

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ГРИБІВ ДО ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ *GALIUM L.*

Кашпур Н.В.<sup>1</sup>, Волянський А.Ю.<sup>1</sup>, Горяча О.В.<sup>2</sup>,  
Казмірчук В.В.<sup>1</sup>, Ковальова А.М.<sup>2</sup>, Ільїна Т.В.<sup>2</sup>,  
Осолодченко Т.П.<sup>1</sup>, Парусов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.  
І.І.Мечникова АМН України»

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет

Впродовж останніх років у всьому світі відмічається значне зростання стійкості збудників як внутрішньо- (нозomialних), так і позаликарняних інфекцій до антимікробних препаратів [1-4]. Виникнення резистентності є природною біологічною відповіддю на використання протимікробних препаратів, які створюють селективний тиск, сприяючи відбору, виживанню і розмноженню резистентних штамів мікроорганізмів [5-7]. Інфекції, викликані резистентними штамми, відрізняються тривалою течією, частіше вимагають госпіталізації, збільшують тривалість перебування в стаціонарі, погіршують прогноз для пацієнтів. При неефективності препаратів вибору доводиться використовувати засоби другого ряду (резервні), часто дорожчі, менш безпечні і не завжди доступні. 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 [8-10].

Раніше нами досліджувалась протимікробна активність окремих представників роду підмаренник (*Galium L.*) родини маренові (*Rubiaceae*) [11, 12]. В умовах розповсюдження антибіотикорезистентності досить актуальним стало вивчення формування стійкості патогенних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* до найбільш перспективних за протимікробною активністю комплексів біологічно активних речовин представників роду *Galium*.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були хлороформна та етилацетатно-спиртова (8:2) фракції, які отримували з повітряно-сухих надземних частин підмаренника справжнього (*Galium verum L.*), підмаренника пухнастоногого (*Galium dasypodium Klok.*) та підмаренника верболистого (*Galium salicifolium Klok.*), заготовлених у фазу цвітіння влітку 2010р. Ліпофільні фракції отримували методом послідовної циркуляційної екстракції сировини в апараті Сокслета у порядку зростання полярності розчинників [13-15]. В дослідках використовували спиртові розчини густих екстрактів, отриманих шляхом випаровування розчинників при кімнатній температурі.

Вплив ліпофільних фракцій на формування резистентності мікроорганізмів досліджували *in vitro* методом пасажів [16]. Формування резистентності до досліджуваних витягів вивчали на тест-штамах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Candida albicans* ATCC 885-653, які отримали з музею мікроорганізмів лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ. При дослідженні формування резистентності мікроорганізмів як препаратів порівняння використовувались гентаміцин та ністатин, вітчизняні препарати, які мають широкий спектр протимікробної активності, а також препарат рослинного походження хлорофіліпт. Всього було виконано по тридцять пасажів мікроорганізмів на м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) в присутності розчинів досліджуваних фракцій. МПБ розливали по 2 мл в пробірки, в які додавали розчини ліпофільних фракцій. Паралельно проводили досліди з додаванням референс-препаратів. Після цього додавали тест-мікроорганізми в об'ємі 0,2 мл з посівною дозою 10<sup>9</sup> КУО/мл. Інкубували дослідні пробірки протягом 24 годин в термостаті при температурі 27°C. Матеріалом для кожного наступного пасажу була культура, що давала ріст на середовищі, в якому містилась найбільша кількість досліджуваної фракції. Культури мікроорганізмів виділяли з колоній, що утворювались на твердому поживному середовищі.

Результати досліджень статистично обробляли, використовуючи непараметричний метод хі-квадрат, за допомогою програми Biostat [17].

### Результати та їх обговорення

Формування резистентності тест-штаму *S. aureus* до хлороформних та етилацетатно-спиртових витягів *Galium verum* (ХЛГv та ЕТГv), *Galium dasypodium* (ХЛГd та ЕТГd) та *Galium salicifolium* (ХЛГs та ЕТГs) відбувалося повільно і нерівномірно (табл. 1 та рис. 1). Після п'ятого пасажу вихідна мінімальна бактеріостатична концентрація (МБстК) не зростала у жодній з досліджуваних фракцій. Після десятого пасажу чутливість *S. aureus* до всіх досліджуваних фракцій знизилася у два рази і залишалась такою для хлороформних витягів, а для етилацетатно-спиртових знизилась у чотири рази після двадцятого пасажу. Після двадцять п'ятого пасажу для хлороформних витягів було зареєстровано зростання МБстК у вісім разів та після тридцятого пасажу її подальшого зростання не спостерігалось. Для етилацетатно-спиртових фракцій після двадцять п'ятого пасажу відмічено зростання МБстК у порівнянні з вихідним рівнем у вісім разів та після тридцятого пасажу вона залишалась на тому ж рівні. Лише МБстК етилацетатно-спиртової фракції підмаренника верболистого після тридцятого пасажу збільшилась у шістьнадцять разів.

