

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

derevyanko602@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Наукова робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Української медичної стоматологічної академії «Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних і протівірусних препаратів у патології людини» (№ державної реєстрації 0118u004456).

Вступ. З кожним роком кількість малочутливих і резистентних до антибіотиків видів і штамів мікроорганізмів помітно збільшується, що призводить до зниження ефективності використання багатьох антимікробних препаратів [1]. У зв'язку з цим, виникає необхідність в антимікробних засобах, які не викликають стійкості патогенів. Протягом останніх років спостерігають виразну тенденцію до зростання різноманітних фітопрепаратів, які володіють рядом переваг над синтетичними засобами та широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань. Тому актуальним є питання пошуку нових речовин, які були б високоефективними щодо мікроорганізмів та нешкідливими для людини. Альтернативою хімічним речовинам можуть бути рослинні препарати, які містять біологічно активні речовини і ефективно впливають на патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми, виявляють широкий спектр терапевтичної та профілактичної дії. До таких речовин належать фітонциди, ефірні олії, балзами, смоли, алкалоїди, глікозиди, флавоноїди, таніни, органічні кислоти, практичне застосування яких не викликає резистентності мікроорганізмів [2].

Мета дослідження полягала у вивченні антибактеріальної та протигрибкової активності фітопрепаратів щодо музейних штамів мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*.

Об'єкт і методи дослідження. Проаналізувавши літературні джерела [3,4,5,6], з-поміж рослинних лікарських засобів нашу увагу привернули рослинні екстракти Сангвіритрин і Сандрін, які застосовують при місцевому лікуванні інфекційно-запальних захворювань, зокрема в стоматології, отоларингології та дерматології. Також нами досліджено недостатньо вивчений препарат рослинного походження Неонокс цикламен.

Сангвіритрин (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» с. Станишівка Житомирської обл., Україна) – розчин для зовнішнього застосування, в якості діючих речовин, містить ізохінолінові алкалоїди рослин родини макових – маклеї серцеподібної (*Macleaya cordata*) та маклеї дрібноплідної (*Macleaya microcarpa*). Його протимікробна дія обумовлена сангвінарином та хелеритрином, які містяться у препараті у співвідношенні 3:7 та належать до бісультів

фатів двох близьких за структурою і властивостями четвертинних бензофенантридинових алкалоїдів [7].

Рослинний екстракт Сандрін («Естері» ООД-Пловдив, Болгарія) – висококонцентрований розчин для полоскання ротової порожнини та горла, який володіє полівалентною дією (протизапальною, антимікробною, репаративною, кровоспинною, в'язучою) [5]. Головним рослинним інгредієнтом препарату є скумпія звичайна (*Cotinus coggygria* Scop.), біологічно активними речовинами якої є галотаніни.

Неонокс цикламен (ТОВ «Неофлора НТ», смт. Новопокровка Харківської обл., Україна) – олійний рослинний препарат, який використовується в оториноларингологічній практиці для лікування гострих і хронічних синуситів (гайморитів, фронтитів), алергічного риніту, для місцевого лікування риносинуситів. Каплі в ніс із цикламеном та олійними екстрактами, як вказують виробники, володіють антисептичними, антибактеріальними, протигрибковими, протизапальними, протиалергічними та заживляючими властивостями. Основною діючою речовиною видів рослин роду цикламен (*Cyclamen* L.) є тритерпеновий сапонін цикламін.

Оцінку антибактеріальної та протигрибкової активності досліджуваних лікарських засобів проведено на отриманих із ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) музейних тест-штамах мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC10231.

Визначення протимікробної активності фітопрепаратів здійснювали методом дифузії в агар згідно наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [8]. Даний метод дозволяє дати якісну оцінку антибактеріальної та протигрибкової активності.

В основу дифузійних методів визначення чутливості покладена дифузія досліджуваного препарату із носія у щільне поживне середовище і пригнічення росту досліджуваної культури у цій зоні. В якості носія досліджуваних фітопрепаратів використовували стерильний паперовий диск. 1-2 мл інюкулюму наносили піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем, рівномірно розподіляючи на поверхні похитуванням, надлишок інюкулюма видаляли піпеткою. Чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 10-15 хв. Аплікацію дисків проводили за допомогою стерильного пінцета. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали в термостат догори дном для інкубації при температурі 37 °C протягом 18-24 год. Результати досліджень

враховували за розміром зон затримки росту (в мм) мікроорганізмів навколо дисків.

