія. 2015. № 4. С. 67–74.

192. Inhibitory effects of various essential oils and individual components against extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) produced by *Klebsiella pneumoniae* and their chemical compositions / I. E. Orhan [et al.] // J. Food Sci. 2011. Vol. 76, № 8. P. 538–546. DOI:10.1111/j.1750-3841.2011.02363.x.

193. Inhibition of beta-lactamase by 1,4-naphthalenedione from the plant *Holoptelea integrifolia* / N. V. Vinod [et al.] // Appl. Biochem. Biotechnol. 2010. Vol. 160. P. 1752–1759. DOI:10.1007/s12010-009-8656-2.

194. 228. Boswihi S. S., E. E. Udo. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An abdate on the epidemiology, treatment options and infection control // Current Medicine Research and Practice. 2018. № 8. P. 18–24.

195. Johnson A. P., Pearson A., Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in UK // J. Antimicrob.Chemother. 2005. Vol. 56, № 3. P. 455–462.

196. Аналіз динаміки поширення метицилінрезистентних штамів стафілоkokів у дерматовенерологічній клініці / С.К. Джораєва [та ін.] // Дерматологія та Венерологія. 2015. № 3 (69). С. 28–35.

197. Юрчишин О.І. Фенотипи MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілоkokів – збудників піодермій // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2014. № 28. С. 16–23.

198. Юрчишин О.І., Куровець Л.М., Руско Г.В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілоkokів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

199. Юрчишин О.І., Руско Г.В. Дослідження протимікробної дії спиртових рослинних екстрактів відносно MLS-резистентних *S. aureus*,

*S. epidermidis* та *P. acnes* // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі : тези доп. міжнар. науково-практ. конф. (Одеса, 17-18 червня 2016р.). Одеса. : Південна Фундація Медицини, 2016. С. 104–106.

200. Куровець Л. М., Руско Г. В., Юрчишин О. І. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів : тези доп. Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Вінниця 15–16 вересня 2016 р.). Вінниця : ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2016. С. 52–57.

201. Юрчишин О. І., Куцик Р. В., Юрків Х. Р. Вивчення протимікробних властивостей лікарських косметичних форм з екстрактами плодів калини та горобини відносно збудників акне і піодермій // Технол. та біофармацевт. аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II міжнар. науково-практ. інтернет-конф., (м. Харків, 12–13 листопада 2015 р.). Харків : НФУ, 2015. С. 270–271.

202. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином водно-етанольного екстракту плодів вільхи сірої *Alnus incana* (L.) Moench та препарату «Альтан» відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Матеріали XX міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, (м. Тернопіль, 25–26 квітня 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. с. 367.

203. Юрчишин О. І., Руско Г. В. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином рослинних екстрактів представників родини *Geraniaceae* Juss. відносно *S. epidermidis* з індукцибельним механізмом MLS-резистентності // Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук : матеріали міжнар. науково-практ. конф., (м. Одеса, 20–21 листопада 2015р.). Одеса : Південна Фундація Медицини, 2015. С. 99–101.

204. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Antimicrobial effect of south Ukrainian sea lavender *Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze and *Limonium hypanicum* Klok. with especial emphasizing against staphylococci and Propionibacteria // The Pharma Innovation Journal. 2017. Vol. 6, № 10. P. 380–384. URL: <http://www.thepharmajournal.com>.

205. Юрчишин О.І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

206. Юрчишин О.І. Вивчення протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей водно-етанольних екстрактів плодів та хвої біоти східної *Biota orientalis* (L.) ENDL. відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Інновації в медицині : тези доп. 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю (м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р.). Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2016. с. 264.

207. Юрчишин О.І., Руско Г.В., Куцик Р.В. Дослідження протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей екстракту листків мучниці звичайної *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. відносно клінічних штамів стафілококів та пропіонібактерій // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : Ма-ли науково-практ. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 29 січня 2018 р.). Чернівці. : БДМУ, 2018. С. 141-143.

208. Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00, А61Р43/00. Спосіб лікування протезних стоматитів: Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00. Т. Ю. Огієнко, С. А. Огієнко, Р. В. Куцик, Л. М. Куровець, О. І. Юрчишин. – №и 201606242; Заявл. 08.06.2016; Опубл. 12.12.2016, Бюл. №23. 4с.

209. Юрчишин О.І., Руско Г.В. Вивчення протимікробної активності офіційних фітопрепаратів відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях : матеріали



науково.-прак. конф., (м. Київ, 6–7 квітня 2017 р.). Київ : НВМКЦ «ГВКГ», 2017. С. 121–122.

210. Фоміна Н. С. Антимікробна характеристика сучасних антисептичних препаратів // Вісник морфології. 2014. Т. 20, № 1. С. 119–122.

211. Фоміна Н. С. Вивчення антиадгезивних властивостей антисептиків на клінічних штаммах мікроорганізмів // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2013. № 20. С. 90–92.

212. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20. № 3 (79). С. 197–201.

213. Кашпур Н. В. Протимікробна активність і біологічна дія субстанцій рослинного походження рослин родів *Galium L.* та *Artemisia L.* : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.07. Харків, 2012. 179 с.

214. Юрчишин О.І., Куровець Л. М., Куцик Р. В. Синергізм протимікробної дії водно-етанольних екстрактів бруньок тополі чорної (*Populus nigra L.*) та берези бородавчастої (*Betula varrucosa Ehrh.*) і антибіотиків відносно клінічних штамів стафілококів // тези доп. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 1-6 жовтня 2013 р.). Ялта. : Ін-т мікроб. вірус. ім. Д. К. Заболотного, 2013. с. 274.

215. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Синергізм протимікробної дії спиртових екстрактів лікарських рослин і еритроміцину відносно шкірних ізолятів *Staphylococcus epidermidis* з різними механізмами MLS-резистентності // Акт. пит. боротьби з інфекційними захворюваннями, присв. 170-й річниці з дня нар. І. І. Мечникова : тези доп. наук.-практ конф. за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 14–15 травня 2015 р.). Харків : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечникова, 2015. с. 83.

216. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної дії та синергічної взаємодії згущеного екстракту рути садової *Ruta Graveolens L.* з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів сворення лікарських препаратів : тези доп. VI науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. С. 344–345.

217. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куровець Л. М., Куцик Р. В. Здатність водно-етанольних екстрактів лікарських рослин відновлювати чутливість до еритроміцину шкірних ізолятів стафілококів з рибосомальним механізмом MLS-резистентності // *Art of Medicine*. 2017. № 2 (2). С. 45–53.

218. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

219. Юрчишин О.І., Куцик Р.В. Дослідження синергічної взаємодії «Альтану» з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : тези доп. VIII нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13–16 вересня 2016 р.). Харків : НФУ, 2016. с. 134.

220. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Synergistic effect of *Altanum* with erythromycin against skin strains of staphylococci with constitutive and inducible mechanisms of MLS-resistance // *Achievements and prospects in the fight against infectious diseases (microbiology, veterinary, pharmacy) : abst. of scientific conf.* (Харків, 18–19 травня 2017 р.). Харків. : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечникова, 2017. С. 85–86.

221. Юрчишин О.І., Куцик Р.В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукцибельним фенотипом резистентності до макролідів // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

222. Покришко О.В. Ступінь впливу А-бактерину на колонізацію та адгезивні властивості клінічно значущих співчленів мікробіоценозу шкіри :

автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 03.00.07. Харків, 2007. 23 с.

223. Юрчишин О.І., Руско Г.В., Куцик Р.В. Вивчення впливу БАР рослинного походження на адгезивні властивості MLS-резистентних стафілококів // тези доп. XV з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11–15 вересня 2017р.). Одеса : ОНУ ім. І. І. Мечнікова, 2017. С. 200.

224. Emergence of *Staphylococcus aureus* carrying multiple drug resistance genes on a plasmid encoding exfoliative toxin B / J. Hisatsune [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57, № 12. P. 6131–6140. DOI:10.1128/AAC.01062-13.

225. A plasmid that encodes three genes for resistance to macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus* / M. Matsuoka [et al.] // FEMS Microbiol. Lett. 1998. Vol. 167, № 2. P. 221–227.

226. Combination of essential oils and antibiotics reduce antibiotic resistance in plasmid-conferred multidrug resistant bacteria / P. S. Yap and other // Phytomedicine. 2013. Vol. 20, № 8. P. 710–713. URL: <http://www.elsevier.de/phymed>. DOI:10.1016/j.phymed.2013.02.013.

