

Т.П. Пирог^{1,2}, Л.В. Никитюк¹, Т.А. Шевчук²

¹ Національний університет харчових технологій,
вул. Володимирська, 68, Київ, 01601, Україна

² Інститут мікробіології і вірусології НАН України,
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03143, Україна

СИНЕРГІЗМ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН *NOCARDIA* *VACCINII* ІМВ В-7405 ТА АНТИБІОТИКІВ

Мета. Дослідити антимікробну активність суміші поверхнево-активних речовин (ПАР) *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків амікацину і цефтріаксону щодо деяких бактерій. **Методи.** ПАР екстрагували з супернатанта культуральної рідини сумішшю хлороформу і метанолу (2:1). Для дослідження синергічної дії розчини антибіотиків і ПАР однакової (0,5 мг/мл) концентрації змішували у різних співвідношеннях (20–80%, об'ємна частка). Антимікробну активність антибіотиків, поверхнево-активних речовин та їх суміші аналізували за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). **Результати.** Встановлено, що навіть за наявності 50–80% ПАР у суміші з амікацином та цефтріаксоном МІК останньої щодо *Pseudomonas* sp. МІ-2, *Staphylococcus aureus* БМС-1, *Enterobacter cloacae* С-8 становила у середньому 0,49–1,96 мкг/мл, у той час як мінімальна інгібуюча концентрація амікацину, цефтріаксону та поверхнево-активних речовин окремо перебувала у межах 0,98–125 мкг/мл. **Висновки.** Нижчі МІК суміші ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків порівняно з мінімальною інгібуючою концентрацією цих препаратів окремо засвідчують їх синергічну дію щодо бактеріальних тест-культур.

Ключові слова: *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405, поверхнево-активні речовини, антибіотики, антимікробна активність, синергізм.

Інфекційні захворювання є другою найпоширенішою причиною смертності населення у світі, незважаючи на наявність широкого спектру антибіотиків [1]. На теперішній час виділено, синтезовано та досліджено кілька тисяч антибіотиків, і щорічно кількість нових препаратів збільшується на 4%. Тим не менше кількість резистентних до них мікроорганізмів зростає швидше, ніж з'являються нові антибіотики.

Нині для підвищення ефективності дії антибіотиків застосовують комбіновану терапію, розробляються методи цільової доставки ліків до мішені [2, 3] і досліджуються безпечні для людини рослинні речовини (наприклад, ефірні олії), які здатні посилювати антимікробну дію антибіотиків [4, 5].

Окрім рослинних сполук продуктами біологічного походження є мікробні поверхнево-активні речовини (ПАР), яким притаманна висока антимікробна активність. Останніми роками інтенсивно досліджується синергічна антимікробна дія ПАР та антибіотиків [6, 7].

Раніше [8, 9] було встановлено можливість синтезу поверхнево-активних речовин у процесі культивування *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 на різноманітних вуглецевих субстратах, у тому числі й на промислових

відходах. Дослідження показали, що ПАР штаму ІМВ В-7405 є ефективними антимікробними агентами щодо широкого спектру мікроорганізмів [10, 11].

У зв'язку з викладеним вище мета даної роботи – дослідити антимікробну активність суміші поверхнево-активних речовин *N.vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків амікацину і цефтріаксону щодо деяких бактерій.

Матеріали і методи. Основний об'єкт досліджень – штам *N. vaccinii* ІМВ В-7405, зареєстрований в Депозитарії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України за номером ІМВ В-7405.

N.vaccinii ІМВ В-7405 вирощували в колбах на качалці (320 об/хв) при 30°C упродовж 7 діб в рідкому мінеральному середовищі такого складу (г/л): NaNO_3 – 0,5; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ – 0,1; KH_2PO_4 – 0,1; $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,001, дріжджовий автолізат – 0,5% (об'ємна частка). Як джерело вуглецю використовували очищений та технічний гліцерин (Комсомольський біопаливний завод, Полтавська обл.) у концентрації 2% (об'ємна частка).

У дослідженнях використовували поверхнево-активні речовини, екстраговані з супернатанту сумішшю Фолча (хлороформ і метанол, 2:1), як описано раніше [10].

У роботі використовували такі антибіотики: амікацин – напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів та цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик з групи цефалоспоринів III покоління. Вибір антибіотиків був зумовлений тим, що вони так само, як і ПАР *N.vaccinii* ІМВ В-7405, характеризуються високою антимікробною активністю щодо широкого спектру грамположитивних і грамнегативних бактерій – збудників інфекційних захворювань.