Вихідна МБстК хлорофіліпту для *S. aureus* становила 31,25 мкг/мл. Після п'ятнадцятого пасажу вона зросла у чотири рази та до двадцять п'ятого пасажу досягла 250,0 мкг/мл і перевищувала вихідний рівень у вісім разів. На момент закінчення експерименту МБстК хлорофіліпту становила 500,0 мкг/мл, що перевищувало вихідну концентрацію у шістьнадцять разів.

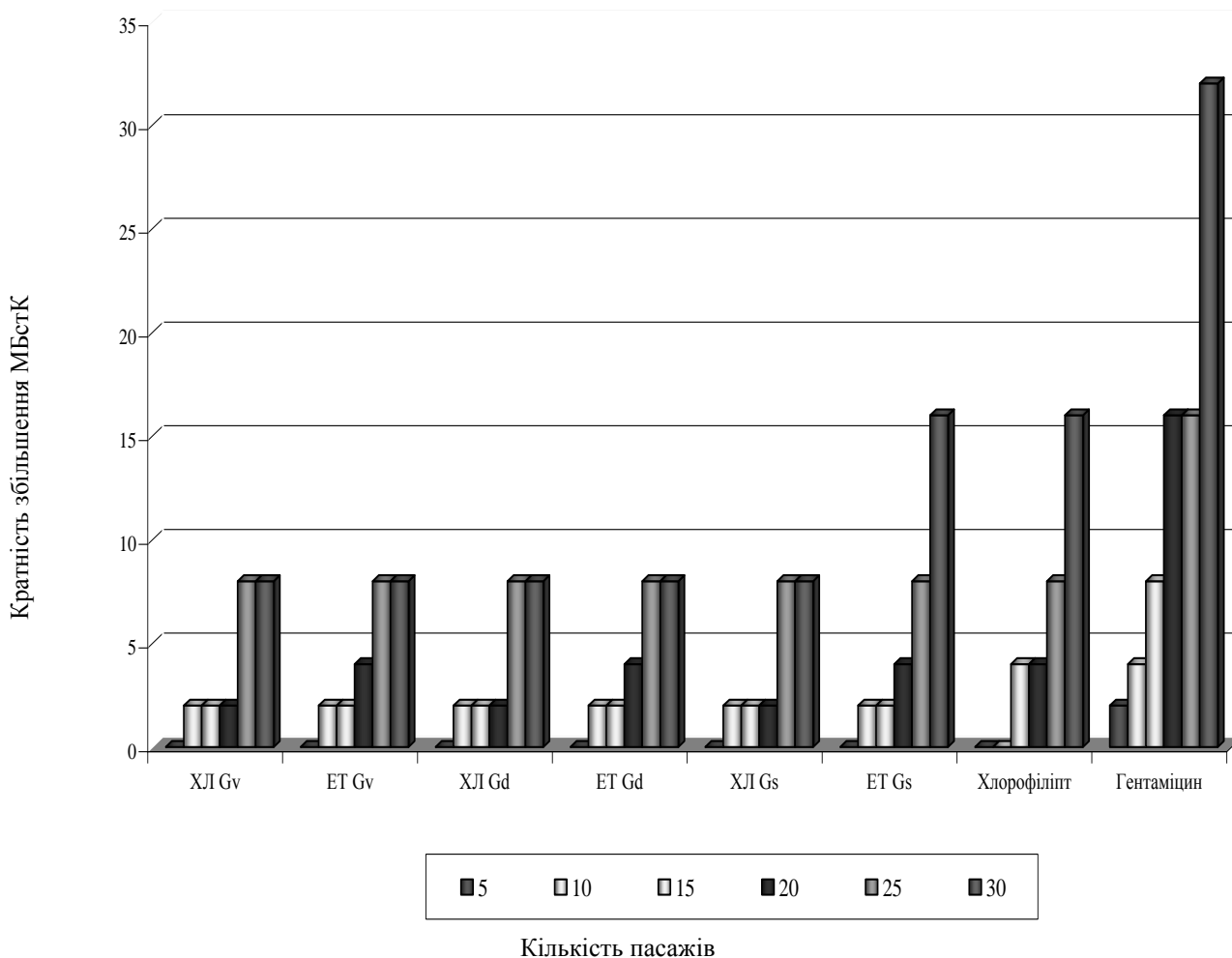
**Таблиця 1 - Формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 до ліпофільних фракцій трави підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого**