227. Schelz Z., Molnar Z., Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils // Fitoterapia. 2006. Vol. 77. № 4. P. 279–285. URL: <http://www.elsevier.com/locate/fitote>. DOI:10.1016/j.fitote.2006.03.013.

228. Derakhshan S., Sattari M., Bigdeli M. Effect of cumin (*Cuminum cyminum*) seed essential oil on biofilm formation and plasmid integrity of *Klebsiella pneumonia* // Pharmacogn. Mag. 2010. Vol. 6. № 21. P. 57–61. DOI:10.4103/0973-1296.59967.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

Скринінгове дослідження екстрактів лікарських рослин на здатність потенціювати чутливість до ЕРИ штамів стафілококів з різними механізмами

MLS-резистентності (ЗЗР, мм)

№ п/п	Назви рослин	Частина рослини	<i>S. epidermidis</i> (ind <sup>+</sup> )			<i>S. aureus</i> (ind <sup>-</sup> )		
			Пряма протимік- робна дія	Синергізм з ЕРИ		Пряма протимік- робна дія	Синергізм з ЕРИ	
				<sup>1</sup> / <sub>64</sub> МБсК ЕРИ	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> МБсК ЕРИ		<sup>1</sup> / <sub>64</sub> МБсК ЕРИ	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> МБсК ЕРИ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Lichenes – Лишайники</b>								
<b>Cladoniaceae – Кладонієві</b>								
1.	Кладонія м'яка <i>Cladonia mitis</i> Sandst.	слань	0	11,96±0,38	10,13±0,21	0	0	0
2.	Кладонія вилчаста <i>Cladonia furcata</i> (Huds.) Schrad.	слань	9,66±0,51	0	0	0	0	0
<b>Parmeliaceae – Пармелієві</b>								
3.	Цетрарія ісландська («Ісландський мох») <i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach.	слань	[9,09±0,77]	0	[9,90±0,67]	-	-	-
4.	Пармеліопсис сумнівний <i>Parmeliopsis ambigua</i> (Wulf.) Nyl.	слань	10,14±0,19	12,42±0,46	13,6±0,58	9,39±0,43	18,04±0,51	8,94±0,32
<b>Usneaceae – Уснеєві</b>								
5.	Евернія сливова («Дубовий мох») <i>Evernia prunastri</i> (L.) Ach.	слань	0	0	0	0	0	11,94±0,92
6.	Евернія злущена <i>Evernia furfuracea</i> (L.) Mann.	слань	11,36±0,93	13,04±0,75	0	11,97±0,41	8,03±0,48	8,15±0,16
<b>Teloschistaceae – Телошистові</b>								
7.	Ксанторія постінна <i>Xanthoria parietina</i> (L.) Bett.	слань	0	7,64±0,51	0	0	0	0
<b>Bryophyta – Мохоподібні</b>								
<b>Sphagnaceae – Сфагнові</b>								
8.	Сфагн настовбурчений <i>Sphagnum squarrosum</i> Crome	слань	12,93±0,65	0	0	0	0	0
<b>Polytrichaceae – Політрихові</b>								
9.	Атрих хвилястий <i>Atrichum undulatum</i> (Hedw.) Beauv.	н/ч	0	0	0	0	0	0
10.	Політрих звичайний <i>Polytrichum commune</i> Hedw.	н/ч	14,24±0,25	11,57±0,54	10,35±0,58	0	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Leucobryaceae – Леукобрієві</b>								
11.	Леукобрій сизий <i>Leucobryum glaucum</i> (Hedw.) Aongstr.	н/ч	9,99±0,35	0	0	0	0	0
<b>Mniaceae – Мнієві</b>								
12.	Мній гостроконечний (Мній лісовий) <i>Mnium cuspidatum</i> Hedw. ( <i>M. silvaticum</i> Lindb.)	н/ч	0	0	0	0	0	0
<b>Thuidiaceae – Туїдієві</b>								
13.	Туїдій тамарисколистий <i>Thuidium tamariscifolium</i> (Hedw.) Lindb.	н/ч	0	0	0	0	0	0
<b>Hypnaceae – Гіпноєві</b>								
14.	Птилій гребінчастий <i>Ptilium crista-castrensis</i> (Hedw.) De Not.	н/ч	0	0	0	9,42±0,9	0	0
<b>Polypodiophyta – Папоротеподібні</b>								
<b>Onocleaceae – Оноклесєві</b>								
15.	Страусове перо звичайне <i>Matteucia struthiopteris</i> (L.) Tod.	коренев	0	0	0	0	0	0
<b>Athyriaceae – Безщитникові</b>								
16.	Безщитник жіночий <i>Athyrium filix-femina</i> (L.) Roth	коренев	0	14,34±0,57	8,72±0,87	[12,69±0,47]	0	0
<b>Aspidaceae – Щитникові</b>								
17.	Щитник австрійський підв. шипуватий <i>Dryopteris austriaca</i> (Jacq.) Woynar ssp. <i>spinulosa</i> Sch. et Thell.	н/ч	0	0	0	8,94±0,32	0	7,76±0,35
18.	Щитник чоловічий <i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott ( <i>Aspidium filix-mas</i> Sw.)	кор	0	0	0	0	0	0
19.	Щитник австрійський (підв. шипуватий) <i>Dryopteris austriaca</i> (Jacq.) Woynar ssp. <i>spinulosa</i> Sch. et Thell.	кор	0	0	0	0	0	0
<b>Aspleniaceae – Аспленієві</b>								
20.	Листовик сколопендровий <i>Phyllitis scolopendrium</i> (L.) Newm. / <i>Asplenium scolopendrium</i> L.	листки	0	17,97±2,49	0	0	0	0
<b>Pinophyta (Gymnospermae) – Голонасінні</b>								
<b>Ginkgoaceae – Гінкгові</b>								
21.	Гінкго дволопатево <i>Ginkgo biloba</i> L.	листки	9,76±0,32	12,3±0,53	0	13,23±0,68	0	0
<b>Pinaceae – Соснові</b>								
22.	Модрина європейська <i>Larix decidua</i> Mill. ( <i>L. europaea</i> DC.)	хвоя	0	0	0	0	0	0
23.	Сосна звичайна <i>Pinus sylvestris</i> L.	хвоя	0	0	9,87±0,35	8,66±0,25	0	16,43±0,72

