

**Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка**

Природничо-математичний факультет

Кафедра біології

# Кваліфікаційна робота

освітнього ступіня «магістр»

на тему

**«Чутливість умовно-патогенних бактерій щодо  
похідних імідазолів та хінолінію»**

Виконала:

студентка 2 курсу, 62 групи  
спеціальності

091 Біологія та біохімія

Магеррамзаде Назанін Ільяс кизи

Науковий керівник:

к.б.н., доц. Демченко Н. Р.

Чернігів – 2025

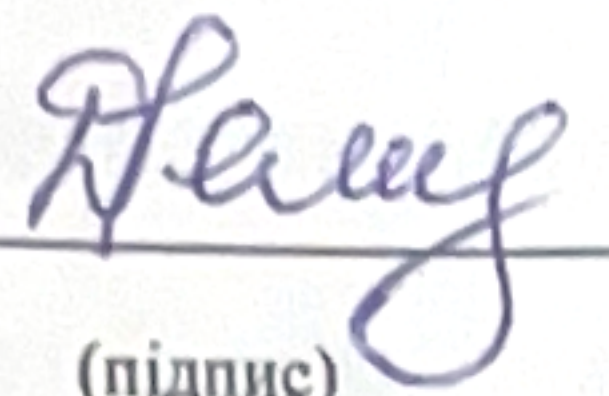
Роботу подано до розгляду « 11 » грудня 20 25 року.

Студент (ка)

  
(підпис)

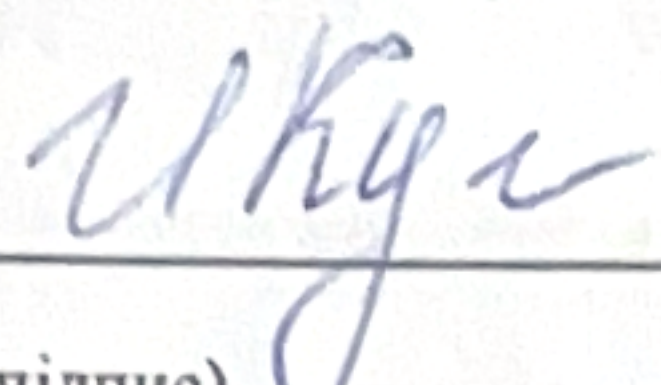
Масеррашзаде Н.Г.  
(прізвище та ініціали)

Науковий керівник

  
(підпис)

Дениченко Н.Р.  
(прізвище та ініціали)

Рецензент

  
(підпис)

Курмакова Г.М.  
(прізвище та ініціали)

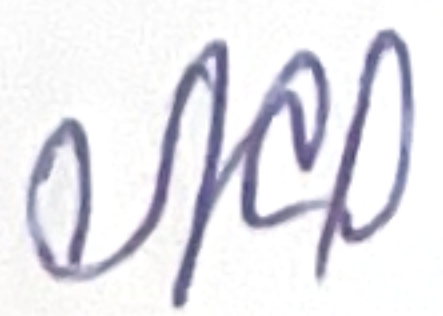
Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри

Біології та здоров'я людини  
(назва кафедри)

протокол № 5 від « 11 » грудня 20 25 року.

Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри

  
(підпис)

Мехед О.В.  
(прізвище та ініціали)