Ліпофільні фракції		Вихідна МБстК фракцій (M±m) *	МБстК фракцій після <i>n</i> кількості пасажів (M±m)					
			5	10	15	20	25	30
ХЛГ <sub>v</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	62,5±0,2	62,5±0,3	125±0,4	125±0,3	125±0,2	500±0,7	500±0,7
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	2	8	8
ЕТ G <sub>v</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	62,5±0,2	62,5±0,2	125±0,3	125±0,4	250±0,8	500±0,9	500±0,8
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	8	8
ХЛГ <sub>d</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	31,25±0,1	31,25±0,3	62,5±0,4	62,5±0,3	62,5±0,1	250±0,8	250±0,9
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	2	8	8
ЕТ G <sub>d</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	62,5±0,2	62,5±0,2	125±0,5	125±0,4	250±0,8	500±2,2	500±2,4
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	8	8
ХЛ G <sub>s</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	62,5±0,3	62,5±0,3	125±0,6	125±0,5	125±0,6	500±1,7	500±1,9
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	2	8	8
ЕТ G <sub>s</sub>	МБстК (мкг/мл) (M±m)	31,25±0,1	31,25±0,2	62,5±0,4	62,5±0,3	125±0,6	250±0,4	500±3,1
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	8	16
Хлорофіліпт	МБстК (мкг/мл) (M±m)	31,25±0,2	31,25±	31,25±0,1	125±0,2	125±0,2	125±0,9	500±2,6
	кратність збільшення МБстК	0	0	0	4	4	8	16
Гентаміцин	МБстК (мкг/мл) (M±m)	0,4±0,02	0,8±0,02	1,6±0,03	3,2±0,01	6,25±0,02	6,25±0,02	12,8±0,01
	кратність збільшення МБстК	0	2	4	8	16	16	32

Примітка. *n* – кількість пасажів; \* - хі-квадрат = 11,255, P ≤ 0,01.

Вихідна МБстК гентаміцину для *S. aureus* становила 0,4 мкг/мл. Після п'ятого пасажу вона зросла у два рази та до десятого пасажу досягла 1,6 мкг/мл і перевищувала вихідний рівень у чотири рази. Після п'ятнадцятого пасажу МБстК гентаміцину зросла у вісім

разів, а після двадцятого – у шістнадцять разів та зберігалась на цьому рівні до двадцять п'ятого пасажу. На момент закінчення експерименту МБстК гентаміцину становила 12,8 мкг/мл, що перевищувало вихідну концентрацію у тридцять два рази.



**Рис. 1. Формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 до хлороформних та етилацетатно-спиртових фракцій підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого**

Таким чином, після тридцяти пасажів чутливість *S. aureus* до досліджуваних хлороформних та етилацетатно-спиртових витягів зменшилася у вісім разів, що свідчить про досить повільне формування стійкості *S. aureus* до відібраних фракцій. По відношенню до препаратів порівняння – гентаміцину та хлорофіліпту – формування резистентності відбувалось досить активно.

Подібною була і швидкість зростання стійкості *E. coli* до досліджуваних фракцій (табл. 2 та рис. 2). Так, після п'ятого пасажу у жодній фракції вихідна МБстК не зростала. Після десятого пасажу МБстК етилацетатно-

спиртових фракцій продовжувала залишатись на вихідному рівні, а хлороформних – зросла у два рази. Після п'ятнадцяти пасажів вона для всіх витягів перевищувала вихідні рівні у два рази. До кінця експерименту не відмічено зростання МБстК для етилацетатно-спиртових фракцій. Лише МБстК етилацетатно-спиртової фракції підмаренника верболистого збільшилась у чотири рази та після тридцяти пасажів залишилась на тому ж рівні. Після двадцяти пасажів для хлороформних витягів було зареєстровано зростання МБстК у чотири рази та після тридцяти пасажів її подальшого зростання не спостерігалось.