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Cupressaceae – Кипарисові</b>								
24.	Сосна звичайна <i>Pinus sylvestris</i> L.	бруньки	0	0	0	0	0	0
25.	Біота східна (Широкогілочник східний) <i>Biota orientalis</i> (L.) Endl. ( <i>Platycladus orientalis</i> (L.) Franco)	хвоя, плоди	[7,9±0,39]	[15,15±1,01]	[12,4±1,25]	12,32±0,43	20,98±1	13,16±0,4
26.	Біота східна (Широкогілочник східний) <i>Biota orientalis</i> (L.) Endl. ( <i>Platycladus orientalis</i> (L.) Franco)	плоди	[8,77±1,21]	[10,09±0,69]	[12,31±0,97]	7,85±0,65	15,85±0,85	17,91±0,41
27.	Ялівець звичайний <i>Juniperus communis</i> L.	хвоя	0	9,14±0,31	0	0	[8,4±0,89]	[15,42±0,99]
28.	Ялівець звичайний <i>Juniperus communis</i> L.	плоди	0	0	0	10,91±1,13	14,36±0,56	16,65±1,38
29.	Ялівець козачий <i>Juniperus sabina</i> L.	н/ч	[11,91±0,87]	0	0	12,64±1,05	14,07±1,48	15±1,41
30.	Ялівець вірджинський <i>Juniperus virginiana</i> L.	хвоя	0	12,85±1,04	11,09±0,62	0	0	14,27±0,62
<b>Magnoliophyta (Angiospermae) – Покритонасінні</b>								
<b>Adoxaceae – Адоксові</b>								
31.	Бузина трав'яниста <i>Sambucus ebulus</i> L.	суцв	0	17,86±0,93	0	0	0	0
32.	Бузина трав'яниста <i>Sambucus ebulus</i> L.	листки	9,83±0,75	10,13±0,94	0	16,39±1,32	0	8,48±0,9
33.	Бузина трав'яниста <i>Sambucus ebulus</i> L.	стеб.	10,67±0,5	0	0	8,42±0,46	0	0
34.	Бузина трав'яниста <i>Sambucus ebulus</i> L.	кор	8,26±0,36	8,45±0,48	0	0	0	0
35.	Бузина чорна <i>Sambucus nigra</i> L.	квіти	0	0	0	0	0	0
<b>Anacardiaceae – Сумахові (Фісташкові)</b>								
36.	Скумпія звичайна <i>Cotinus coggygia</i> Scop. ( <i>Rhus cotinus</i> R.)	листки	12,06±0,67	27,19±1,98	30,42±2,05	12,96±1,15	14,28±0,25	25,49±0,34
<b>Ariaceae – Селерові</b>								
37.	Яглиця звичайна <i>Aegopodium podagraria</i> L.	н/ч †	7,49±0,32	0	10,65±0,53	0	[11,48±0,48]	0
38.	Борщівник сибірський <i>Heracleum sibiricum</i> L. ( <i>H.sphondylium</i> L. var. <i>sibiricum</i> Schmalh.)	суцв.	0	0	9,93±1,02	0	0	8,22±0,27
39.	Лігустик мутеліновий <i>Ligusticum mutellina</i> (L.) Crantz.	н/ч	0	0	0	0	0	0
40.	Лігустик мутеліновий <i>Ligusticum mutellina</i> (L.) Crantz.	кор	0	8,36±0,54	8,28±0,29	0	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
41.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	листки	0	[8,7±0,89]	[11,56±0,93]	0	14,11±1,16	14,13±0,62
42.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	стеб, суцв.	0	0	0	0	0	0
43.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	кор	0	0	[14,82±0,84]	0	0	[15,42±0,44]
44.	Смовдь руська <i>Peucedanum ruthenicum</i> Vieb.	н/ч	0	0	0	0	0	0
45.	Коріандр посівний <i>Coriandrum sativum</i> L.	плоди	0	0	0	0	0	0
<b>Alliaceae – Цибулеві</b>								
46.	Цибуля городня <i>Allium cepa</i> L.	шкірка цибулин	8,22±0,51	0	7,78±0,38	0	0	8,67±1,08
<b>Aristolochiaceae – Хвилівникові</b>								
47.	Копитняк європейський <i>Asarum europaeum</i> L.	листки	0	8,67±0,33	8,88±0,81	[14,62±0,47]	0	0
48.	Копитняк європейський <i>Asarum europaeum</i> L.	коренев	0	0	0	0	0	0
<b>Asparagaceae – Холодкові</b>								
49.	Холодок кільчастий <i>Asparagus verticillatus</i> L.	н/ч	[9,22±0,9]	0	0	[9,76±0,67]	0	0
50.	Холодок кільчастий <i>Asparagus verticillatus</i> L.	кор, коренев	0	0	0	8,82±0,56		
<b>Asteraceae – Айстрові</b>								
51.	Деревій звичайний <i>Achillea millefolium</i> L.	кор	0	0	0	0	0	0
52.	Деревій звичайний <i>Achillea millefolium</i> L.	н/ч	0	0	[10,26±1,28]	0	0	0
53.	Полин однорічний <i>Artemisia annua</i> L.	н/ч	8,19±0,21	0	14,3±1,16	0	0	0
54.	Полин цитварний <i>Artemisia cina</i> Berg. ex Poljak	н/ч	9,99±0,46	10,09±1,94	8,65±0,81	0	0	0
55.	Полин естрагонний (Естрагон, Тархун) <i>Artemisia dracunculus</i> L.	н/ч	0	0	0	10,67±0,49	7,78±0,8	12,56±0,99
56.	Полин приморський <i>Artemisia maritima</i> L.	н/ч	[8,43±0,96]	0	0	[8,43±0,96]	0	0
57.	Полин Лерхе <i>Artemisia lerctiana</i> Web. ex Stechm.	н/ч	12,32±0,58	0	0	8,55±0,31	0	0
58.	Полин звичайний <i>Artemisia vulgaris</i> L.	н/ч	11,51±0,5	16,47±1,43	21,48±0,65	[8,88±1,15]	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
59.	Черета трироздільна <i>Bidens tripartita</i> L.	трава	0	0	8,44±0,63	0	0	0
60.	Нагідки лікарські <i>Calendula officinalis</i> L.	суцв	0	0	7,48±0,31	0	0	0
61.	Волошка лучна <i>Centaurea jacea</i> L.	суцв	0	0	0	0	0	0
62.	Кринітарія волохата (Грудниця волохата) <i>Crinitaria villosa</i> (L.) Grossh.	н/ч	8,11±0,74	10,14±1,25	9,13±0,28	8,01±0,74	10,00±0,85	9,23±0,98
63.	Сідач коноплевий <i>Eupatorium cannabinum</i> L.	н/ч	0	0	0	9,67±0,27	0	7,62±1,04
64.	Сідач коноплевий <i>Eupatorium cannabinum</i> L.	кор	0	0	0	-	-	-
65.	Гринделія розчепірена <i>Grindelia squarrosa</i> (Pursh) Dun.	н/ч	0	0	0	-	-	-
66.	Гринделія розчепірена <i>Grindelia robusta</i>	суцв	0	11,53±0,48	0	[8,56±0,54]	[9,54±1,49]	0
67.	Цмин піщаний <i>Helichrysum arenarium</i> (L.) Moench.	трава	0	0	0	0	0	0
68.	Нечуйвітер оранжево-червоний <i>Hieracium aurantiacum</i> L.	н/ч †	7,82±0,47	0	0	0	[8,99±1,11]	0
69.	Оман високий <i>Inula helenium</i> L.	коренев	0	-	-	0	0	0
70.	Ромашка аптечна <i>Matricaria recutita</i> L.	суцв	9,54±0,47	0	8,44±0,44	0	[13,85±0,93]	[12,66±1,39]
71.	Татарник колючий <i>Onopordum acanthium</i> L.	н/ч	0	11,15±1,18	0	0	-	-
72.	Піретрум великий (Кануфер) <i>Pyrethrum majus</i> (Desf.) Tzvel.	н/ч	0	0	0	0	0	0
73.	Рудбекія роздільнолиста <i>Rudbeckia laciniata</i> L.	кор	10,73±0,89	0	13,82±1,00	10,73±0,89	0	13,82±1,00
74.	Рудбекія роздільнолиста <i>Rudbeckia laciniata</i> L.	суцв	0	0	0	0	0	0
75.	Рудбекія роздільнолиста <i>Rudbeckia laciniata</i> L.	н/ч	0	0	[15,68±1,3]	0	0	0
76.	Жовтозілля Жакена <i>Senecio jacobianus</i> Reichenb.	н/ч	0	8,08±0,71	8,53±0,87	0	0	0
77.	Розторопша плямиста <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	плоди	0	0	0	0	0	0
78.	Пижмо звичайне <i>Tanacetum vulgare</i> L.	н/ч	0	[7,79±0,82]	[12,41±0,41]	11,56±0,35	8,33±0,24	10,63±1,36



продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
79.	Кульбаба лікарська <i>Taraxacum officinale</i> Webb. ex Wigg.	кор	0	0	0	0	0	0
80.	Кульбаба лікарська <i>Taraxacum officinale</i> Webb. ex Wigg.	трава	0	0	0	0	0	0
81.	Підбіл звичайний <i>Tussilago farfara</i> L.	суцв	0	0	0	0	0	0
<b>Betulaceae – Березові</b>								
82.	Вільха сіра <i>Alnus incana</i> L.	плоди	10,10±0,61	19,61±1,31	22,73±0,46	10,92±0,76	12,35±0,20	18,57±1,45
83.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	бруньки	13,78±0,52	14,89±0,43	16,77±0,56	9,33±0,74	13,65±0,53	17,15±0,54
84.	Береза бородавчаста <i>Betula verrucosa</i> L.	кора	7,82±0,47	0	0	0	0	0
<b>Bignoniaceae – Бігнієві</b>								
85.	Катальпа бігнієвидна <i>Catalpa bignonioides</i> Walt.	плоди	0	0	0	0	0	0
86.	Катальпа бігнієвидна <i>Catalpa bignonioides</i> Walt.	листки				8,97±0,31	-	13,7±0,51
<b>Boraginaceae – Шорстколісті</b>								
87.	Синяк звичайний <i>Echium vulgare</i> L.	н/ч	0	9,19±0,71	0	0	0	0
88.	Живокіст лікарський <i>Symphytum officinalis</i> L.	н/ч	0	0	0	0	0	0
89.	Живокіст лікарський <i>Symphytum officinalis</i> L.	кор	0	[14,35±1,82]	0	0	0	0
90.	Живокіст бульбистий <i>Symphytum tuberosum</i> L.	н/ч	0	0	0	13,19±0,53	0	7,66±0,6
91.	Живокіст бульбистий <i>Symphytum tuberosum</i> L.	н/ч †	14,87±0,35	13,92±0,6	14,98±0,15	0	0	0
92.	Живокіст бульбистий <i>Symphytum tuberosum</i> L.	кор †	0	0	0	0	9,98±0,15	0
<b>Brassicaceae – Капустяні</b>								
93.	Хрін звичайний <i>Armoracia rusticana</i> Gaertn., Mey. et Scherb.	кор	0	9,21±0,9	0	0	0	0
<b>Caesalpinaceae – Цезальпінієві</b>								
94.	Гледичія колюча (Гледичія звичайна) <i>Gleditsia triacanthos</i> L.	плоди	7,25±0,49	0	0	0	0	0
<b>Cannabaceae – Коноплеві</b>								
95.	Хміль звичайний <i>Humulus lupulus</i> L.	плоди	0	0	0	0	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b> Caryophyllaceae – Гвоздичні</b>								
96.	Коронарія зозуляча <i>Coronaria flos-cuculi</i> (L.) A. Br.	н/ч	8,11±0,74	0	0	0	0	0
97.	Остудник голий (Грижниця) <i>Herniaria glabra</i> L.	н/ч	8,47±0,59	0	8,52±0,57	0	0	0
98.	Мильнянка лікарська <i>Saponaria officinalis</i> L.	кор	0	0	0	0	0	0
99.	Мильнянка лікарська <i>Saponaria officinalis</i> L.	н/ч	7,63±0,53	10,32±0,74	0	7,88±0,73	0	0
100.	Зірочник злаковидний <i>Stellaria graminea</i> L.	н/ч †	12,9±1,96	9,3±0,5	9,1±0,43	0	0	9,72±0,96
<b> Convolvulaceae – Березкові</b>								
101.	Плетуха звичайна <i>Calystegia sepium</i> (L.) R. Br.	н/ч	0	0	0	0	0	0
<b> Cuscutaceae – Повитицеві</b>								
102.	Повитиця чебрецева <i>Cuscuta epithymum</i> (L.) Murr.	н/ч	9,23±0,82	9,88±0,57	9,21±0,9	0	0	0
<b> Dipsacaceae – Черсакові</b>								
103.	Комонник лучний <i>Succisa pratensis</i> Moench.	н/ч †	[11,79±0,99]	[10,21±1,06]	[13,85±0,67]	0	0	7,18±1,23
<b> Eleagnaceae – Маслинкові</b>								
104.	Маслинка вузьколиста <i>Eleagnus angustifolia</i> L.	листки	11,19±0,53	20,58±1,8	11,02±0,81	[9,19±0,72]	[12,58±2,08]	0
<b> Equisetaceae – Хвощові</b>								
105.	Хвощ польовий <i>Equisetum arvense</i> L.	н/ч	0	0	[8,98±0,68]	0	10,59±0,61	0
<b> Ericaceae – Вересові</b>								
106.	Мучниця звичайна <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	листки	12,66±1,09	27,65±2,04	32,04±1,3	14,51±0,31	16,61±0,83	23,26±1,26
107.	Верес звичайний <i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull.	н/ч	0	14,54±0,47	0	0	0	0
108.	Матка борова (Ортілія однобока) <i>Orthilia secunda</i> L. House ( <i>Ramischia secunda</i> L. Garcke)	трава	18,41±1,11	12,54±0,5	16,02±0,9	9,50±0,48	11,54±1,0	21,28±0,67
109.	Чорниця <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	н/ч	18,68±0,75	11,73±0,31	17,06±0,94	0	0	12,5±0,97
110.	Брусниця <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.	н/ч	12,58±0,25	28,45±1,13	29,46±1,04	0	12,68±0,14	19,94±1,72
<b> Eucommiaceae – Евкомієві</b>								
111.	Евкоммія в'язолиста <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	листя	0	0	0	0	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Euphorbiaceae – Молочайні</b>								
112.	Молочай мигдалевидний <i>Euphorbia amygdaloides</i> L.	н/ч	9,04±0,57	9,4±0,69	8,93±1,05	0	0	0
113.	Молочай кипарисовидний <i>Euphorbia cyparissias</i> (L.) Scop.	н/ч	9,38±1,73	9,71±0,23	9,25±0,65	8,33±0,59	0	9,25±0,65
114.	Молочай гострий <i>Euphorbia esula</i> L.	кора	0	7,32±0,63	0	0	0	0
115.	Молочай гострий <i>Euphorbia esula</i> L.	н/ч	0	0	0	8,46±0,31	0	0
116.	Молочай соняшний <i>Euphorbia helioscopia</i> L.	н/ч, кор	0	8,05±0,23	0	0	0	0
117.	Молочай городній (садовий) <i>Euphorbia peplus</i> L.	н/ч, кор	0	0	9,11±1,3	0	0	0
<b>Fabaceae – Бобові</b>								
118.	Дрік красильний <i>Genista tinctoria</i> L.	н/ч	10,73±0,89	8,94±0,38	0	0	0	0
119.	Солодка гола <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	коренев	11,34±0,94	0	11,54±0,4	8,05±0,28	9,84±1,36	15,24±0,82
120.	Чина чорна <i>Lathyrus niger</i> (L.) Bernh.	н/ч	0	11,23±0,38	0	0	7,54±0,61	0
121.	Чина чорна <i>Lathyrus niger</i> (L.) Bernh.	кор	0	13,25±0,71	0	12,85±0,29	0	0
122.	Лядвенець польовий <i>Lotus arvensis</i> Pers.	н/ч	0	0	0	0	0	0
123.	Буркун білий <i>Melilotus albus</i> Medik.	н/ч	[14,19±2,25]	[15,39±0,3]	0	[10,1±0,25]	0	0
124.	Буркун білий <i>Melilotus albus</i> Medik.	кор	[9,67±0,19]	[10,86±1,17]	0	[9,7±0,9]	0	0
125.	Буркун піщаний <i>Melilotus arenarius</i> Grec.	н/ч	[9,00±1,24]	[11,75±0,69]	0	[9,00±1,24]	0	0
126.	Вовчуг польовий (Стальник) <i>Ononis arvensis</i> L.	н/ч	0	0	0	0	0	0
127.	Робінія звичайна <i>Robinia pseudoacacia</i> L.	кв	0	0	0	0	0	0
128.	Робінія звичайна <i>Robinia pseudoacacia</i> L.	плоди	11,01±0,25	0	0	0	0	0
129.	Софора японська Стифнолобіум японський) <i>Sophora japonica</i> L. ( <i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Shott.)	листки	12,08±0,91	14,3±0,76	12,71±0,76	[13,61±0,81]	0	0
130.	Гуньба сінна (Пажитник сінний) <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	плоди	[9,73±0,82]	0	8,06±0,86	8,33±0,23	0	9,56±0,69