## АНОТАЦІЯ

Інтенсивно наростаюча антибіотикорезистентність мікроорганізмів обумовлює необхідність пошуку нових ефективних антимікробних препаратів (Ghasemi B. et al., 2015; Tommasi R. et al., 2015; Фролова А. В., 2013; Chandra S.M. et al., 2013), оскільки сьогодні загальновизнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність антибіотикотерапії можна лише впровадивши в клінічну практику нові антибіотики (Sengupta S. et al., 2013; Davin-Regli A., 2012; Lewis K., 2012). Тому пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є надзвичайно актуальним у всьому світі (Kalinowska-Lis U. et al., 2016; Sengupta S. et al., 2013) і залишається одним із головних напрямів сучасної медицини (Тодосійчук Т.С. та ін., 2011). Похідні імідазолу та хінолінію вважаються одним із найбільш перспективних класів гетероциклічних сполук у сучасній фармацевтиці завдяки значній варіативності їхньої хімічної модифікації. Такі можливості дозволяють створювати нові потенційні лікарські засоби через індивідуальну адаптацію імідазольного ядра та зручні методи синтезу. Похідні імідазолу та імідазохінолінію представляють інтерес як база для дизайну лікарських агентів завдяки широкому спектру замісників та конфігурацій, що забезпечують гнучкість для оптимізації фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик. Аналіз фахової літератури свідчить про зростаючий інтерес до розширення біоактивності похідних імідазолу та активного скринінгу їхніх властивостей, а також до поглиблення розуміння механізмів дії.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИЙ СКОРОЧЕНЬ.....                                                                                            | 6  |
| ВСТУП.....                                                                                                                | 7  |
| РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІЙ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ.....                                          | 9  |
| 1.1. Антибіотикорезистентність – серйозна загроза для людства.....                                                        | 9  |
| 1.2. Ефективні антибактеріальні препарати серед органічних гетероциклічних азотовмісних сполук.....                       | 12 |
| 1.3. Боротьба з антибіотикорезистентністю та перспективи розробки антимікробних засобів на основі синтетичних сполук..... | 15 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....                                                                             | 19 |
| 2.1. Об'єкти досліджень.....                                                                                              | 19 |
| 2.2. Методи досліджень.....                                                                                               | 22 |
| 2.2.1. Умови культивування та елективні середовища.....                                                                   | 22 |
| 2.2.2. Вивчення морфології бактерій.....                                                                                  | 22 |
| 2.2.3. Антибактеріальні властивості четвертинних солей імідазолу та хінолінію.....                                        | 23 |
| 2.2.4. Визначення мінімально інгібуючої концентрації похідних імідазолів та хінолінію в рідкому середовищі.....           | 24 |
| 2.2.5. Статистична обробка експериментальних даних.....                                                                   | 25 |
| Висновки до другого розділу.....                                                                                          | 26 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....                                                                               | 27 |
| 3.1. Чутливість <i>Klebsiella pneumoniae</i> щодо похідних імідазолів та імідазохінолінію.....                            | 27 |
| 3.1.1. Визначення МІК речовини V щодо <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....                                                  | 28 |

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. Чутливість <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 щодо похідних імідазолів та імідазохінолінію.....  | 29 |
| 3.2.1. Визначення МІК речовини IV щодо <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213.....                        | 30 |
| 3.3. Чутливість <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 46619 щодо подібних імідазолів та імідазохінолінію..... | 31 |
| Висновки до третього розділу.....                                                                          | 32 |
| ВИСНОВКИ.....                                                                                              | 34 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....                                                                            | 35 |
| ДОДАТКИ.....                                                                                               | 41 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АБ – Антибіотики

АМП – антимікробні препарати

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

EUCAST – європейський комітет з тестування чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів

## ВСТУП

Поширення полірезистентних мікроорганізмів зростає з тривожною швидкістю в усьому світі та є однією з головних загроз для системи охорони здоров'я через високі показники захворюваності й смертності, тривалість днів госпіталізації та збільшення витрат на утримання пацієнтів у стаціонарах [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 44–61 % поранених розвиваються інфекційні ускладнення [3].

**Актуальність** Полірезистентні мікроорганізми становлять зростаючу глобальну загрозу для систем охорони здоров'я, оскільки вони ускладнюють лікування та збільшують обсяг медичних витрат. Це призводить до зростання смертності й захворюваності, а також до подовження тривалості госпіталізації. У воєнних умовах ризику виникнення та поширення стійкості до антибіотиків у світі зростають і можуть мати катастрофічні наслідки найближчим часом. Україна в умовах війни з системою охорони здоров'я в стані реформування, кризовим станом довілля, порушеним епідеміологічним наглядом, постійно зростаючою кількістю поранених та вбитих, втратою кваліфікованих лікарів, є потужним фактором виникнення та поширення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків.

Імідазольні похідні мають значний потенціал [4] для розробки антибактеріальних засобів з покращеним лікувальним ефектом, меншою токсичністю та побічними ефектами.

**Мета і завдання досліджень.** Мета роботи полягала у дослідженні впливу четвертинних солей імідазолу та хінолінію на ріст умовно патогенних грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Для вирішення цієї мети було поставлено такі завдання:

1. З'ясувати вплив солей імідазолу та хінолінію на ріст умовно патогенних грампозитивних та грамнегативних бактерій.

2. Дослідити чутливість та/або резистентність умовно-патогенних бактерій до обраних речовин.

3. Вивчити динаміку росту досліджуваних бактерій за дії солей імідазолу та хінолінію

4. Оцінити ефективність похідних імідазолу та хінолінію як антимікробних агентів.

**Об'єкт дослідження:** чутливість грампозитивних та грамнегативних умовно-патогенних бактерій щодо похідних імідазолу та імідазохінолінію.