Антимікробну дію антибіотиків, поверхнево-активних речовин та їх суміші аналізували за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [12], яку визначали, як описано раніше [10]. Для дослідження синергічної дії розчини антибіотиків і ПАР однакової концентрації (0,5 мг/мл) змішували у різних співвідношеннях (табл. 1), після чого визначали мінімальну інгібуючу концентрацію суміші методом послідовних двократних серійних розведень.

Як тест-культури використовували бактерії *Pseudomonas* sp. МІ-2, *Staphylococcus aureus* БМС-1, *Proteus vulgaris* ПА-12, *Enterobacter cloacae* С-8 з колекції мікроорганізмів кафедри біотехнології і мікробіології Національного університету харчових технологій.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили, як описано раніше [9]. Відмінності середніх показників вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 1

Співвідношення антибіотиків та поверхнево-активних речовин у суміші

Варіант суміші	Вміст у суміші (% об'ємна частка)	
	Антибіотик	ПАР
1	80	20
2	75	25
3	70	30
4	60	40
5	50	50
6	40	60
7	30	70
8	20	80

Результати та обговорення. На першому етапі встановлювали принципovu можливість прояву синергічної антимікробної дії амікацину, цефтріаксону і ПАР штаму ІМВ В-7405, синтезованих у середовищі з очищеним гліцерином. Для цього визначали мінімальну інгібуючу концентрацію антибіотиків та ПАР, а також їх суміші щодо *P. vulgaris* ПА-12 та *Pseudomonas sp.* МІ-2 (табл. 2).

Встановлено, що МІК суміші поверхнево-активних речовин штаму ІМВ В-7405 та антибіотиків щодо *Pseudomonas sp.* МІ-2 була нижчою, ніж кожної антимікробної сполуки окремо. Так, мінімальна інгібуюча концентрація ПАР дорівнювала 125 мкг/мл, амікацину – 15,63 мкг/мл, а їх суміші – 0,25 мкг/мл, що у 65 і 500 разів нижче, ніж антибіотика і поверхнево-активних речовин відповідно. Мінімальна інгібуюча концентрація суміші ПАР та цефтріаксону щодо *Pseudomonas sp.* МІ-2 виявилася у 255 разів нижчою за МІК цих препаратів окремо (табл. 2).

Таблиця 2

Мінімальна інгібуюча концентрація антибіотиків, ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405, синтезованих на технічному гліцерині, та їх суміші

Тест-культура	Антимікробні сполуки	МІК, мкг/мл
<i>P. vulgaris</i> ПА-12	ПАР	125
	Амікацин	0,98
	Цефтріаксон	3,91
	Амікацин+ПАР	1,96
	Цефтріаксон+ПАР	31,25
<i>Pseudomonas sp.</i> МІ-2	ПАР	125
	Амікацин	15,63
	Цефтріаксон	125
	Амікацин+ПАР	0,25
	Цефтріаксон+ПАР	0,49

Примітка. У суміш вносили по 50% (об'ємна частка) антибіотиків і ПАР у концентрації 0,5 мг/мл кожного. При визначенні мінімальної інгібуючої концентрації похибка не перевищувала 5%.

У той же час мінімальна інгібуюча концентрація антибіотиків щодо *P. vulgaris* ПА-12 становила 0,98 і 3,91 мкг/мл відповідно (табл. 2), що свідчить про високу антимікробну активність досліджуваних антибіотиків і недоцільність використання їх суміші з поверхнево-активними речовинами для подальшого зниження МІК.

У зв'язку з цим у наступних дослідженнях *P. vulgaris* ПА-12 не використовували як тест-культуру. Дані щодо синергічного ефекту суміші антибіотиків та ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 у різних співвідношеннях щодо *Pseudomonas* sp. МІ-2 наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Синергізм антимікробної дії суміші антибіотиків і ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405, синтезованих на технічному і очищеному гліцерині, щодо *Pseudomonas* sp. МІ-2