Добові культури мікроорганізмів, які використовувалися в роботі, отримували шляхом їх культивування на м'ясо-пептонному агарі протягом 18-24 год. при 37°C. Із добових культур у 0,9% розчині натрію хлориду готували вихідні бактеріальні суспензії за стандартом мутності 0,5 Од за МакФарландом. Мікробне навантаження при використанні музейних штамів складало 10^8 мікробних клітин на 1 мл середовища. Останні розводили рідким середовищем у співвідношенні 1:100 (за об'ємом) і отримували робочі суспензії мікроорганізмів.

Зазначені дослідження повторювали тричі. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Аналіз достовірності – за критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення. В процесі визначення антимікробної дії досліджуваних фітопрепаратів (Сандрін, Неонокс цикламен, Сангвіритрин) методом дифузії в агар нами було встановлено різну їх активність щодо музейних штамів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Результати вивчення антимікробної дії досліджуваних фітопрепаратів на музейні штами мікроорганізмів наведено в таблиці.

За результатами дослідження найсильнішою виявилася антимікробна дія лікарського засобу Сандрін щодо музейних штамів як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. Високу чутливість до даного препарату показав *S. aureus*, діаметр зон затримки росту якого дорівнював $28,0 \pm 0,98$ мм. Рослинний екстракт проявив значну протигрибкову активність щодо дріжджоподібних грибів *C. albicans*, для якої зона затримки росту знаходилася в межах $25,0 \pm 1,01$ мм. Порівнюючи з двома іншими фітопрепаратами, Сандрін показав сильну антибактеріальну дію на музейний штам *E. coli*, оскільки зона затримки росту становила $23,0 \pm 0,73$ мм, а під впливом Неонокса і Сангвіритрина відмічено відсутність пригнічення росту мікроорганізмів.

Антимікробна дія Сандрину зумовлена галотанінами – природними фенольними сполуками, які володіють властивістю зв'язуватися з білками мікроорганізмів, призводять до зниження активності та інгібування ефлюкських насосів клітинної стінки [1]. Крім того, ці активні речовини фітопрепарату також можуть взаємодіяти з критично важливими ферментами, які відповідають за синтез попередників бактеріальної клітинної стінки, включаючи ферменти, які залучені в цикл подовження біосинтезу жирних кислот [2]. Це, в свою чергу, призводить до уникнення звичайних механізмів антибактеріальної резистентності мікроорганізмів.

Таблиця – Антимікробна дія фітопрепаратів щодо музейних штамів мікроорганізмів

Фітопрепарат	Діаметр зон затримки росту, (мм) M±m		
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Сандрін	$23,0 \pm 0,73$	$28,0 \pm 0,98$	$25,0 \pm 1,01$
Сангвіритрин	–	$18,0 \pm 0,92^*$	$12,0 \pm 0,77^*$
Неонокс (цикламен)	–	–	–
Контроль	–	–	–

Примітки: «–» відсутність зон затримки росту мікроорганізмів;

* – порівняння проведено між показниками під дією Сандрину та інших фітопрепаратів, $p < 0,05$.

Сангвіритрин також проявив значну антибактеріальну та протигрибкову активність щодо грампозитивних музейних штамів мікроорганізмів, хоча поступався ефектом Сандрину. Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів знаходяться в межах $18,0 \pm 0,92$ – $12,0 \pm 0,77$ мм для *S. aureus* і *C. albicans* відповідно, що свідчить про чутливість культур до рослинного екстракту. Для штаму *E. coli* затримки росту під дією Сангвіритрину не спостерігали, що свідчило про її резистентність до діючих речовин досліджуваного фітопрепарату.

Як вказують виробники, в основі механізму антимікробної дії Сангвіритрину, яка більш виражена щодо грампозитивних мікроорганізмів, лежить пошкодження структури клітинної стінки, що призводить до порушення процесів її проникливості та пергородок поділу.