**Предмет дослідження:** ріст бактерій штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 46619 та *Klebsiella pneumoniae* за присутності четвертинних солей імідазолу та імідазохінолінію.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань були використані такі методи дослідження: теоретичний аналіз та узагальнення відомостей літературних джерел; бактеріологічні та бактеріоскопічні методи; методи статистичного аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено чутливість умовно-патогенних бактерій штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 46619 та *Klebsiella pneumoniae* щодо похідних імідазолу та імідазохінолінію

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлені антимікробні властивості четвертинних солей імідазолу та імідазохінолінію щодо бактерій штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 46619 та *Klebsiella pneumoniae* дозволяють ефективно здійснювати синтез та пошук біоцидів серед органічних азотовмісних сполук, які можуть бути використані для створення високоефективних антибактеріальних засобів з покращеним лікувальним ефектом, меншою токсичністю та побічними ефектами.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дипломної роботи доповідались та обговорювались на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання» (18 листопада 2025 р., м. Чернігів).

## РОЗДІЛ 1

# ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІЙ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

### 1.1. Антибіотикорезистентність – серйозна загроза для людства

Одна з найважливіших проблем сучасної медицини та фармакології є пошук високо біоактивних речовин, які придатні для створення нових поколінь лікарських засобів [5]. Антибіотикорезистентність, яка інтенсивно наростає у мікроорганізмів диктує необхідність пошуку нових ефективних засобів впливу [6, 7]. Резистентність бактерій до сучасних АБ ставить здоров'я людей під загрозу, і тому, щоб уникнути цієї загрози, необхідно вести пошук нових антибактеріальних з'єднань [8, 9]. Нераціональне використання АМП у 90-х роках ХХ століття зумовило колосальний темп зростання стійкості мікроорганізмів і неефективність відомих АБ на тлі уповільнення темпів появи їх нових представників [10, 11].

З початком війни в Україні медики зіштовхнулися з новим викликом: необхідністю госпіталізації великої кількості поранених як серед військових, так і серед цивільного населення. Мінно-вибухові травми, вогнепальні поранення, травматичні ампутації та тяжкі опіки часто ускладнюються інфекціями з-поміж мікроорганізмів, стійких до більшості відомих антибіотиків [1]. Ризик виникнення полірезистентних патогенів зростає швидко по всьому світу і становить одну з головних загроз для систем охорони здоров'я через підвищену летальність та захворюваність, триваліші госпіталізації та більші витрати на догляд за пацієнтами [2, 3]. Найчастішим збудником при гнійно-запальних ускладненнях бойових ран є *Klebsiella pneumoniae* [12]. Вона може провокувати ранові інфекції, пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів та госпітальні інфекції. За оцінками деяких науковців, ця бактерія відповідає за приблизно чверть випадків смерті у світі через механізми резистентності до антибіотиків [13].

Особливість цих мікроорганізмів полягає в їхній винятковій стійкості: вони здатні зберігати одночасно близько 24 генів резистентності до антибіотиків і формують біоплівки, які знижують ефективність протимікробних засобів [14]. Біоплівки складаються з бактерій, оточених позаклітинним матриксом, що

містить білки, вуглеводи та генетичний матеріал як від самих бактерій, так і від клітин господаря .

Згідно з багатьма дослідженнями, на формування біоплівки у *K. pneumoniae* впливають патогенні фактори, серед яких наявність капсули з полісахаридів, фімбрії та піли, а також особливості метаболізму заліза й взаємодії з іншими бактеріями [15-16]. Висока резистентність *K. pneumoniae* до антибіотиків може зумовлювати кілька механізмів. Штами з комплексною медикаментозною стійкістю часто синтезують карбапенемази. Передача плазмід з генами резистентності може знижувати патогенність бактерій та послаблювати основні клітинні функції [17-18]. Відомо, що нечутливі штамми, які продукують карбапенемазу, зазвичай менш вірулентні порівняно з чутливими штамми, які її не синтезують. Це узгоджується з теорією зниження патогенності мікроорганізмів із набуттям стійкості до антибіотиків [19]. Так, деякі провідні дослідники встановили, що появі у *K. pneumoniae* гена резистентності до поліміксину msr-1 відповідає зниження біологічних властивостей та темпів росту на живильних середовищах. Проте окремі клони з високою резистентністю можуть зберігати вірулентність і водночас підтримувати переміщення плазмід [20]. До факторів антибіотикорезистентності *K. pneumoniae* належать надмірна продукція капсульних полісахаридів та гіпермуков'язкість; гени, що відповідають за ці фенотипи, можуть переноситися як на хромосому, так і на плазміді [4]. Генетичне секвенування показує, що всі вивчені повністю стійкі штамми містять гени, які підвищують їхню вірулентність порівняно з типовими штамми [5].