Субстрат для одержання ПАР	Вміст у суміші (% , об'ємна частка)	МІК, мкг/мл
Очищений гліцерин	Амікацин, 40+ПАР, 60	0,98
	Амікацин, 60+ПАР, 40	0,49
	Амікацин, 30+ПАР, 70	31,25
	Амікацин, 25+ПАР, 75	1,96
	Цефтріаксон, 40+ПАР,60	0,49
	Цефтріаксон, 60+ПАР,40	1,96
	Цефтріаксон, 25+ПАР,75	0,25
	Цефтріаксон, 20+ПАР,80	1,96
Технічний гліцерин	Амікацин, 40+ПАР, 60	0,98
	Амікацин, 60+ПАР, 40	0,49
	Амікацин, 30+ПАР, 70	3,91
	Амікацин, 25+ПАР,75	7,82
	Цефтріаксон, 40+ПАР,60	0,49
	Цефтріаксон, 60+ПАР,40	0,49
	Цефтріаксон,25 +ПАР,75	0,25
	Цефтріаксон,20+ПАР, 80	3,91

Примітка. При визначенні мінімальної інгібуючої концентрації похибка не перевищувала 5%.

Встановлено, що МІК ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405, синтезованих на очищеному і технічному гліцерині, становила 125 мкг/мл. Крім того, за використання ПАР у комплексі як з амікацином, так і цефтріаксоном зареєстровано синергічний ефект. Проте рівень синергічної активності щодо *Pseudomonas* sp. МІ-2 залежав від співвідношення антибіотиків і поверхнево-активних речовин у суміші.

Так, за наявності 60% ПАР у суміші з амікацином її мінімальна інгібуюча концентрація становила 0,98 мкг/мл, що у 16 разів нижче за МІК антибіотика (15,63 мкг/мл) (табл. 2). У разі збільшення об'ємної частки ПАР до 75–80% у суміші з цефтріаксоном МІК щодо *Pseudomonas* sp. МІ- 2 перебувала у межах 0,25–3,91 мкг/мл, що на 2–3 порядки менше, ніж антибіотика і ПАР окремо (125 мкг/мл).

У табл. 4 наведено дані щодо антимікробної активності суміші ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та амікацину на інші бактеріальні тест-культури. У цих дослідженнях вміст ПАР у суміші становив 70–75%, оскільки кінцевою метою дослідження синергізму антимікробної активності антибіотиків у суміші з іншими біоцидами є максимальне зниження концентрації саме антибіотиків [4–7].

**Синергічна антимікробна активність амікацину та
поверхнево-активних речовин штаму ІМВ В-7405,
синтезованих на технічному гліцерині**

Вміст у суміші (%, об'ємна частка)	МІК (мкг/мл) щодо	
	<i>S. aureus</i> БМС-1	<i>E. cloacae</i> С-8
ПАР	31,25	125
Амікацин	1,96	1,96
Амікацин, 30+ПАР, 70	1,96	0,98
Амікацин, 25+ПАР, 75	1,96	1,96

Примітка. У суміші вносили по 25–75 % (об'ємна частка) розчинів антибіотиків і ПАР з концентрацією 0,5 мг/мл. При визначенні мінімальної інгібуючої концентрації похибка не перевищувала 5%.

Встановлено, що антибіотик пригнічував ріст обох тест-культур у концентрації 1,96 мкг/мл, тому ми не очікували високої ефективності від додаткового внесення ПАР. Дійсно, за наявності 70–75% ПАР штаму ІМВ В-7405 у суміші з амікацином мінімальна інгібуюча концентрація щодо *S. aureus* БМС-1 не відрізнялася від такої для антибіотика (1,96 мкг/мл), а МІК суміші щодо *E. cloacae* С-8 була всього у два рази нижчою порівняно з показником, встановленим для амікацину.

Такі дані засвідчують, що використання суміші антибіотиків з ПАР є доцільним лише у разі відносно високої МІК антибіотиків (не менше 10–20 мкг/мл). З цим висновком узгоджуються і літературні дані [7, 13, 15, 17, 18].

Так, у роботі [13] досліджували вплив цефалоспоринової і цефазолінової ліпопептидами *Bacillus licheniformis* V9T14 на руйнування біоплівки *Escherichia coli* CFT073. Результати досліджень показали, що за наявності тільки ПАР (5 мкг/мл) деструкції біоплівки не спостерігали. У той же час використання суміші ліпопептидів (5 мкг/мл) і цефазоліну (16 мкг/мл) супроводжувалось зниженням кількості клітин *E. coli* CFT073 у біоплівці на чотири порядки за 24 год. Автори зазначають, що аналогічний ефект від дії одного антибіотика спостерігався за його концентрації 32 мкг/мл.