Негативний результат щодо дії на всі музейні штами мікроорганізмів, які досліджували, показав Неонокс із екстрактом цикламену, оскільки зони затримки росту *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli* були відсутні. Нами не виявлено антибактеріальної та протигрибкової активності даного фітопрепарату. Дія сапонінів цикламену та інших допоміжних речовин в більшій мірі спрямована на подразнення нервових закінчень, що призводить до інтенсивного утворення слизу та його видалення з носових пазух, у зв'язку з чим спостерігається зменшення мікробного забруднення. За рахунок цього знижується вміст рідини в клітинах, спадає набряк та відновлюється носове дихання.

Висновки. Встановлено, що серед вивчених рослинних лікарських засобів Сандрін володіє найбільш значною антибактеріальною та протигрибковою дією щодо музейних культур грампозитивних (*S. aureus*, *C. albicans*) і грамнегативних (*E. coli*) мікроорганізмів. Нами не виявлено протимікробної дії щодо *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli* лікарського препарату Неонокс цикламен.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із вивченням антимікробної дії Сандрину та Сангвіритрину на клінічні штами мікроорганізмів.

Література

1. Vrynchanu NO. Rol' eflyuksnykh system u rezystentnosti mikroorhanizmiv do antybiotyky. Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya. 2017;3(54):3-15. [in Ukrainian].
2. Davidenko K. Novi antybiotyky: mekhanizmy diyi ta rezystentnosti. Ukrayins'kyi medychyny chasopys [Internet]. 2019;08-01. Dostupno: <https://www.umj.com.ua/article/160341/novi-antibiotiki-mekhanizmi-di-yi-ta-rezistentnosti> [in Ukrainian].
3. Hadzhula NH. Indyvidual'nyy pidkhd do profilaktyky odontopatolohiyi u vahitnykh iz riznym rivnem kariyesrezystentnosti. Biomedysyn's'ka y biosotsial'na antropolohiya [Internet]. 2015;24:173-5. Dostupno: <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/46> [in Ukrainian].
4. Koval'chuk VP, Isnyuk AS, Vovk IM, Kishchuk VV, Kovalenko IM. Porivnyal'na kharakterystyka diyi pryrodnykh ta syntetychnykh antyseptychnykh preparativ na mikroorhanizmy, yaki zumovlyuyut' bakterial'ni infektsiyi verkhnikh dykhal'nykh shlyakhiv. Visnyk vinnys'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2018;22(2):257-62. [in Ukrainian].

5. Ryabokon' EN. Éffektivnost' prymerenyya preparatov rastytel'noho proyskhozhdennyya «Sandryn» y «Tymisal» v kompleksnom lechenyy zabolevaniy parodonta. Materialy mizhnarod. nauk.-prak. konfer. Nove ta tradytsiye u doslidzhennyakh predstavnykiv medychnoyi nauky; 2014 Ber 28-2; L'viv, 2014. s. 45-7. [in Russian].
6. Bocharova VV. Integrated treatment of acne patients with peptide modulative and phytoantibacterial therapy. Dermatovenerology and cosmetology. 2018;2(3):52-71.
7. Khin M, Jones AM, Cech NB, Caesar LK. Phytochemical Analysis and Antimicrobial Efficacy of *Macleaya cordata* against Extensively Drug-Resistant *Staphylococcus aureus*. Natural Product Communications. 2018;13(11):1479-83.
8. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy [Internet]. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennyya metodychnykh vkazivok «Vyznachennyya chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterial'nykh preparativ». 2007 Kvit 5;167. Dostupno: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958> [in Ukrainian].

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Дерев'янюк Т. В., Ананьєва М. М., Фаустова М. О., Лобань Г. А.

Резюме. В статті представлені результати вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності фітопрепаратів щодо музейних штамів мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*. Визначення протимікробної активності діючих речовин фітопрепаратів здійснювали методом дифузії в агар. Встановлено, що серед вивчених рослинних лікарських засобів Сандрін володіє найбільш значним антимікробним впливом щодо музейних культур грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, дія якого зумовлена галотанінами, які мають властивість зв'язуватися з білками мікроорганізмів і призводять до зниження активності та інгібування ефлюкських насосів клітинної стінки. Відмічено, що Сангвіритрин також проявив значну антимікробну активність щодо *S. aureus* і *C. albicans*, хоча поступався ефектом Сандрину. Нами не виявлено протимікробної дії щодо *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli* лікарського препарату Неонокс цикламен, оскільки дія його активних речовин, в більшій мірі, спрямована на подразнення нервових закінчень.