У 2023 році дві статті, опубліковані в журналі The Lancet Infectious Diseases, висвітлили зростаюче занепокоєння щодо бактерій із надзвичайною стійкістю до ліків, що походять з України, який посилюється через триваючий конфлікт. Однак існує нестача великих деталізованих і локалізованих наборів даних для обґрунтування та керівництва міжнародними заходами реагування.

У даному дослідженні дані були зібрані за категоріями за джерелом інфекції (ізоляти крові, сечі та інші) для формування емпіричних рекомендацій; в дослідженні опрацювали всього 6801 ізолятів. Грамнегативні бактерії

демонструють виражену стійкість до багатьох антибіотиків, протестованих на всіх типах зразків. *Klebsiella pneumoniae* виявлялася найпоширенішим грамнегативним видом серед об'єднаних клінічних ізолятів з усіх категорій. З них 51% мали фенотип, сумісний із наявністю бета-лактамази розширеного спектра (ESBL); 73% були резистентними до ципрофлоксацину. При цьому 56–60% ізолятів мали резистентність до карбапенемів, а 28% були резистентними до всіх протестованих антибактеріальних препаратів.

*Acinetobacter spp.*, також демонструвала високий рівень стійкості: загалом 76% ізолятів були резистентними до карбапенемів, а 37% — резистентними до всіх протестованих антибіотиків. Резистентність *Acinetobacter spp.*, виділених із зразків пацієнтів, перевищила глобальний медіанний рівень резистентності на 64%, що вказує на значну громадську загрозу та потребу цільових стратегій із стримування поширення.

*Pseudomonas aeruginosa* демонструвала широкий профіль резистентності, причому чутливість до першої лінії терапії була нижчою за світові середні: до цефтазидиму 62%, до цефепіму 71% та до меропенему 57%. При цьому 53% ізолятів *P. aeruginosa* були резистентними до цефтазидим-авібактаму, що є підвищеним рівнем резистентності порівняно з глобальними профілями для цього інноваційного агента, що особливо викликає занепокоєння щодо потенційного розвитку резистентності в Україні. Панрезистентність була зафіксована у 19% ізолятів *P. aeruginosa* [21].

Отже, патогенні мікроорганізми з повною медикаментозною стійкістю до антибіотиків становлять значний виклик для лікарів і вчених у різних країнах. За даними деяких дослідників, у багатьох випадках зусилля мікроорганізмів зосереджені на підтримці стійкості до ліків, і вони втрачають здатність інфікувати або викликати захворювання лише частково. Проте можливо, що деякі патогени були недооцінені: більшість цих патогенів виділених з поранених з України містять гени, які одночасно підвищують стійкість та вірулентність. Незважаючи на застосування різних заходів проти резистентних штамів, їхня ефективність залишається обмеженою. Такі небезпечні збудники продовжують поширюватися головним чином через нозокоміальне інфікування [9-10].

Для запобігання розповсюдженню мікроорганізмів у системах охорони здоров'я багатьох країн впроваджуються програми профілактики та контролю інфекцій за допомогою WHONET: це дозволяє швидко розпізнавати антибіотикорезистентні штами та ізолювати інфікованих пацієнтів. Однак такі зусилля не завжди попереджають спалахи, пов'язані з високостійкими патогенами, як під час медичного обслуговування, так і через їх циркуляцію серед госпіталізованих пацієнтів [22, 23].

Підбір схем раціональної антибіотикотерапії для подібних ускладнень лишається складним і часто супроводжується помилками через поширення резистентних штамів. Резистентність до препаратів зростає з кожним роком, а процес вибору лікування стає дедалі складнішим. Багато крупних фармацевтичних компаній скоротили або призупинили інвестиції в розробку нових антибіотиків. Це ставить перед медициною вимогу використання потужніших антимікробних засобів у більш високих дозах, що пов'язано з ризиком побічних ефектів і ускладнень інфекцій ран. Неправильне призначення антибіотиків сприяє поширенню резистентних штамів, зростанню частоти небажаних реакцій та ускладнень ранових інфекцій, спричинених мультирезистентними мікроорганізмами. Аналіз призначень антибактеріальної терапії для бойових поранень вказує на потребу у врегулюванні та узагальненні цього аспекту лікування.