Das із співавт. [14] досліджували дію на деякі бактерії суміші рамноліпідів *Pseudomonas* sp. ІМР67 з аміноглікозидним антибіотиком канаміцином. Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація ПАР щодо *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* становила 4–16, а канаміцину – 4–8 мкг/мл. Мінімальна інгібуюча концентрація суміші рамноліпідів та антибіотика у співвідношенні 1:1 щодо досліджуваних тест-культур була у 1,3–4 рази нижчою, ніж канаміцину.

З літератури відомо, що більшість представників родини *Enterobacteriaceae* є стійкими до карбапенемів [15], а 60% усіх штамів *Staphylococcus* sp. мультирезистентні до антибіотиків і цей відсоток зростає до 100% у разі утворення біоплівки [16]. Окрім цього, проблемою сьогодення є поширення метицилінрезистентних штамів стафілококів, які є причиною внутрішньо-лікарняних інфекцій [7, 17, 18]. Тому не дивно, що сучасні дослідження спрямовані на пошук нових, альтернативних антибіотикам сполук або речовин, здатних посилювати антимікробну активність антибіотиків.

Так, у разі використання суміші рамноліпідів (2 мг/мл), синтезованих

P.aeruginosa MN1, і оксциліну (8 мг/мл) у співвідношенні 1:1 спостерігали повне пригнічення росту шести метицилінрезистентних штамів *S. aureus* [7]. Мінімальна інгібуюча концентрація такої суміші становила 0,1–6,25 мкг/мл і була на порядки нижчою, ніж оксциліну (50–1600 мкг/мл) і рамноліпідів (5,2–50 мкг/мл).

У роботі [17] вчені досліджували дію на *S. aureus* ATCC-29737 суміші софороліпідів *Candida bombicola* ATCC 22214 (10 мг/мл) і тетрацикліну (1 мг/мл) у співвідношенні 1:1. Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація антибіотика щодо даної тест-культури становила 150 мкг/мл, а за наявності ПАР знижувалася у 10 разів.

У праці [18] вивчали антимікробну дію на штами *S. aureus* поверхнево-активних речовин *Bacillus subtilis* МТСС 441 у комбінації з різними антибіотиками. Експерименти показали, що МІК суміші ліпопептидів (50 мкг/мл) та хлорамфеніколу, тетрацикліну, ципрофлоксацину або стрептоміцину (50 мкг/мл) у співвідношенні 1:1 була у 2–4 рази нижчою, ніж мінімальна інгібуюча концентрація кожного з антибіотиків окремо.

Автори робіт [13, 14, 17] висловлюють припущення, що одним з можливих механізмів, що зумовлюють синергічну дію мікробних ПАР та антибіотиків, може бути здатність поверхнево-активних речовин порушувати цілісність клітинної мембрани, в результаті чого збільшується її проникність та полегшується доступ антибіотика до мішені.

Значимо, що у роботах [7, 13–15, 17, 18] автори не акцентували увагу на можливе практичне застосування суміші антибіотиків та мікробних ПАР, а просто констатували, що ПАР мікробного походження є гідною альтернативою синтетичним антимікробним агентам і можуть бути використані як безпечні та ефективні терапевтичні засоби [18], або робили висновок про те, що ПАР можуть розглядатися як потенційні синергетики препаратів проти збудників, стійких до антибіотиків [14], або зазначали, що подальші дослідження антимікробної дії різних природних ПАР, у тому числі й в комбінації з антибіотиками, можуть стати основою для розробки нових підходів до боротьби із стійкими до відомих препаратів збудниками бактеріальних інфекцій [7].

Разом з тим, незважаючи на велику кількість публікацій щодо антимікробної активності мікробних ПАР [19], застосування цих продуктів мікробного синтезу в медицині залишається досить обмеженим. Комерційним аміноліпідом мікробного походження є даптоміцин, що випускається компанією Cubist Pharmaceuticals під назвою Cubicin® [20]. Цей препарат був схвалений у 2003 р. для лікування шкірних інфекцій, викликаних метицилінрезистентним золотистим стафілококом і іншими грампозитивними патогенними мікроорганізмами.