Таблиця 2 - Формування резистентності *E.coli* ATCC 25922 до ліпофільних фракцій підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого

Ліпофільні фракції		Вихідна МБстК фракцій (M±m) *	МБстК фракцій після n кількості пасажів (M±m)					
			5	10	15	20	25	30
ХЛGv	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,9	250±2,1	500±3,2	500±2,8	1000±13,4	1000±14,2	1000±11,0
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	4	4
ЕТGv	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±1,2	250±0,9	250±2,0	500±2,3	500±2,9	500±3,1	500±2,3
	кратність збільшення МБстК	0	0	0	2	2	2	2
ХЛGd	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±1,1	250±0,8	500±2,6	500±3,3	1000±10,2	1000±12,4	1000±13,1
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	4	4
ЕТGd	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,9	250±0,8	250±0,9	500±2,6	500±3,1	500±1,9	500±2,6
	кратність збільшення МБстК	0	0	0	2	2	2	2
ХЛGs	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,8	250±0,9	500±1,8	500±2,7	1000±6,9	1000±8,7	1000±6,1
	кратність збільшення МБстК	0	0	2	2	4	4	4
ЕТGs	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,8	250±0,7	250±0,9	500±2,4	500±3,1	500±2,2	1000±5,3
	кратність збільшення МБстК	0	0	0	2	2	2	4
Хлорофіліпт	МБстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,8	250±0,7	250±0,9	1000±4,6	2000±5,8	4000±12,7	8000±25,8
	кратність збільшення МБстК	0	0	0	4	8	16	32
Гентаміцин	МБстК (мкг/мл) (M±m)	0,4±0,02	0,8±0,02	1,6±0,03	3,2±0,01	6,25±0,02	6,25±0,02	12,8±0,01
	кратність збільшення МБстК	0	2	4	8	16	16	32

Примітка. n – кількість пасажів; \* - хі-квадрат = 12,625, при P ≤ 0,01.

Таким чином, після тридцяти пасажів чутливість *E. coli* до хлороформних та етилацетатно-спиртових витягів підмаренників зменшувалась у чотири та два рази, відповідно. Отримані результати свідчать про повільне формування резистентності грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів до ліпофільних фракцій видів *Galium*.

Формування резистентності *S. albicans* до досліджуваних фракцій (табл. 3 та рис. 3) відбувалось також дуже повільно. Після п'ятого та десятого пасажів вихідна

мінімальна фунгістатична концентрація (МФстК) не зростала для жодної фракції. Після п'ятнадцяти пасажів вихідна МФстК витягів підмаренника пухнастоного продовжувала зберігатися на вихідному рівні, а для підмаренника справжнього та підмаренника верболистого вона зросла у два рази. Чутливість *S. albicans* до витягів підмаренника справжнього збільшувалась та після тридцяти пасажів було зареєстровано зростання МФстК у вісім разів для обох витягів.