## **1.2. Ефективні антибактеріальні препарати серед органічних гетероциклічних азотовмісних сполук**

Через бактеріальну стійкість мікроорганізмів до АБ, дослідники оцінюють нові антибактеріальні з'єднання, у т. ч. похідні імідазолу [25, 26]. Імідазоли являються привілейованими гетероциклічними біологічно активними речовинами, які успішно застосовуються в клінічній практиці багатьох захворювань. Препарати імідазолу володіють різноманітними лікарськими властивостями і включають протипухлинні, протизапальні, антибактеріальні та протигрибкові, противірусні, антитуберкульозні, антиоксидантні,

протиконвульсивні, антигіпертензивні, антипротозойні засоби та антикоагулянти [27,28].

Введення ядра імідазолу є важливою синтетичною стратегією в розробці ліків. Тому часто ядро імідазолу можна зустріти як частину великої кількості біологічно та медично значущих речовин [29-30]. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів [31]. Аналіз даних фахової літератури засвідчує особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектру біоактивних похідних імідазолу, скринінговій оцінці їх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» та механізму дії [32].

З'ясовано, що імідазол-2-тіон володіє рядом біологічних властивостей, включаючи антимікробну та протигрибкову активність, а також вплив на гормональний обмін (анти tireoїдний ефект), до того ж виступає як антиоксидант, має кардіотропні та антигіпертензивні характеристики, інгібіторні властивості та знижує вірусне навантаження — у всіх цих аспектах спостерігаються терапевтичні ефекти [33]. Такі його похідні, імідазолідин-2-тіон, також демонструють антимікробне, протигрибкове та анти-VІІ-активність.

Широке застосування похідних імідазолу та бензімідазолу з боку людини і природи пояснюється їхньою легкістю синтезу, стабільністю, високою основністю та полярністю, що сприяють формуванню міцних міжмолекулярних зв'язків та взаємодій. Постійно впроваджуються нові методи синтезу імідазолвмісних з'єднань та розширюється перелік їхніх біологічно активних властивостей і пов'язаних механізмів дії [4]. Імідазольна гетероциклічна система використовується як основа при розробці різноманітних біологічно активних молекул [34]. Власне, імідазоли демонструють значний фармакологічний потенціал, що робить їх базовим елементом для створення численних клінічних препаратів різних класів [35]. Наявність ядра імідазолу в кількох категоріях терапевтичних агентів підкреслює його важливість як компонента для створення нових лікарських засобів. Широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють багатий ґрунт для дизайну перспективних лікарських речовин [36].

Огляд літератури свідчить про зростаючий інтерес дослідників до розширення спектра біоактивних похідних імідазолу, активність яких підлягає оцінюванню через скринінг та аналіз структури–активності й механізмів дії [32]. Комплексний розгляд біологічної активності похідних імідазолу, представлених у наукових джерелах за період 2000–2015 років, вказує на значний потенціал антимікробної дії цих сполук. Водночас високі терапевтичні характеристики імідазольних препаратів стимулювали розробку великої кількості нових хіміотерапевтичних засобів.

Похідні імідазолу представляють особливий інтерес як перспективна група сполук для пошуку нових антимікробних агентів. Проте широке застосування цих сполук спричинило зростання резистентності мікроорганізмів, що суттєво впливає на терапевтичну ефективність препаратів [34]. Тому розвиток структурно нових імідазолів з підвищеною ефективністю, зниженим рівнем токсичності та поліпшеними параметрами розчинності та біодоступності залишаються важливими завданнями, але їх реальність підкріплена унікальними особливостями імідазольного ядра [37,42]. Незважаючи на наявність вже існуючих імідазольних препаратів, їх ефективність у клінічних умовах може бути обмежена через недостатню водорозчинність та проблеми з розчинністю, що обмежують абсорбцію та біодоступність [38,43].

Вражаючи терапевтичні характеристики імідазолоподібних препаратів послужили каталізатором для синтезу значної кількості нових хіміотерапевтичних сполук. Похідні імідазолу з високим антимікробним потенціалом залишаються предметом активних наукових розробок у багатьох країнах [26]. У результаті цього сучасні дослідження зосереджені на створенні нових репрезентантів похідних імідазолу та детальному вивченні їх біологічних властивостей, включаючи антимікробні характеристики [39].

Останнім часом опубліковано багато оглядів, присвячених біологічній активності різних похідних імідазолу. За даними, (Zhang F.F et. al.) імідазоли на основі карбазолу, які містять алкіл або арилільний лінкер, демонструють сумісну або навіть вищу за хлорамфенікол та норфлуксацин антибактеріальну дію. Вони мають мінімальні концентрації інгібування (МІК) у діапазоні 1–8 мкг/мл проти

таких збудників, як *Staphylococcus aureus*, метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA), *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus mirabilis*. Похідні трифенілімідазолу можуть ефективно пригнічувати ріст *E. coli* та *S. aureus* із МІК у діапазоні 500–250 мкг/мл, що порівняно з тетрацикліном (МІК 250 мкг/мл) [14, 15]. В результатах дослідження (Свіжак К. В. ) імідазоли проявили антибактеріальну дію стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій у 8 – 16 разів вищу порівняно з лікарськими засобами, включеними у дослідження для порівняння [20].