На нашу думку, особливої уваги заслуговують дані, наведені у роботі [13] щодо синергічної дії ПАР та антибіотиків у руйнуванні біоплівки *E.coli*, що відноситься до одного з провідних збудників внутрішньо-лікарняних, зокрема катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів, а також може бути причиною відторгнення імплантатів. Отримані авторами дані дають змогу окреслити потенційні шляхи застосування суміші мікробних ПАР та антибіотиків.

У роботі [21] також йдеться про проблему боротьби з катетер-асоційованими інфекціями, одним з аспектів якої є профілактика інфекцій

гемодіалізних катетерів, що передбачає їх обробку антимікробними препаратами, зокрема хлоргексидином у поєднанні з сульфадіазиним срібла і антибіотиками моноцикліном з рифампіцином [22], або профілактичне використання так званих «антибактеріальних замків». Ефективність використання антибактеріальних замків для профілактики катетер-асоційованих інфекцій розглянута в публікаціях [23–25]. У цих роботах зазначається, що потенційним недоліком розчинів антибактеріального замку, що містять антибіотики (ванкоміцин, гентаміцин, ципрофлоксацин), є розвиток антибіотикорезистентності. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають препарати, що не є антибіотиками, проте яким притаманна антимікробна дія, або препарати-синергетики антибіотиків, що дають змогу знизити їх концентрацію у розчині антибактеріального замку. Нині як такі препарати досліджуються ЕДТА (етилендіамінтетраацетат) і тауролідін (цит за [21]). Застосування замків з метициліну і ЕДТА, що приводило до елімінації з поверхонь катетерів стафілококів, грамнегативних бактерій і грибів роду *Candida*, виявилось ефективним заходом профілактики катетер-асоційованих інфекцій [26].

Ми вважаємо, що альтернативною заміною ЕДТА та тауролідину можуть бути мікробні ПАР, яким крім антимікробної притаманна ще й антиадгезивна активність, а також здатність руйнувати біоплівки [27], що важливо для лікування катетер-асоційованих інфекцій. На користь нашого припущення свідчать дані, наведені у нещодавно опублікованій роботі [28] про здатність даптоміцину (аміноліпід мікробного походження [20]) посилювати ефективність антибактеріальних замків на основі антибіотиків гентаміцину і кларитроміцину, використовуваних для обробки периферійних внутрішньовенних катетерів.

Встановлена у наших дослідженнях антимікробна дія суміші ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 і антибіотиків дозволяє розглядати ці продукти мікробного синтезу як потенційні компоненти антибактеріальних замків для катетерів, що дасть змогу знизити концентрацію антибіотиків у складі таких розчинів.

Нижчі МК суміші ПАР *N. vaccinii* ІМВ В-7405 та антибіотиків порівняно з мінімальною інгібуючою концентрацією індивідуальних препаратів засвідчують їх синергічну дію щодо бактеріальних тест-культур.

Т.П. Пирог^{1,2}, Л.В. Никитюк¹, Т.А. Шевчук²

¹ *Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев, 01601, Украина*

² *Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины,
ул. Акад. Заболотного, 154, Киев, 03143, Украина*

СИНЕРГИЗМ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *NOCARDIA VACCINII* ИМВ В-7405 И АНТИБИОТИКОВ

Резюме

Цель. Исследовать антимикробную активность по отношению к некоторым бактериям смеси поверхностно-активных веществ (ПАВ) *Nocardia vaccinii* ИМВ В-7405 и антибиотиков амикацина и цефтриаксона. **Методы.** ПАВ экстрагировали из супернатанта культуральной жидкости смесью хлороформа и метанола (2:1).

Для исследования синергического действия растворы антибиотиков и ПАВ одинаковой (0,5 мг/мл) концентрации смешивали в различных соотношениях (20–80%, по объему). Антимикробную активность антибиотиков, поверхностно-активных веществ и их смеси определяли по показателю минимальной ингибирующей концентрации (МИК). **Результаты.** Установлено, что даже при наличии 50–80% ПАВ в смеси с амикацином и цефтриаксоном ее МИК по отношению к *Pseudomonas* sp. МИ-2, *Staphylococcus aureus* БМС-1, *Enterobacter cloacae* С-8 составляла в среднем 0,49–1,96 мкг/мл, в то время как минимальная ингибирующая концентрация амикацина, цефтриаксона и поверхностно-активных веществ по отдельности находилась в пределах 0,98–125 мкг/мл. **Выводы.** Более низкие значения МИК смеси ПАВ *N. vaccinii* ИМВ В-7405 и антибиотиков по сравнению с минимальной ингибирующей концентрацией индивидуальных препаратов свидетельствуют об их синергическом действии по отношению к бактериальным тест-культурам.