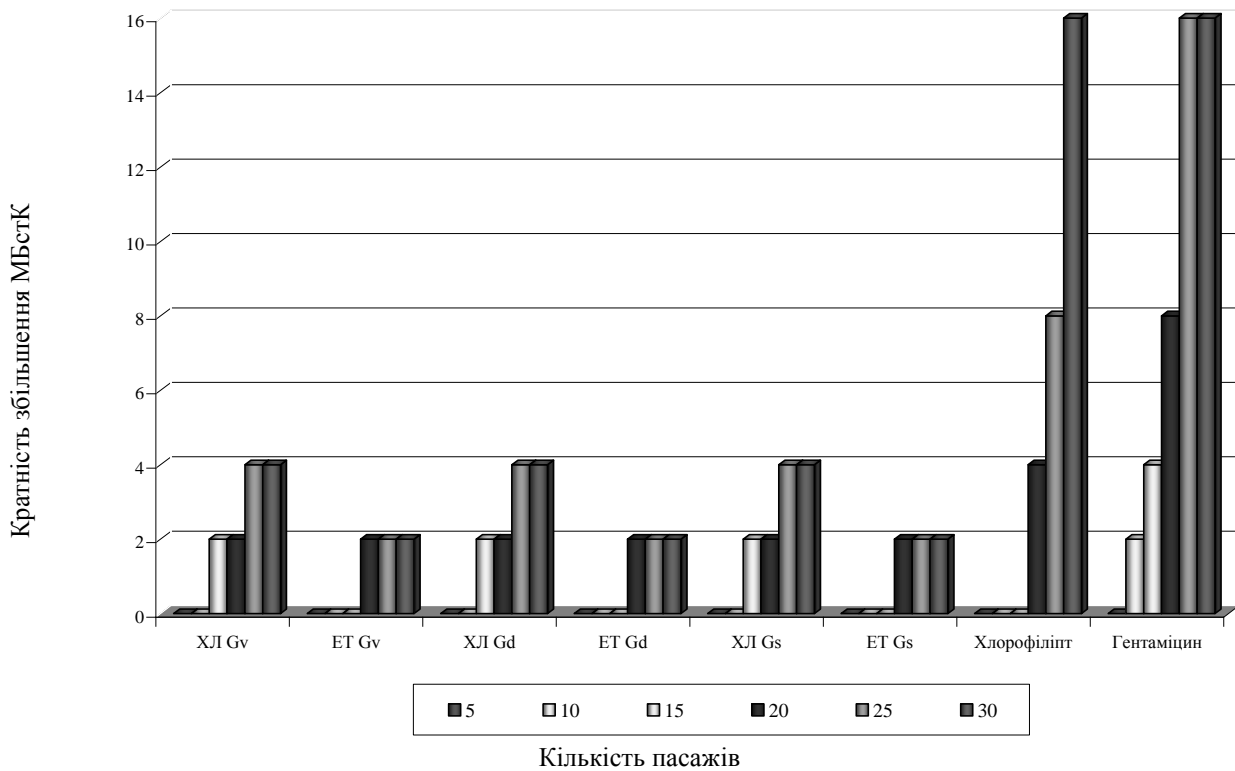


Рис. 2. Формування резистентності *E. coli* ATCC 25922 до хлороформних та етилацетатно-спиртових фракцій підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого

Чутливість *S. albicans* до витягів підмаренника пухнастоного після двадцяти пасажів зросла у два рази, після двадцяти п'яти пасажів зростання МФстК даних фракцій не спостерігалось та після тридцяти пасажів

МФстК зросла у порівнянні із вихідним рівнем у чотири рази. МФстК витягів підмаренника верболистого після п'ятнадцятого пасажу почала збільшуватися та до закінчення експерименту чутливість *S. albicans* зросла у чотири рази.

Таблиця 3 - Формування резистентності *S. albicans* ATCC 885-653 до ліпофільних фракцій підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого

Ліпофільні фракції		Вихідна МФстК фракцій (M±m) *	МФстК фракцій після n кількості пасажів (M±m)					
			5	10	15	20	25	30
ХЛ Gv	МФстК (мкг/мл) (M±m)	1000±13,1	1000±14,2	1000±12,0	4000±15,2	4000±16,7	4000±14,7	8000±28,2
	кратність збільшення МФстК	0	0	0	4	4	4	8
ET Gv	МФстК (мкг/мл) (M±m)	250±0,9	250±0,6	250±0,7	500±3,3	500±4,1	1000±14,2	2000±4,6
	кратність збільшення МФстК	0	0	0	2	2	4	8
ХЛG d	МФстК (мкг/мл) (M±m)	31,25±0,1	31,25±0,2	31,25±0,1	31,25±0,3	62,5±0,6	62,5±0,4	125±0,5
	кратність збільшення МФстК	0	0	0	0	2	2	4
ETGd	МФстК (мкг/мл) (M±m)	62,5±0,4	62,5±0,3	62,5±0,8	62,5±0,5	125±0,7	125±0,9	250±1,2

	кратність збільшення МФстК	0	0	0	0	2	2	4
ХЛ Gs	МФстК (мкг/мл) (M±m)	250±1,2	250±0,9	250±1,1	500±2,0	500±2,4	500±1,7	1000±5,8
	кратність збільшення МФстК	0	0	0	2	2	2	4
ЕТ Gs	МФстК (мкг/мл) (M±m)	1000±3,8	1000±4,5	1000±3,9	2000±4,7	4000±14,3	4000±13,0	4000±15,6
	кратність збільшення МФстК	0	0	0	2	4	4	4
Хлорofilіпт	МФстК (мкг/мл) (M±m)	1000±4,7	1000±5,3	2000±5,8	4000±12,9	4000±13,4	8000±25,6	16000±43,0
	кратність збільшення МФстК	0	0	2	4	4	8	16
Ніста тин	МФстК (мкг/мл) (M±m)	50±0,3	100±0,7	200±0,9	400±1,7	800±4,3	1600±5,3	1600±4,9
	кратність збільшення МФстК	0	2	4	8	16	32	32

Примітка. n – кількість пасажів; \* - хі-квадрат = 11,675, при P ≤ 0,01.