Таким чином, імідазольні похідні мають значний потенціал для розробки антибактеріальних засобів з покращеним лікувальним ефектом, меншою токсичністю та побічними ефектами.

Прагнення створювати структурно нові похідні імідазолу, що поєднували б високий терапевтичний ефект із нижчою токсичністю та зменшенням резистентності мікроорганізмів, лишається актуальним і має значний практичний потенціал, попри високу складність завдання [37]. Інтенсивний пошук біологічно активних похідних імідазолу триває [40, 44].

### **1.3. Боротьба з антибіотикорезистентністю та перспективи розробки антимікробних засобів на основі синтетичних сполук**

Для ефективної боротьби зі стійкістю до антибіотиків країни мають пріоритетно розвивати міцну систему охорони здоров'я, забезпечувати доступ населення до якісних антибіотиків, уникати їх неконтрольованого використання та дотримуватися суворих регуляторних вимог щодо виробництва й продажу препаратів, а також стимулювати застосування нових методів протидії інфекціям. Необхідно регулярно моніторити резистентність до антибіотиків з метою оцінки масштабів проблеми та ефективності впроваджених заходів. Система GLASS Всесвітньої організації охорони здоров'я представлена як один із базових інструментів епіднагляду на світовому рівні, а її дані використовуються для формування національних та міжнародних дій. Основні зацікавлені сфери включають моніторинг використання антибіотиків у людей і тварин, аналіз рівнів резистентності та дослідження молекулярних механізмів резистентності з метою

виявлення генетичного походження проблеми та попередження майбутніх загроз. Значна роль відводиться також підвищенню громадської обізнаності щодо проблеми, зокрема з роз'ясненням, що неправильне уявлення про антибіотики може призводити до їх нераціонального застосування та ризикованого ставлення, зокрема самолікування. Необхідно просувати раціональне використання антибіотиків шляхом інформування населення про необхідність медичної консультації перед прийомом антибіотиків та висвітленням симптомів, за яких антибіотики можуть бути недоречними. Для покращення призначення препаратів медичні працівники повинні проходити регулярне навчання та оновлювати свої знання щодо використання антибіотиків.

Прийнято вважати, що дієвим шляхом подолання резистентності є створення нових АМП, тому що для боротьби зі стійкістю патогенних мікроорганізмів необхідні нові АБ [44-45]. Саме тому розробка нових АМП є надзвичайно актуально. Особливо ефективних проти мікроорганізмів з множинною резистентністю [46-47]. Нові АБ та діагностичні тести для визначення АР завжди будуть необхідними, щоб утримати зростання кількості резистентних бактерій [48]. Однак, якщо в період 1983-1987 у світі було зареєстровано 16 нових препаратів, то в 2008-2012 роках усього два. За даними ВООЗ, у 2008 році з 167 АБ, що знаходилися в стадії розробки, лише 15 мали механізм дії, потенційно здатний протистояти розвитку резистентності мікроорганізмів, проте більшість з них перебували лише на ранніх етапах розробки [49]. У зв'язку з цим у 2009 році Американське товариство інфекційних хвороб (IDSA) оголосили ініціативу «10x20», згідно якої передбачалося до 2020 року розробити 10 нових АБ [50-51]. У 2015 році уперше за практично 25 років була виділена нова антибактеріальна речовина – теїксобактин, проте зараз вона знаходиться на стадії клінічних досліджень [52]. Слід враховувати, що незважаючи на те, що розробляються деякі нові АБ, ні один з них не є ефективним проти найбільш небезпечних форм бактерій, стійких до АБ, у т.ч. поява нових ефективних АМП абсолютно не гарантує їх невразливості щодо формування стійкості мікроорганізмів при їх нераціональному використанні [53-54].

Розробка АБ вважається не прибутковою справою, тому більшість не зацікавлені [55-56]. Великі компанії більше приваблені розробкою противірусних препаратів, зокрема проти ВІЛ та гепатиту С [57]. Довгий час інтерес щодо розробки нових АБ стрімко падав, але з початком повномасштабного вторгнення питання створення нових АМП стало нагальним [58, 20]. За останні 50 років були виявлені лише чотири нових класи АБ.