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Fagaceae – Букові</b>								
131.	Бук лісовий <i>Fagus sylvatica</i> L.	листки	0	9,91±0,42	10,3±0,88	8,29±0,58	0	0
132.	Дуб звичайний <i>Quercus robur</i> L.	кора	9,96±0,31	9,38±0,73	14,45±1,25	9,36±0,46	8,91±0,66	14,95±0,53
<b>Gentianaceae – Тирличеві</b>								
133.	Тирлич ластівневий (ваточниковий) <i>Gentiana asclepiadea</i> L.	н/ч	9,76±0,62	11,48±0,42	9,38±0,38	0	0	0
134.	Тирлич ластівневий (ваточниковий) <i>Gentiana asclepiadea</i> L.	коренев.	0	16,91±1,33	0	11,04±0,57	0	0
135.	Тирлич хрещатий <i>Gentiana cruciata</i> L.	коренев.	9,54±0,47	0	8,44±0,44	0	0	0
136.	Тирлич хрещатий <i>Gentiana cruciata</i> L.	н/ч	0	11,00±0,3	9,3±0,5	0	0	0
137.	Тирлич жовтий <i>Gentiana lutea</i> L.	коренев	0	0	0	0	8,85±0,33	0
<b>Geraniaceae – Геранієві</b>								
138.	Герань болотна <i>Geranium palustre</i> L.	н/ч	10,73±0,43	13,64±0,3	13,39±0,49	10,47±0,5	10,39±0,63	11,11±0,58
139.	Герань болотна <i>Geranium palustre</i> L.	коренев.	9,88±0,57	15,05±0,97	17,04±0,44	0	0	15,81±1,16
140.	Герань темна <i>Geranium phaeum</i> L.	н/ч	0	0	[8,87±0,54]	0	0	0
141.	Герань темна <i>Geranium phaeum</i> L.	н/ч †	10,07±1,75	[16,32±0,24]	0	0	[11,39±0,73]	0
142.	Герань темна <i>Geranium phaeum</i> L.	коренев.	0	8,7±0,16	0	11,25±0,38	0	11,23±0,49
143.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	н/ч	[13,54±0,82]	[13,63±1,5]	[18,67±1,52]	12,89±1,10	10,97±0,18	11,63±0,71
144.	Герань лугова <i>Geranium pratense</i> L.	коренев.	17,14±0,77	28,59±1,23	28,71±0,67	0	11,42±0,65	13,84±1,03
145.	Герань Роберта <i>Geranium robertianum</i> L.	н/ч	0	12,48±1,09	0	7,97±0,8	0	7,69±0,52
146.	Герань розсічена <i>Geranium dissectum</i> L.	н/ч	0	13,71±1,23	8,86±0,61	0	24,2±0,68	20,61±0,44
<b>Grossulariaceae – Агрустові</b>								
147.	Смородина чорна <i>Ribes nigrum</i> L.	листки	0	0	8,33±0,76	0	0	0
<b>Juglandaceae – Горіхові</b>								

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
148.	Горіх волоський <i>Juglans regia</i> L.	листки	0	0	0	0	7,19±0,8	0
<b>Lamiaceae – Губоцвіті</b>								
149.	Горлянка повзуча <i>Ajuga reptans</i> L.	н/ч	0	11,58±0,25	8,39±0,78	0	0	0
150.	Буквиця лікарська <i>Betonica officinalis</i> L. s. l.	н/ч	9,17±0,91	0	10,01±0,74	0	7,67±0,76	7,47±0,84
151.	Котяча м'ята транскавказька <i>Nepeta transcaucasica</i> Grossch.	н/ч	0	0	0	0	0	0
152.	Базилік духмяний <i>Ocimum basilicum</i> L.	трава	0	0	0	0	0	11,02±0,8
153.	Майоран садовий <i>Origanum majorana</i> L.	листки	0	0	0	0	13,32±0,88	15,41±0,97
154.	Материнка звичайна (Орегано) <i>Origanum vulgare</i> L.	трава	7,67±0,68	8,93±0,78	8,15±0,73	7,44±0,71	7,47±0,56	7,55±0,65
155.	Суховершки звичайні / Черноголовка звичайна <i>Prunella vulgaris</i> L.	н/ч	0	0	0	0	0	0
156.	Розмарин лікарський <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	листки	[10,4±2,3]	[12,43±0,35]	[10,04±0,7]	7,66±0,38	7,92±0,24	9,77±0,31
157.	Шавлія клейка <i>Salvia glutinose</i> L.	н/ч	8,1±0,75	0	8,39±0,78	0	0	0
158.	Чабер садовий <i>Satureja hortensis</i> L.	трава	[8,41±0,68]	0	0	0	0	0
159.	Чебрець звичайний (Тим'ян) <i>Thymus serpyllum</i> L.	трава	[14,86±0,81]	[9,21±0,65]	[15,7±0,41]	[9,6±0,2]	[7,99±0,44]	[11,26±1,23]
160.	Чебрець звичайний (Тим'ян) <i>Thymus serpyllum</i> L.	трава <sup>†</sup>	0	0	0	0	[8,61±0,62]	[13,22±0,51]
<b>Laureaceae – Лаврові</b>								
161.	Коричник китайський <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees / <i>Cinnamomum cassia</i> Blume	кора	[15,76±1,29]	[16,61±1,28]	[12,4±0,81]	0	0	[13,4±0,68]
162.	Лавр благородний <i>Laurus nobilis</i> L.	листки	[13,13±0,79]	[9,84±2,04]	[15,82±1,23]	[11,85±0,38]	[13,06±0,74]	[13,68±0,97]
<b>Liliaceae – Лілійні</b>								
163.	Лілія біла <i>Lilium candidum</i> L.	пелюстки <sup>†</sup>	0	0	0	0	0	0
164.	Купина багатоквіткова <i>Polygonatum multiflorum</i> (L.) All.	н/ч	0	0	0	0	0	0
165.	Купина кільчаста <i>Polygonatum verticillatum</i> (L.) All.	н/ч	7,58±0,15	0	0	0	0	0

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
166.	Купина кільчаста <i>Polygonatum verticillatum</i> (L.) All.	коренев	0	8,13±0,53	0	0	0	0
167.	Чемериця біла <i>Veratrum album</i> L.	н/ч †	0	0	0	8,02±0,5	0	0
168.	Чемериця біла <i>Veratrum album</i> L.	коренев	0	0	0	0	0	0
<b>Limoniaceae – Кермекові</b>								
169.	Кермек південнобузький <i>Limonium hupanicum</i> Klok. ( <i>Limonium gmelini</i> (Willd.) O. Kuntze ssp. <i>hupanicum</i> (Klok.) Soo)	корен.	8,11±0,74	11,64±0,68	10,08±0,87	7,42±0,78	7,85±0,4	18,3±3,32
170.	Кермек південнобузький <i>Limonium hupanicum</i> Klok. ( <i>Limonium gmelini</i> (Willd.) O. Kuntze ssp. <i>hupanicum</i> (Klok.) Soo)	стеб і суцв.	0	0	8,89±0,46	0	0	0
171.	Кермек південнобузький <i>Limonium hupanicum</i> Klok. ( <i>Limonium gmelini</i> (Willd.) O. Kuntze ssp. <i>hupanicum</i> (Klok.) Soo)	листки	7,12±0,6	0	8,47±0,59	0	0	0
172.	Кермек південнобузький <i>Limonium hupanicum</i> Klok. ( <i>Limonium gmelini</i> (Willd.) O. Kuntze ssp. <i>hupanicum</i> (Klok.) Soo)	квіти	0	0	8,65±0,81	0	0	0
173.	Кермек Мейєра <i>Limonium meyeri</i> (Boiss.) O. Kuntze	листки	10,73±0,79	0	0	7,44±1,03	0	0
174.	Кермек Мейєра <i>Limonium meyeri</i> (Boiss.) O. Kuntze	корен.	10,23±0,62	8,94±0,47	8,98±1,03	7,72±0,35	0	13,84±1,87
175.	Кермек Мейєра <i>Limonium meyeri</i> (Boiss.) O. Kuntze	квіти	0	8,57±0,59	9,3±0,23	0	0	0
176.	Кермек Мейєра <i>Limonium meyeri</i> (Boiss.) O. Kuntze	стеб і суцв.	0	0	0	0	0	0
<b>Loranthaceae – Омелові</b>								
177.	Омела біла <i>Viscum album</i> L.	н/ч	0	0	0	0	0	0
<b>Lythraceae – Плакунові</b>								
178.	Плакун верболистий (Дербенник иволистный) <i>Lythrum salicaria</i> L.	н/ч	0	[11,34±0,41]	[9,9±0,48]	[11,5±0,59]	[9,56±0,94]	[10,43±1,09]
179.	Гранат звичайний <i>Punica granatum</i> L.	перікарп	19,74±1,02	17,31±0,82	23,69±2,37	10,9±0,17	11,45±0,39	16,98±1,87
<b>Magnoliaceae – Магнолієві</b>								
180.	Магнолія Зібольда <i>Magnolia sieboldii</i> K.Koch	пелюстки	0	0	0	0	0	0
<b>Moraceae – Шовковицеві</b>								
181.	Маклюра яблуконосна <i>Maclura pomifera</i> (Rafin.) Schneid.	листки	10,02±0,62	13,64±1,4	0	0	0	10,82±0,88