Вихідна МФстК ністатину для *C. albicans* становила 50,0 мкг/мл. Після п'ятого пасажу вона зросла у два рази, а до десятого перевищувала вихідний рівень у чотири рази, після п'ятнадцятого – у вісім разів, після двадцятого – у шістнадцять, після двадцять п'ятого – у 32 рази та залишалась на цьому рівні (1600,0 мкг/мл) до закінчення експерименту.

Вихідна МФстК хлорофіліпту для *C. albicans* становила 1000,0 мкг/мл. Після десятого пасажу вона зросла у два рази, після п'ятнадцятого перевищувала вихідний рівень у чотири рази, після двадцять п'ятого – у вісім разів, після тридцятого – у шістнадцять разів та залишалась на цьому рівні (16000,0 мкг/мл) до закінчення експерименту.

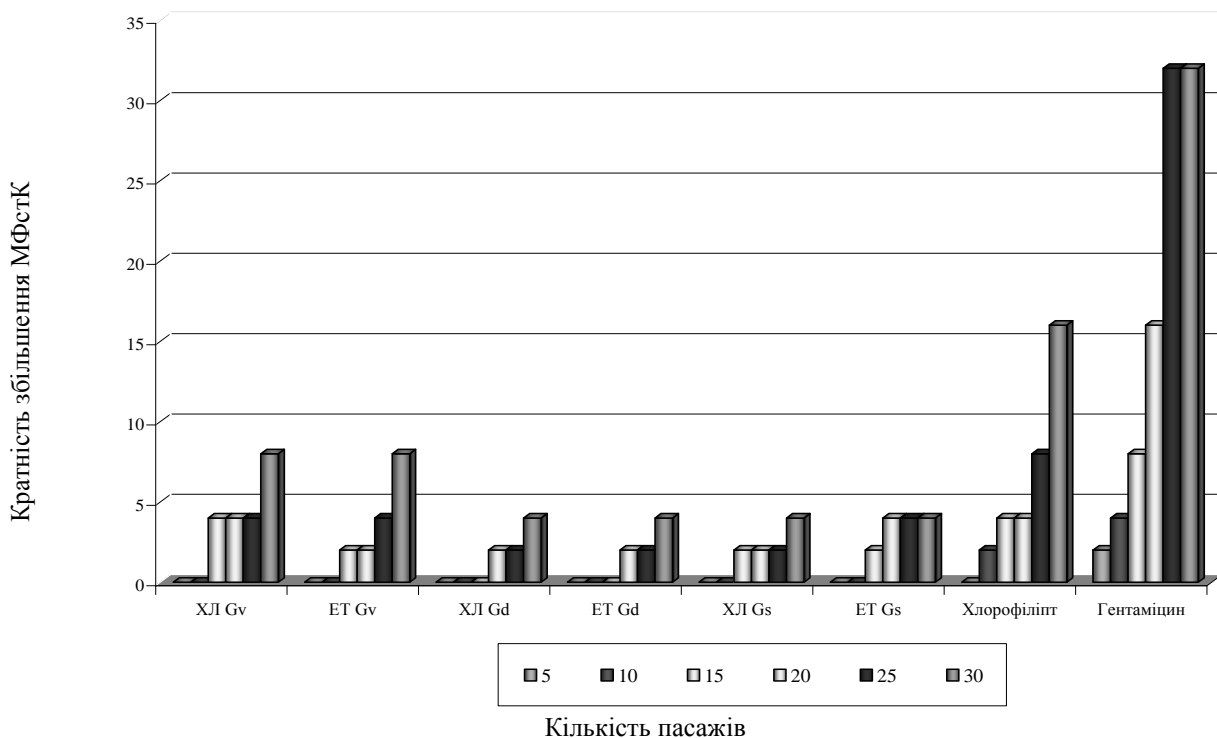


Рис. 3 – Формування резистентності *C.albicans* ATCC 885-653 до хлороформних та етилацетатно-спиртових фракцій підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого

Отже, до всіх досліджуваних фракцій формування резистентності *S. albicans* відбувалось повільно. По завершенні експерименту після тридцяти пасажів лише для ліпофільних фракцій підмаренника справжнього МФстК зросла у вісім разів, а для підмаренника пухнастоного та підмаренника верболистого – у чотири рази. Експериментально встановлено, що вибраний у якості розчинника густих екстрактів спирт на утворення колоній мікроорганізмів та проведення пасажів впливу не мав.