Ключевые слова: *Nocardia vaccinii* ИМВ В-7405, поверхностно-активные вещества, антибиотики, антимикробная активность, синергизм.

T.P. Pirog^{1,2}, L.V. Nikituk¹, .A. Shevchuk²

¹ National University of Food Technologies,
68 Volodymyrska St., Kyiv, 01601, Ukraine

² Zabolotny Institute of Microbiology and Virology
National Academy of Sciences of Ukraine,
154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, 03143, Ukraine

SYNERGISM OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF *NOCARDIA VACCINII* IMV B-7405 SURFACTANTS AND ANTIBIOTICS

Summary

Aim. To study the antimicrobial activity against some bacteria mixture of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants and antibiotics amikacin and ceftriaxone. **Methods.** Surfactants were extracted from supernatant of cultural liquid by mixture of chloroform and methanol (2: 1). To determine the synergistic action antibiotics and surfactant solutions equal (0.5 mg/mL) concentrations were mixed in different proportions (20–80%, v/v). The antimicrobial activity of antibiotics, surfactants and their mixtures was determined by index of the minimum inhibitory concentration (MIC). **Results.** It was found that even in the presence of 50–80% surfactants in mixture with ceftriaxone and amikacin its MIC against *Pseudomonas* sp. MI-2, *Staphylococcus aureus* BMS-1, *Enterobacter cloacae* C-8 was on average 0,49–1,96 µg/ml, while the minimum inhibitory concentration of amikacin, ceftriaxone and surfactants separately was in the range 0.98–125 µg/ml. **Conclusions.** Lower MIC against bacterial test-cultures mixture of *N. vaccinii* IMV B-7405 surfactants and antibiotics as compared with minimum inhibitory concentration of individual preparations indicated their synergistic action.

Keywords: *Nocardia vaccinii* IMV B-7405, surfactants, antibiotics, antimicrobial activity, synergism.

1. Sumi C.D., Yang B.W., Yeo I.C., Hahm Y.T. Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: a new era for antibiotics. Can. J. Microbiol. 2015; 61(2): 93–103. doi: 10.1139/cjm-2014-0613.

2. Hamad B. The antibiotics market. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9(9): 675–676. doi:10.1038/nrd3267.
3. Allahverdiyev A.M., Kon K.V., Abamor E.S., Bagirova M., Rafailovich M. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2011; 9(11): 1035–1052.
4. Suzuki É.Y., Soldati P.P., Chaves M.G.A.M., Raposo N.R.B. Essential oil from *Origanum vulgare* Linnaeus: an alternative against microorganisms responsible for bad perspiration odour. *J. Young Pharm.* 2015; 7(1): 12–20.
5. Tian J., Ban X., Zeng H., He J., Huang B., Wang Y. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from *Cicuta virosa* L. var. *latisecta* Celak. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 145(2–3):464–470.
6. Liu X., Ren B., Gao H., Liu M., Dai H., Song F., Yu Z., Wang S., Hu J., Kokare C.R., Zhang L. Optimization for the production of surfactin with a new synergistic antifungal activity. *PLoS One.* 2012; 7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0034430.
7. Samadi N., Abadian N., Ahmadvhaniha R., Amini F., Dalili D., Rastkari N., Safaripour E., Mohseni F.A. Structural characterization and surface activities of biogenic rhamnolipid surfactants from *Pseudomonas aeruginosa* isolate MN1 and synergistic effects against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiol (Praha).* 2012; 57(6): 501–508. doi: 10.1007/s12223-012-0164-z.
8. Pirog T.P., Sofilkanich A.P., Pokora K.A., Shevchuk T.A., Iutinskaya G.A. [Synthesis of surfactants by *Rhodococcus erythropolis* IMV Ac-5017, *Acinetobacter calcoaceticus* IMV B-7241 and *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 on industrial waste]. *Microbiol.Zh.* 2014; 76(2): 18–24. Russian.
9. Pirog T., Shulyakova M., Sofilkanych A., Shevchuk. T., Maschenko O. Biosurfactant synthesis by *Rhodococcus erythropolis* IMV Ac-5017, *Acinetobacter calcoaceticus* IMV B-7241, *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 on byproduct of biodiesel production. *Food Bioprod.Proces.* 2015; 93(1): 11–18.
10. Pirog T.P., Beregova K.A., Savenko I.V., Shevchuk T.A., Iutynska G.O. [Antimicrobial action of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants]. *Microbiol.Zh.* 2015; 78(6): 2–10. Ukrainian.
11. Pirog T.P., Nikituk L.V., Tymoshuk K.V., Shevchuk T.A., Iutynska G.A. [Biological properties of *Nocardia vaccinii* IMV B-7405 surfactants synthesized on fried sunflower oil]. *Microbiol.Zh.* 2016; 78(2): 2–12. Ukrainian.
12. Andrews J. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48(1): 5–16.
13. Rivardo F., Martinotti M.G., Turner R.J., Ceri H. Synergistic effect of lipopeptide biosurfactant with antibiotics against *Escherichia coli* CFT073 biofilm. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011; 37(4): 324–331. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.011.
14. Das P., Yang X.P., Ma L.Z. Analysis of biosurfactants from industrially viable *Pseudomonas* strain isolated from crude oil suggests how rhamnolipids congeners affect emulsification property and antimicrobial activity. *Front Microbiol.* 2014. doi: 10.3389/fmicb.2014.00696.
15. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect. Medicin. Chem.* 2014. doi: 10.4137/PMC.S14459.
16. Turki Y., Mehr I., Ouzari H., Khessairi A., Hassen A. Molecular typing, antibiotic resistance, virulence gene and biofilm formation of different *Salmonella* enteric serotypes. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2014; 60(4): 123–130.