Ключові слова: антибактеріальна дія, протигрибкова дія, фітопрепарати, резистентність, музейні штамми мікроорганізмів.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Дерев'янюк Т. В., Ананьєва М. М., Фаустова М. А., Лобань Г. А.

Резюме. В статье представлены результаты изучения антибактериальной и противогрибковой активности фитопрепаратов музейных штаммов микроорганизмов *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*. Определение противомикробной активности действующих веществ фитопрепаратов осуществляли методом диффузии в агар. Установлено, что среди изученных растительных лекарственных средств Сандрин обладает наиболее значительным антимикробным воздействием на музейные культуры грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, действие которого обусловлено галотанинами, которые имеют свойство связываться с белками микроорганизмов и приводят к снижению активности и ингибирования эфлюкских насосов клеточной стенки. Отмечено, что Сангвиритрин также проявил значительную антимикробную активность в отношении *S. aureus* и *C. albicans*, хотя уступал эффектом Сандрину. Нами не выявлено противомикробного действия в отношении *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli* лекарственного препарата Неонокс цикламен, поскольку действие его активных веществ, в большей степени, направленная на раздражение нервных окончаний.

Ключевые слова: антибактериальное действие, противогрибковое действие, фитопрепараты, резистентность, музейные штаммы микроорганизмов.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ANTIMICROBIC ACTION OF HERBAL MEDICINES

Derevianko T. V., Ananiyeva M. M., Faustova M. O., Loban G. A.

Abstract. Recently there has been a clear upward trend in various herbal remedies that have several advantages over synthetic agents and are widely used in the complex treatment of various diseases. Therefore, the question of finding new substances that are highly effective for microorganisms and harmless to humans is urgent. An alternative to chemicals may be herbal preparations that contain biologically active substances and effectively affect pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms, exhibit a wide range of therapeutic and prophylactic effects.

Among herbal remedies we have attracted the attention of herbal extracts Sangviritrin and Sandrin, which are used in the local treatment of infectious and inflammatory diseases, in particular in dentistry, otolaryngology and dermatology. We have also investigated an under-studied herbal drug Neonox cyclamen.

The results of the study of antibacterial and antifungal activity of herbal medicines against museum strains of microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC10231 are presented in the article. Antimicrobial activity of the active substances of herbal medicine was determined by the method of diffusion into agar.

In the process of determining the antimicrobial action of the studied herbal medicines (Sandrin, Neonox cyclamen, Sangviritrin), we noted their different activity against museum strains of gram-positive and gram-negative microorganisms. Among the studied herbal medicinal products, Sandrin has the most significant antimicrobial effect on museum cultures of gram-positive (*S. aureus*, *C. albicans*) and gram-negative (*E. coli*) microorganisms, which is due to halothanins, which have the ability to bind to microorganisms and lead to a decrease in activity and inhibition of cell wall efflux pumps. It is noted that Sangviritrin also showed significant antimicrobial activity against *S. aureus* and *C. albicans*, although it was inferior to the Sandrin effect. For *E. coli* strain growth inhibition under the action of Sangviritrin was not observed, which indicated its resistance to the active substances of the investigated herbal medicine. As the producers indicate, the mechanism of the antimicrobial action of Sangviritrin, which is more pronounced in relation to gram-positive microorganisms, is the damage of the cell wall structure, which leads to disturbance of the processes of its permeability and membranes of division.

A negative result on the effect on all studied museum strains of microorganisms was demonstrated by Neonox with cyclamen extract, since there were no growth retardation zones of *S. aureus*, *C. albicans*, *E. coli*. We have not detected any antibacterial and antifungal activity of this herbal medicine. The action of cyclamen saponins and other excipients is more aimed at irritating the nerve endings, which leads to intense mucus formation and its removal from the nasal sinuses, and consequently a decrease in microbial contamination. This reduces the fluid content of the cells, reduces swelling and restores nasal breathing.