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Myristicaceae – Musкатникові</b>								
182.	Мускатний горіх (Мускатник духмяний) <i>Myristica fragrans</i> Houtt.	плоди	0	0	0	0	0	0
<b>Myrtales – Миртові</b>								
183.	Калістемон лимонний <i>Callistemon citrinus</i> (Curtis) Skeels ( <i>Melaleuca citrina</i> (Curtis) Dum.Cours.)	листки	10,5±1,35	9,95±0,35	10,33±0,56	9,85±0,35	11,72±0,82	10,22±0,72
<b>Onagraceae – Онагрові</b>								
184.	Хамерій вузьколистий / Іван-чай <i>Chamaerion angustifolium</i> (L.) Holub	н/ч	12,9±1,96	12,02±0,48	17,98±2,46	9,00±0,35	8,65±0,78	10,33±0,67
<b>Oxalidaceae – Квасеницеві</b>								
185.	Ксантоксаліс Діллена <i>Oxalis stricta</i> L. / <i>Xanthoxalis dillenii</i> (Jacq.) Holub	н/ч	0	0	0	0	0	0
<b>Ranunculaceae – Макові</b>								
186.	Чистотіл більший <i>Chelidonium majus</i> L.	н/ч	11,22±0,55	13,54±0,49	24,67±1,31	0	0	0
187.	Чистотіл більший <i>Chelidonium majus</i> L.	кор	9,39±0,19	12,6±0,5	0	0	0	0
<b>Piperaceae – Перцеві</b>								
188.	Перець чорний <i>Piper nigrum</i> L.	плоди	0	0	0	0	0	0
<b>Plantaginaceae – Подорожникові</b>								
189.	Подорожник карликовий (Подорожник блошиний) <i>Plantago psyllium</i> L.	н/ч	7,03±0,62	14,5±1,72	12,9±0,49	7,63±0,82	0	0
<b>Poaceae – Злакові</b>								
190.	Пирій повзучий <i>Elitrigia repens</i> (L.) ( <i>Agropyrum repens</i> (L.) P.B.)	коренев	0	0	0	0	0	0
<b>Polygonaceae – Гречкові</b>								
191.	Спориш звичайний <i>Polygonum aviculare</i> L.	н/ч	0	0	0	0	0	0
192.	Гірчак зміїний <i>Polygonum bistorta</i> L.	н/ч	0	9,95±1,12	9,23±0,5	0	0	0
193.	Гірчак зміїний <i>Polygonum bistorta</i> L.	квіти	7,32±0,63	0	0	0	0	0
194.	Гірчак зміїний <i>Polygonum bistorta</i> L.	листки, стеб.	8,11±0,74	0	0	0	0	0
195.	Гірчак зміїний <i>Polygonum bistorta</i> L.	коренев.	19,02±1,57	18,34±1,33	20,59±1,34	10,67±0,57	19,84±1,28	20,28±1,58
196.	Гірчак перцевий <i>Polygonum hydropiper</i> L.	н/ч	11,13±1	11,62±0,83	15,7±0,42	-	-	-

продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
197.	Гірчак новоасканійський <i>Polygonum novoascanicum</i> Клок.	н/ч	0	0	0	0	0	0
198.	Щавель кінський <i>Rumex confertus</i> Willd.	кор	9,23±0,82	9,13±0,28	10,01±0,7	0	0	0
199.	Щавель лісовий <i>Rumex sylvestris</i> (Lam.) Wallr. ( <i>Rumex obtusifolius</i> L. ssp. <i>sylvestris</i> (Lam.) Celak.)	н/ч	[9,57±0,66]	[12,2±0,73]	[12,36±1,67]	[8,57±0,86]	[8,03±0,48]	0
200.	Щавель лісовий <i>Rumex sylvestris</i> (Lam.) Wallr. ( <i>Rumex obtusifolius</i> L. ssp. <i>sylvestris</i> (Lam.) Celak.)	кор	0	[15,9±0,8]	[12,18±2,15]	0	7,35±0,78	0
<b>Primulaceae – Первоцвіті</b>								
201.	Вербозілля лучне <i>Lysimachia nummularia</i> L.	н/ч	0	11,54±0,97	0	11,47±0,32	0	0
202.	Первоцвіт весняний (Первоцвіт справжній) <i>Primula officinalis</i> Hill. ( <i>Primula veris</i> L.)	квіти	0	0	0	0	7,17±0,92	0
<b>Ranunculaceae – Жовтецеві</b>								
203.	Сокирки волотисті <i>Consolida paniculata</i> (Host) Schur	н/ч	8,88±1,13	14,86±1,23	9,56±0,43	0	0	9,44±0,63
204.	Жовтець польовий <i>Ranunculus arvensis</i> L.	н/ч	0	0	10,05±0,22	0	0	0
205.	Жовтець польовий <i>Ranunculus arvensis</i> L.	кор	0	0	7,78±0,8	0	8,5±0,39	0
<b>Rosaceae – Розові</b>								
206.	Парило звичайне <i>Agrimonia eupatoria</i> L.	н/ч	0	0	0	11,04±0,47	0	0
207.	Парило звичайне <i>Agrimonia eupatoria</i> L.	кор	0	0	0	9,37±0,64	8,83±0,4	11,00±0,27
208.	Вовче тіло болотне (Сабельник болотний) <i>Comarum palustre</i> L.	коренев	0	0	0	0	0	0
209.	Глід одноматочковий <i>Crataegus monogyna</i> Jacq.	квіти	0	0	8,17±0,71	0	0	0
210.	Гадючник в'язолистий <i>Filipendula ulmaria</i> L.	н/ч	9,57±0,51	17,86±1,38	16,21±0,98	8,98±0,54	6,91±0,62	11,94±0,92
211.	Гравілат річковий <i>Geum rivale</i> L.	н/ч	0	8,57±0,59	8,98±1,03	14,83±0,66	0	11,94±0,92
212.	Перстач гусячий <i>Potentilla anserina</i> L.	н/ч	8,96±0,75	16,04±0,25	11,85±0,53	0	0	0
213.	Перстач прямостоячий (Калган) <i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch.	н/ч	0	7,72±0,94	0	13,23±0,57	0	7,74±0,71



продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
214.	Перстач прямостоячий (Калган) <i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch.	коренев	9,23±0,61	16,4±0,52	11,23±0,5	9,55±0,56	9,56±0,54	9,86±0,64
215.	Перстач прямостоячий <i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch.	коренев †	13,74±0,95	12,16±0,96	14,29±1,00	0	10,74±0,75	14,22±0,93
216.	Перстач повзучий <i>Potentilla repens</i> L.	н/ч	15,7±0,67	16,09±0,49	20,33±1,14	8,68±0,53	0	15,79±0,45
217.	Перстач повзучий <i>Potentilla repens</i> L.	кор	8,89±0,46	20,34±0,86	20,56±0,81	0	0	0
218.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	н/ч	0	0	14,19±1,24	7,44±0,52	0	9,38±0,62
219.	Родовик лікарський <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	кор	14,73±0,72	24,66±0,94	22,73±0,38	10,6±0,53	12,17±1,01	17,65±1,12
220.	Горобина звичайна <i>Sorbus aucuparia</i> L.	плоди	7,85±0,41	12,8±0,22	12,8±0,32	15,00±0,72	17,00±0,54	12,56±0,22
<b>Rubiaceae – Маренові</b>								
221.	Підмаренник чіпкий <i>Galium aparine</i> L.	н/ч	0	12,25±0,88	0	0	0	0
222.	Підмаренник м'який <i>Galium mollugo</i> L.	н/ч †	0	0	0	0	0	0
223.	Підмаренник болотний <i>Galium palustre</i> L.	н/ч †	0	10,59±0,53	10,44±1,18	0	0	0
<b>Rutaceae – Рутові</b>								
224.	Рута садова <i>Ruta graveolens</i> L.	трава	-	-	-	9,55±0,32	11,83±0,88	18,27±1,33
<b>Salicaceae – Вербові</b>								
225.	Тополя чорна <i>Populus nigra</i> L.	бруньки	[11,76±1,31]	0	0	11,47±0,41	12,06±0,68	11,78±0,73
226.	Верба вушката <i>Salix aurita</i> L.	листки	0	14,42±0,83	0	0	0	0
<b>Scrophulariaceae – Ранникові</b>								
227.	Льоник звичайний <i>Linaria vulgaris</i> Mill.	н/ч	0	0	0	0	0	0
228.	Перестріч гайовий (Марьянник) <i>Melampyrum nemorosum</i> L.	н/ч	9,76±0,33	0	8,17±0,71	0	0	0
229.	Павловнія Форчуна <i>Paulownia fortunei</i> (Seemann) Hemsley.	листя	0	0	8,67±1,1	0	0	8,7±0,22
230.	Ранник вузлуватий <i>Scrophularia nodosa</i> L.	н/ч	9,88±0,57	9,9±0,38	8,87±0,6	17,52±0,57	0	0
231.	Ранник вузлуватий <i>Scrophularia nodosa</i> L.	кор	7,92±0,26	0	0	7,33±0,6	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9
232.	Вероніка колосиста <i>Veronica spicata</i> L.	н/ч	0	0	0	14,33±0,36	0	0
<b>Solanaceae – Пасльонові</b>								
233.	Перець стручковий (червоний) <i>Capsicum annuum</i> L.	плоди	8,12±0,87	0	0	[8,1±0,77]	[9,25±0,77]	0
<b>Tamaricaceae – Тамариксові</b>								
234.	Тамарикс галузистий (одеський) <i>Tamarix ramosissima</i> Ledeb.	листки	9,05±0,25	13,8±0,38	20,34±1,81	с	13,42±0,14	11,38±0,41
<b>Theaceae – Чайні</b>								
235.	Чай китайський <i>Thea sinensis</i> L.	листки	23,55±0,95	13,54±0,52	23,9±1,43	12,05±0,47	14,22±0,87	22,9±1,33
<b>Urticaceae – Кропивові</b>								
236.	Кропива дводомна <i>Urtica dioica</i> L.	листки	[11,57±0,96]	[15,38±0,79]	[15,7±0,41]	0	7,77±0,32	0
<b>Verbenaceae – Вербенові</b>								
237.	Вербена лікарська <i>Verbena officinalis</i> L.	н/ч	9,4±0,71	11,25±0,61	10,81±0,67	0	0	13,88±0,56
<b>Zingiberaceae – Імбироцвіті</b>								
238.	Куркума довга <i>Curcuma longa</i> L.	коренев	[14,09±0,24]	0	0	[9,06±0,34]	[13,3±0,64]	[13,34±1,3]
239.	Імбир лікарський <i>Zingiber officinale</i> Rosc.	коренев	0	0	[9,35±1,07]	0	0	0
<b>Zygophyllaceae – Паролистові</b>								
240.	Якірці сланкі <i>Tribulus terrestris</i> L.	н/ч, кор	0	9,43±1,14	10,05±0,75	0	0	0
<b>Adoxaceae – Адоксові</b>								
241.	Калина звичайна <i>Viburnum opulus</i> L.	сік плодів	17,71±1,22	17,37±1,67	17,33±1,07	16,9±0,36	18,2±1,00	20,42±1,28

**Примітки:** 1. Скорочено позначені частини рослин: н/ч – надземна частина, стеб – стебла, суцв – суцвіття, кор – корені, коренев – кореневища; † – свіжа сировина.

2. В таблиці наведено середні значення 3 незалежних дослідів.

3. У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

4. Діаметри ЗЗР <7,00 мм, що відповідає ЗЗР навколо 90% етанолу (контроль) не враховувалися.

5. «←» – дослідження не проводилось.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016. № 26. С. 52–57. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження)*.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 3 (79). С. 197–201.

3. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Прикарпатський вісник НТШ «Пульс»*. 2018. № 8(44). С. 148-162.

4. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індуцибельним фенотипом резистентності до макролідів // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації)*.

5. Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00, А61Р43/00. Спосіб лікування протезних стоматитів: Пат. 112298 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00. Т. Ю. Огієнко, С. А. Огієнко, Р. В. Куцик, Л. М. Куровець, О. І. Юрчишин. – №и 201606242; Заявл. 08.06.2016; Опубл. 12.12.2016, Бюл. №23. 4с. *(Здобувач частково провела експериментальні дослідження)*.

6. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150. (Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження).

7. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Antimicrobial effect of south Ukrainian sea lavender *Limonium meyeri* (Boiss.) O. Kuntze and *Limonium hypanicum* Klok. with especial emphasizing against staphylococci and Propionibacteria // The Pharma Innovation Journal. 2017. Vol. 6, № 10. P. 380–384. URL: <http://www.thepharmajournal.com>. (Здобувач частково провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

#### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

8. Юрчишин О.І. Фенотипи MLS-резистентності шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2014. № 28. С. 16–23.

9. Юрчишин О.І., Руско Г.В., Куровець Л.М., Куцик Р.В. Здатність водно-етанольних екстрактів лікарських рослин відновлювати чутливість до еритроміцину шкірних ізолятів стафілококів з рибосомальним механізмом MLS-резистентності // Art of Medicine. 2017. № 2 (2). С. 45–53. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру**

10. Юрчишин О.І., Куровець Л.М., Куцик Р.В. Синергізм протимікробної дії водно-етанольних екстрактів бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.) та берези бородавчастої (*Betula verrucosa* Ehrh.) і антибіотиків відносно клінічних штамів стафілококів // тези доп. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ялта, 1-6 жовтня 2013 р.). Ялта. : Ін-т мікроб. вірус. ім. Д.К. Заболотного, 2013. с. 274 (Здобувач підготувала матеріали до публікації).

11. Юрчишин О. І., Руско Г. В. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином рослинних екстрактів представників родини *Geraniaceae* Juss. відносно *S. epidermidis* з індуцибельним механізмом MLS-резистентності // Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук : матеріали міжнар. науково-практ. конф., (м. Одеса, 20–21 листопада 2015 р.). Одеса : Південна Фундація Медицини, 2015. С. 99–101. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

12. Юрчишин О.І., Куцик Р. В., Юрків Х. Р. Вивчення протимікробних властивостей лікарських косметичних форм з екстрактами плодів калини та горобини відносно збудників акне і піодермій // Технол. та біофармацевт. аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II міжнар. науково-практ. інтернет-конф., (м. Харків, 12–13 листопада 2015 р.). Харків : НФУ, 2015. С. 270–271. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та опрацювала результати досліджень).*

13. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Синергізм протимікробної дії спиртових екстрактів лікарських рослин і еритроміцину відносно шкірних ізолятів *Staphylococcus epidermidis* з різними механізмами MLS-резистентності // Акт. пит. боротьби з інфекційними захворюваннями, присв. 170-й річниці з дня нар. І. І. Мечникова : тези доп. наук.-практ конф. за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 14–15 травня 2015 р.). Харків : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечникова, 2015. с. 83. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

14. Куровець Л. М., Руско Г. В., Юрчишин О. І. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів : тези доп. Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Вінниця 15–16 вересня 2016 р.). Вінниця : ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2016. С. 52–57. *(Здобувач*

самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації та провела експериментальні дослідження).

15. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної дії та синергічної взаємодії згущеного екстракту рути садової *Ruta graveolens L.* з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів сворення лікарських препаратів : тези доп. VI науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. С. 344–345. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

16. Юрчишин О. І. Дослідження протимікробної активності та синергізму протимікробної дії з еритроміцином водно-етанольного екстракту плодів вільхи сірої *Alnus incana (L.) Moench* та препарату «Альтан» відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Матеріали XX міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, (м. Тернопіль, 25–26 квітня 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2016. с. 367. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).

17. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей водно-етанольних екстрактів плодів та хвої біоти східної *Biota orientalis (L.) ENDL.* відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Інновації в медицині : тези доп. 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю (м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р.). Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2016. с. 264. (Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).

18. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження синергічної взаємодії «Альтану» з еритроміцином відносно стафілококів з конститутивним та індукцибельним механізмами MLS-резистентності // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : тези доп. VIII нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13–16 вересня 2016 р.). Харків : НФУ, 2016. с. 134. (Здобувач

*самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

19. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Herbal medicines as new perspective for a treatment of acne vulgaris // Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century : мат-ли II міжнар. наукової конф. (Київ, 14-15 квітня 2016 р.). Київ. : ТМУ ім. С. М. Виноградського, 2016. С. 96-97. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації).*

20. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Вивчення впливу БАР рослинного походження на адгезивні властивості MLS-резистентних стафілококів // тези доп. XV з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11–15 вересня 2017 р.). Одеса : ОНУ ім. І. І. Мечнікова, 2017. с. 200. *(Здобувач підготувала матеріали до публікації).*

21. Юрчишин О. І., Руско Г. В. Дослідження протимікробної дії спиртових рослинних екстрактів відносно MLS-резистентних *S. aureus*, *S. epidermidis* та *P. acnes* // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі : тези доп. міжнар. науково-практ. конф. (Одеса, 17-18 червня 2016 р.). Одеса. : Південна Фундація Медицини, 2016. С. 104-106. *(Здобувач самостійно здійснила огляд літератури за проблемою публікації).*

22. Юрчишин О.І., Руско Г.В. Вивчення протимікробної активності офіцинальних фітопрепаратів відносно MLS-резистентних шкірних ізолятів стафілококів // Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях : матеріали науково.-практ. конф., (м. Київ, 6–7 квітня 2017 р.). Київ : НВМКЦ «ГВКГ», 2017. С. 121–122. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).*

23. Yurchyshyn O. I., Rusko G. V., Kutsyk R. V. Synergistic effect of *Altanum* with erythromycin against skin strains of staphylococci with constitutive and inducible mechanisms of MLS-resistance // Achievements and prospects in the fight against infectious diseases (microbiology, veterinary, pharmacy) : abst. of scientific conf. (Харків, 18–19 травня 2017 р.). Харків. : Ін-т мікроб. вірус. ім. І. І. Мечнікова, 2017. С. 85-86. *(Здобувач самостійно провела*

*експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*

24. Руско Г. В., Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Чмут В. Г., Куцик Р. В. Чутливість *P. acnes* до антибіотиків та біологічно активних речовин лікарських рослин // Тези доповідей III (X) з'їду Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів, (м. Львів, 22–23 листопада 2017 р.). Львів : УАЛДВК, 2017. с. 97. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження).*

25. Юрчишин О. І., Руско Г. В., Куцик Р. В. Дослідження протимікробних та антибіотикопотенціюючих властивостей екстракту листків мучниці звичайної *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. відносно клінічних штамів стафілококів та пропіонібактерій // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : Ма-ли науково-практ. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 29 січня 2018 р.). Чернівці. : БДМУ, 2018. С. 141-143. *(Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до публікації).*



## ДОДАТОК В

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. XIII та XV з'їзді Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 2013 та Одеса 2017., форма участі – публікація тез);

2. Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями», присвяченій 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова (Харків, 2015; форма участі – публікація тез);

3. II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015; форма участі – публікація тез);

4. Міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 2015; форма участі – публікація тез);

5. II International scientific conference «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century» (Kyiv, 2016; форма участі – публікація тез);

6. XX Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2016; форма участі – публікація тез);

7. 85-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2016; форма участі – усна доповідь, публікація тез);

8. Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 2016; форма участі – публікація тез);

9. Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції перспективи» (Харків, 2016; форма участі – публікація тез);
10. VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016; форма участі – публікація тез);
11. Міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2016; форма участі – публікація тез);
12. Науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Київ, 2017; форма участі – публікація тез);
13. Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація)» (Харків, 2017; форма участі – публікація тез);
14. III (X) з'їзді Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів (Львів, 2017; форма участі – публікація тез);
15. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018; форма участі – публікація тез).

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
перший проректор  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» МОЗ України  
професор  Г. М. Ерстенюк  
«30» березня 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
Результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритромицину і екстрактів лікарських рослин Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

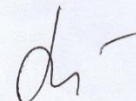
**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 76 від 26.03.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:** к. мед. наук, доцент Л. М. Куровець

Завідувач кафедру мікробіології, вірусології та імунології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор



Р. В. Куцик









«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
перший проректор  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» МОЗ України  
професор  Ф. М. Ерстениук  
2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
Результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритромицину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, кафедра фармації.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 10 від 03.05.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри фармації  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
доктор фармацевтичних наук, професор



А. Р. Грицик



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
перший проректор  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» МОЗ України  
професор  Г. М. Ерстенюк  
«30»  2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Прикарпатський вісник НТШ «Пульс»*. 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Строк впровадження:** 2018 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету  
доктор медичних наук, професор



І. Г. Купновицька



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДВНЗ  
«Тернопільський державний медичний  
університет  
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

докт. біол.н., професор Кліщ І.М.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 10 від 24 квітня і.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології

ДВНЗ «Тернопільський державний

медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

доктор медичних наук, професор



С.І. Климнюк



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково-педагогічної  
(навчальної) роботи Вінницького  
національного медичного університету  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
професор Ю. Й. Гумінський  
«12» 12 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**Результатів наукових досліджень**

- 1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».
- 2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Прикарпатський вісник НТШ «Пульс»*. 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра мікробіології.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 12 від 2018 р.)

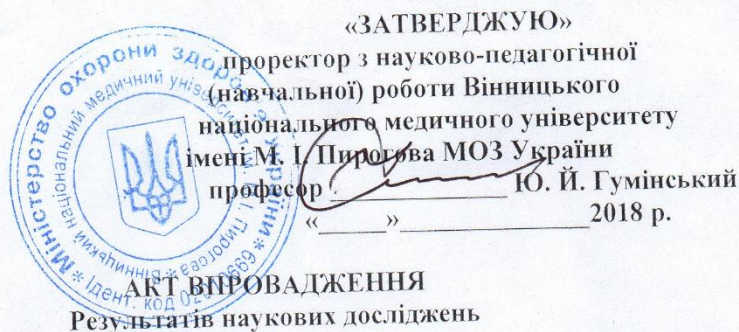
**Відповідальний за впровадження:** к. мед. наук, доцент І. М. Вовк.

**Завідувач кафедрою мікробіології  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова.  
доктор медичних наук, професор**



**В. П. Ковальчук**





**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // *Прикарпатський вісник НТШ «Пульс»*. 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукцибельним фенотипом резистентності до макролідів // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра шкірних та венеричних хвороб.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 12 від 23.05.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:** к.мед.наук, асистент А. А. Наліжитий

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб  
 Вінницького національного медичного  
 університету імені М. І. Пирогова,  
 доктор медичних наук, професор

С. А. Бондар



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 проректор з науково-педагогічної роботи  
 ВДНЗ України «Буковинський державний  
 медичний університет»



доцент І. В. Геруш  
 05 2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукцибельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 37 від 14. 05.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:** проф. Сидорчук І.Й.

Завідувач кафедрою мікробіології та вірусології  
 ВДНЗ України «Буковинський державний  
 медичний університет»,  
 доктор медичних наук, професор

С. Є. Дейнека





**ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор  
 М. Р. Гжегоцький  
 «16» 04 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів мікроорганізмів з різними механізмами MLS-резистентності».

**2. Установа розробник:** ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**Розробник:** Юрчишин Оксана Іванівна

**Джерела інформації:**

1. Юрчишин О. І., Куровець Л. М., Руско Г. В. Вивчення протимікробних і антибіотикопотенціюючих властивостей спиртових рослинних екстрактів відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2016. № 26. С. 52–57.

2. Юрчишин О. І. Вивчення протимікробної активності екстрактів лікарських рослин флори України відносно шкірних ізолятів стафілококів – збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2018. № 8(44). С. 148-162.

3. Юрчишин О. І., Куцик Р. В. Дослідження впливу синергічних комбінацій еритроміцину і екстрактів лікарських рослин флори Прикарпаття на динаміку росту культури *Staphylococcus aureus* з індукбельним фенотипом резистентності до макролідів // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 110–118.

4. Yurchyshyn O. I., Rusko H. V., Kutsyk R. V. Synergistic interaction of medicinal plant ethanolic extracts with erythromycin against skin strains of staphylococci with inducible phenotype of MLS-resistance // Annals of Mechnikov Institute. 2017. № 3. P. 71-79. URL: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. DOI: 10.5281/zenodo.1000150.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра мікробіології.

**3. Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

**4. Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості MLS-резистентних штамів стафілококів – основних збудників піодермій та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою БАР екстрактів лікарських рослин флори України.

**5. Зауваження, пропозиції:** не вносили.

**6. Затверджено на засіданні кафедри** (протокол № 4 від 12.04.2018 р.)

**Відповідальний за впровадження:** к.б.н., доцент І. І. Солонинко

**Голова комісії**

Завідувач кафедри мікробіології  
 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
 доктор медичних наук, професор

О. П. Корнійчук