17. *Joshi-Navare K., Prabhune A. A.* Biosurfactant-sophorolipid acts in synergy with antibiotics to enhance their efficiency. *Biomed. Res. Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/512495.
18. *Irfan M., Shahi S. K., Sharma P.K.* *In vitro* synergistic effect of biosurfactant produced by *Bacillus subtilis* MTCC 441 against drug resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2015; 5(3): 113–116.
19. *Fracchia L., Banat J.J., Cavallo M., Ceresa C., Banat I.M.* Potential therapeutic applications of microbial surface-active compounds. *AIMS Bioengineering*, 2015; 2(3): 144–162. doi: 10.3934/bioeng.2015.3.144.
20. *Robbel L., Marahiel M.A.* Daptomycin, a bacterial lipopeptide synthesized by a nonribosomal machinery. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36): 27501–27508. doi: 10.1074/jbc.R110.128181.
21. *Berezhanskiy B.V.* Catheter-associated infections in patients on hemodialysis. *Clinical Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2012; 14(2): 107–117.
22. *Seifert H., Jansen B., Widmer A.F., Farr B.M.* Central venous catheters. In: *Catheter-related infections* (Ed. Seifert H., Jansen B., Farr B.M.). New York: Marcel Dekker; 2004. p. 293–315.
23. *James M.T., Conley J., Tonelli M., Manns B.J., MacRae J., Hemmelgarn B.R.* Metaanalysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(8): 596–605.
24. *Chow K.M., Poon Y.L., Lam M.P., Poon K.L., Szeto C.C., Li P.K.* Antibiotic lock solutions for the prevention of catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. *Hong Kong Med. J.* 2010; 16(4): 269–274.
25. *Moore C.L., Besarab A., Ajluni M., Soi V., Peterson E.L., Johnson L.E., Zervos M.J., Adams E., Yee J.* Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9(7): 1232–1239. doi: 10.2215/CJN.11291113.
26. *Chatzinikolaou I., Zipf T.F., Hanna H., Umphrey J., Roberts W.M., Sherertz R., Hachem R., Raad I.* Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(1): 116–119.
27. *Pirog T.P., Savenko I.V., Lutsay D. A.* Microbial surface-active substances as antiadhesive agents. *Biotechnologia acta.* 2016; 9(3): 7–22. doi: org/10.15407/biotech9.03.007.
28. *Parra D., Peña-Monje A., Coronado-Álvarez N.M., Hernández-Quero J., Parra-Ruiz J.* *In vitro* efficacy of daptomycin and teicoplanin combined with ethanol, clarithromycin or gentamicinas catheter lock solutions. *BMC Microbiol.* 2015. doi: 10.1186/s12866-015-0585-3.

Отримано 8.11.2016