Чутливість даного штаму до препарату порівняння ністатину змінювалась швидше, та по завершенню експерименту після тридцяти пасажів його МФстК знизилась у тридцять два рази.

### Висновки

Таким чином, при багаторазових пересівах штамів грам позитивних, грам негативних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* на середовищах, що містили зростаючі концентрації ліпофільних фракцій представників роду *Galium*, було встановлено повільне формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *S. albicans* ATCC 885-653. Формування резистентності використаних штамів мікроорганізмів до референс-препаратів відбувалося набагато швидше і у більших концентраціях (значення  $\chi^2$ -квадрата дорівнює 11,255 та вище, при  $P \leq 0,01$ , відображує, що між контролем та експериментальною групами спостерігаються статистично значимі відмінності).

Повільне формування резистентності штамів мікроорганізмів до досліджуваних фракцій вказує на перспективність подальшого вивчення ліпофільних фракцій трави підмаренників справжнього, пухнастоного та верболистого з метою створення на їх основі протимікробних засобів.

### Список літератури

1. Березняков, И. Г. Резистентность к антимикробным препаратам: механизмы возникновения и клиническое значение [Текст] / И. Г. Березняков // Харьковская медицинская академия последипломного образования. - X., 2006. - 72 с.
2. Вікторов, О. П. Антибіотики: проблеми безпеки при медичному застосуванні [Текст] / О. П. Вікторов // Управління закладом охорони здоров'я. - 2008. - 736 с.
3. Гончаров, Ф.Е. Организация контроля за ацетинобактерной и синегнойной инфекциями в ожоговых стационарах [Текст] / Ф.Е. Гончаров, Р.Х. Яфаев, А.П. Соломен // Информационное письмо. - С.-Петербург. - 2005. - 15 с.
4. Сидоренко, С.В. Инфекции в интенсивной терапии [Текст] / С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев // 2-е изд. - М. - "Бионика". - 2003. - 208 с.
5. Кашпур, Н.В. Дослідження впливу ліпофільних фракцій підмаренника справжнього на протилізоцимні властивості мікроорганізмів [Текст] / Н.В. Кашпур, О.В. Горяча, А.Ю. Волянський, Т.В. Ільїна, А.М. Ковальова, Т.П. Осолодченко // Клінічна фармація. - 2011. - № 1, - С. 43-45.
6. Сидоренко, С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам [Текст] / С.В. Сидоренко, В.И. Тишков // Успехи биологической химии. - 2004. - т. 44 - С. 263-306

7. Сидоренко, С.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей [Текст] / С.В. Сидоренко, С.П. Резван // Антибиотики и химиотерапия. - 2005. - т.50. - N 2-3. - С. 33-41
8. Straand, J. Antibiotic Development and Resistance [Text] / J. Straand, C.Gradmann, M. Lindbæk, G.S. Simonsen // International Encyclopedia of Public Health, Copyright ©, Editor-in-Chief: Kris Heggenhougen. - 2008. - P.200-211.
9. Prashanth, K. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors [Text] / K. Prashanth, S. Badrinath // Indian J. Med. Microbiol. - 2006. - V.24. - P.39-44.
10. Thompson, L. Cell death Pseudomonas aeruginosa biofilm development [Text] / L. Thompson, S.James // J. Bacteriol. - 2003 - V. 185(3). - P.4585-4592
11. Горяча, О.В. Дослідження впливу ліпофільних фракцій трави підмаренника справжнього на адгезивні властивості мікроорганізмів [Текст] / О.В.Горяча, Н.В.Кашпур, А.Ю.Волянський, Т.В.Ільїна, А.М.Ковальова, Т.П.Осолодченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - Том 6. - №1.- 2011. - С. 78-82.
12. Горяча, О.В. Дослідження антимікробної активності *Galium verum*. [Текст] / О.В. Горяча, Н.В. Кашпур, Т.В. Ільїна, А.М. Ковальова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: мат. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. М.О.Валяшка (21 квітня 2011р.) - Х.: НФаУ, 2011. - 560с. - С.53.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
14. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Е.А. Краснов, Т.П. Березовская, Н.В. Алексеев и др. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. - 184 с.
15. Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособие. / Под общ. ред. В.Н. Ковалева. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 512 с.
16. Stratchounski LS, Stetsiouk OU. Antibiotic resistance in Russia. Antibiotics Chemotherapy, 1997; vol.1, N.4: 8-9.
17. Урбах, В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. [Текст] / В.Ю. Урбах // М.: Медицина, 1968. - 429 с.