АБ втрачають свою ефективність так швидко, що фармкомпанії не встигають створювати нові. Через відсутність фінансових стимулів, багато фармацевтичних компаній припиняють розробку нових АМП, як результат за останні 20 років розробки нових АБ, що вимагають значних економічних витрат, практично не проводилися [59].

Найбільш перспективним шляхом отримання нових засобів є модифікація вже відомих ліків. З пошуку нових антимікробних агентів приділяють увагу як модифікаціям існуючих класів речовин з метою підвищення активності, так і комбінування антибіотиків, широко застосовуваних у клініці, а також речовин природного походження [48]. Таким чином, ідентифікація та відкриття нових лікарських засобів для ефективного лікування інфекційних захворювань є дуже своєчасними, адже відсутність досліджень та розробок лишає дедалі більше пацієнтів без альтернативних варіантів терапії [60].

Однак, слід не забувати про загальні правила гігієни та епідемічний нагляд в лікарнях. Швидка ідентифікація інфекцій, спричинених резистентними до антибіотиків мікроорганізмами, за допомогою антибіотикограми має вирішальну роль у антимікробному контролі, оскільки дозволяє медичним працівникам оперативно розпочати відповідні втручання [61].

Стратегії подолання резистентності включають раціоналізацію використання антибіотиків. Необхідно зменшити їх зловживання та посилити регуляторні рамки та законодавчі норми. Розробка нових антибіотиків має велику цінність, але є складним і вимогливим фінансово завданням. Інфекційний контроль та гігієнічні практики, зокрема дотримання гігієни рук, допомагають обмежити поширення мультирезистентних бактерій. Ефективне вирішення цієї

проблеми потребує міждисциплінарної координації та підвищеної громадської обізнаності.

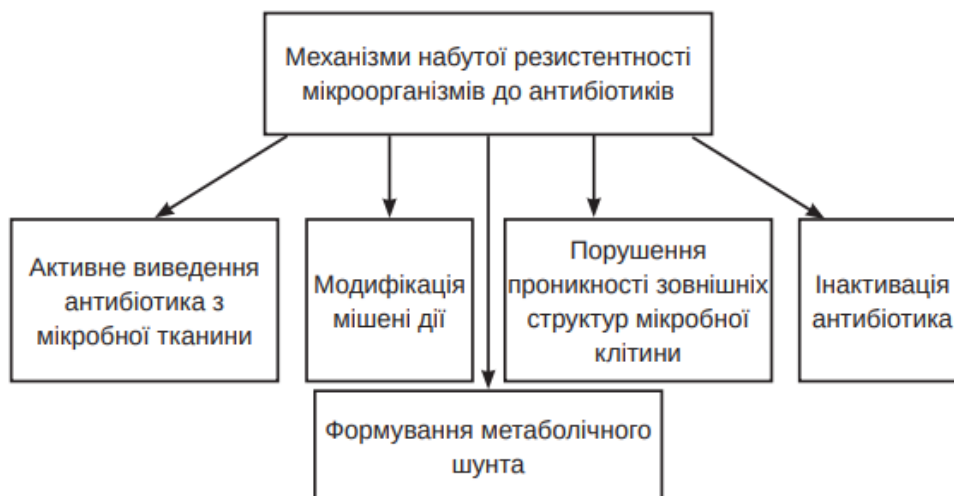


Рис. 1.1. Схема механізмів набутої резистентності мікроорганізмів до антибіотиків [6]

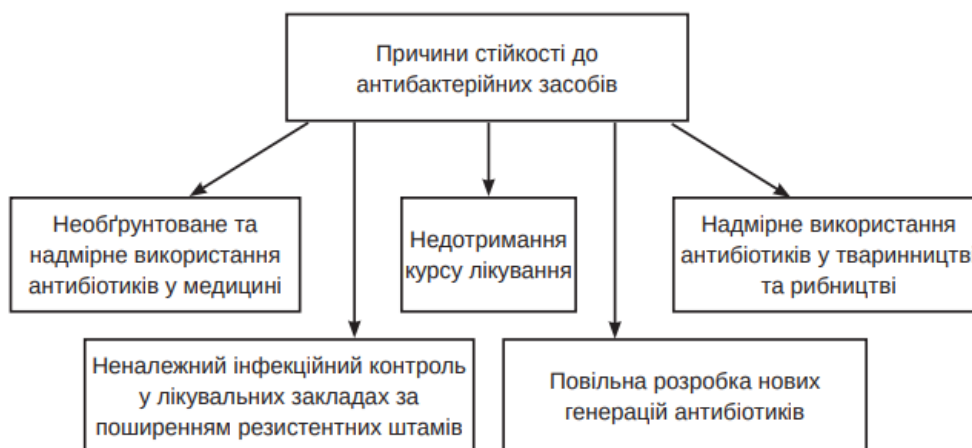


Рис 1.2. Групи причин, що призводять до появи антибіотикорезистентних штамів [6].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Об'єкти досліджень.