Key words: antibacterial action, antifungal action, herbal medicines, resistance, museum strains of microorganisms.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 20.01.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-277-282

УДК 57.579.61:616-078

Костиця О. В., Голодок Л. П., Скляр Т. В.

**ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРОБНИХ АСОЦІАЦІЙ ТА
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ
СЕЧОСТАТЕВОГО ТРАКТУ ЖІНОК ПРИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара (м. Дніпро)**

sashakostyrya03@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана у рамках ініціативної теми «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № державної реєстрації 0119U100097.

Вступ. Інфекційно-запальні процеси складають одну з найактуальніших проблем в гінекології, венерології та урології. За даними літератури, загальна частота інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи серед інших гінекологічних патологій становить близько 60%. При цьому загальна частота вагінальних інфекцій і дисбіотичних станів в структурі інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи коливається в межах від 30 до 80% [1].

Труднощі завдає складність діагностики, мала чутливість мікроорганізмів до лікування та висока можливість розвитку тяжких ускладнень – хронічні запальні процеси, переривання вагітності, передчасні пологи та внутрішньоутробне інфікування плоду, безпліддя та розвиток спайкових процесів органів малого тазу. Складність лікування поглиблюється ще й через те, що на сьогоднішній день спостерігається домінування мікстинфекції над моноінфекцією, і, як наслідок, виникають часті рецидиви захворювання. А хронічні запальні процеси є одними з етіологічних факторів розвитку пухлин та передпухлинних захворювань цервікального епітелію [2,3].

Наразі не підлягає сумніву і вірусна природа цілого ряду злоякісних новоутворень. У першу чергу до них можна віднести рак шийки матки (РШМ), основним етіологічним фактором якого є віруси папіломи людини (ВПЛ) – широко розповсюджена та дуже варіабельна група вірусів, яка володіє онкогенним потенціалом. Епідеміологічні дослідження показують, що РШМ може викликатися 18 типами вірусу папіломи людини, з яких найчастіше зустрічаються наступні дванадцять: ВПЛ 16 і родинні – 31, 33, 35; ВПЛ 18 і родинні – 45, 39, 59; ВПЛ 52 і родинні – 56, 58, 66. Також не потрібно забувати, що спектр злоякісних захворювань людини, асоційованих з ВПЛ, продовжує зростати. Згідно з літературними даними, частка ракових захворювань, пов'язаних з ВПЛ (насамперед 16 типу)

коливається від 25% злоякісних процесів ротової порожнини до 100% при цервікальному раку [4].

Порівняно з цитологічними (50% чутливості) та кольпоскопічними (75%) методами, використання методики Real-Time PCR дозволило удосконалити методику скринінгу та підвищити чутливість до виявлення предраку та раку шийки матки майже до 100%. Це актуально ще й з огляду на те, що ДНК-тестування надає можливість не тільки виявити ДНК ВПЛ, а й визначає кількість вірусу в клітинах епітелію шийки матки. Завдяки цьому можна вирахувати вірусне навантаження на організм та попередити розвиток дисплазії.

Усе вищесказане дозволяє розглядати проблему папіломовірусних інфекцій асоційованих з дисбіотичними порушеннями урогенітального тракту, як актуальну, в зв'язку з можливістю виникнення подальших ускладнень та задля попередження майбутніх наслідків.

Мета дослідження – дослідити мікробіологічний склад асоціацій при патологічних станах урогенітального тракту жінок та визначити чутливість мікроорганізмів до антибіотиків.

Об'єкт і методи досліджень. У даному дослідженні було проведено аналіз співвідношення асоціацій мікроорганізмів у нормі та при патологічних порушеннях, а також збудників вірусної природи урогенітального тракту жінок різних вікових категорій.

Для проведення дослідження нами була обстежена генітальна мікрофлора 105 жінок різних вікових груп за допомогою методу полімеразної реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу з тест-системою Фемофлор та культуральний метод для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Статистичну обробку результатів по визначенню частоти зустрічаємості ознак у відсотках проводили за допомогою стандартного пакету програм Office Excel. Залежно від віку досліджуваних жінок було поділено на 3 групи: I – від 20 до 25 років, II – жінки віком від 26 до 42 років, III – від 43 до 55 років.