УДК579.61:547.84:579.862:582.972.3

### ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ГРИБІВ ДО ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ GALIUM L.

**Кашпур Н.В., Волянський А.Ю., Горяча О.В., Казмірчук В.В., Ковальова А.М., Ільїна Т.В., Осолодченко Т.П., Парусов А.В.**

Досліджено формування резистентності тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Candida albicans* ATCC 885-653 до хлороформних та етилацетатно-спиртових фракцій з трави підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), підмаренника пухнастоного (*Galium dasypodium* Klok.) та підмаренника верболистого (*Galium salicifolium* Klok.) та препаратів порівняння – хлорофіліпту, гентаміцину та ністатину. Встановлено, що чутливість патогенних мікроорганізмів до ліпофільних фракцій зменшується

повільніше (МБстК зростає в чотири – вісім разів (250 мкг/мл, 500 мкг/мл), ніж до референс-препаратів (МБстК Хлорофіліпту (500 мкг/мл) та Гентаміцину (12,8 мкг/мл) зростає у шістьнадцять та тридцять два рази, відповідно). Результати досліджень доводять перспективність використання отриманих субстанцій для створення лікарських форм направленої фармакологічної активності.

**Ключові слова:** ліпофільні фракції різних видів підмаренників, антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів.

УДК 579.61:547.84:579.862:582.972.3

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ И ГРИБОВ К ЛИПОФИЛЬНЫМ ФРАКЦИЯМ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА GALIUM L.

Кашпур Н.В., Волянский А.Ю., Горячая О.В., Казмирчук В.В., Ковалева А.М., Ильина Т.В., Осолодченко Т.П., Парусов А.В.

Исследовано формирование резистентности тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Candida albicans* ATCC 885-653 к хлороформной и этилацетатно-спиртовой фракциям, полученным из травы подмаренника настоящего (*Galium verum* L.), подмаренника пушистоногого (*Galium dasypodium* Клок.), подмаренника верболистного (*Galium salicifolium* Клок.) и препаратов сравнения – хлорофиллипта, гентамицина и нистатина. Установлено, что чувствительность патогенных микроорганизмов к липофильным фракциям уменьшается медленнее (МБстК увеличивается в четыре - восемь раз (250 мкг/мл, 500 мкг/мл), по сравнению с референс-препаратами (МБстК Хлорофиллипта (500 мкг/мл) и Гентамицина (12,8 мкг/мл) увеличивается в шестнадцать и тридцать два раза, соответственно). Результаты исследований доказывают перспективность использования полученных субстанций для создания лекарственных форм направленной фармакологической активности.

Ключевые слова: липофильные фракции различных видов подмаренников, антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов.

UDC 579.61:547.84:579.862:582.972.3

#### STUDY OF RESISTANCE FORMATION OF MICROORGANISMS AND FUNGI TO LIPOPHILIC FRACTIONS OF REPRESENTATIVES OF GALIUM L.

Kashpur N.V., Volaynsky A.Y., Goraychay O.V., Kasmirchuk V.V., Kovaleva A.M., Ilina T.V., Osolodchenko T.P., Parusov A.V.

A resistance formation of test-strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Candida albicans* ATCC 885-653 to chloroformic and ethylacetate-ethanolic fractions of *Galium verum* L., *Galium dasypodium* Klok. and *Galium salicifolium* Klok. herbs and reference-preparations – Chlorophyllipt, gentamycin and nistatine has been studied. It was established, that a sensitivity of microorganisms to the lipophilic fractions (250 mkg/ml, 500 mkg/ml) decreases more slowly and in smaller concentrations comparing with reference-preparations (Hlorofilipt - 500 mkg/ml, Gentamicin - 12,8 mkg/ml). Results of the experiment testify further promising use of substances obtained for the formula-

tion of the preparations with direct pharmacological properties.

Keywords: lipophilic factions of Galium species, antibiotic-resistant strains of microorganisms.