У роботі використано штами умовно-патогенних бактерій, які отримали в Чернігівській міській лікарні №3. Для дослідження були обрані грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми різних родів (*Pseudomonadaceae*, *Enterobacteriaceae* та *Staphylococcaceae*). Список досліджуваних мікроорганізмів, які включали штами, що отримані з Американської колекції типових культур (ATCC – American Type Culture Collection), та культури бактерій, виділені від хворих, наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Відомості про мікроорганізми, які використані для досліджень

| Мікроорганізми                           | Кількість штамів | Звідки одержано мікроорганізми |
|------------------------------------------|------------------|--------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213  | 1                | ЧМЛ №3                         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | 1                | ЧМЛ №3                         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>             | 1                | ЧМЛ №3                         |

Музейні та клінічні штами мікроорганізмів виявляли типові морфологічні, тинкторіальні та культуральні властивості (Додаток А). Бактерії штаму *Klebsiella pneumoniae* мають фермент метало-бета-лактамазу, який є важливим механізмом резистентності до багатьох доступних антибіотиків.

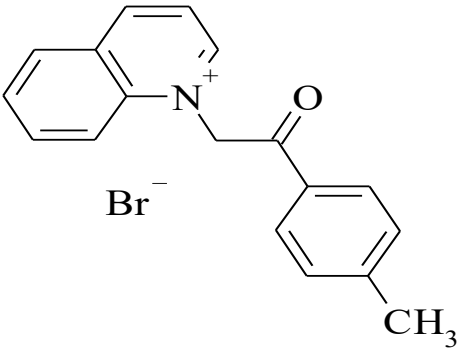
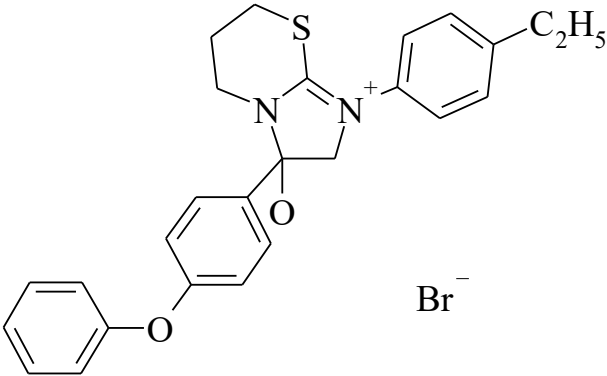
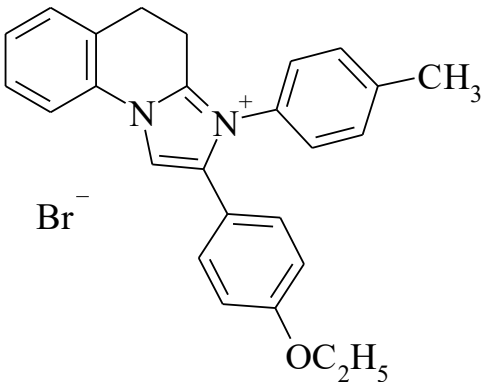
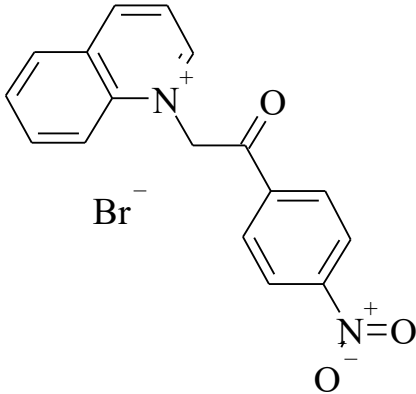
Для дослідження антибактеріальної активності відібрано 4 нові хімічні сполуки, які одержані в результаті органічного синтезу та належать до різних типів імідазолів: 1-(2-охо-2-(p-tolyl)ethyl)quinolin-1-ium bromide, 1-(4-ethylphenyl)-3-hydroxy-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-1-ium bromide, 2-(4-ethoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-

dihydroimidazo[1,2-a]quinolin-3-ium bromide та 1-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)quinolin-1-ium bromide.

Щоб дослідити чутливість мікроорганізмів до речовин ми використовували саме 2% розчини.

Похідні імідазолу та хінолінію були надані для дослідження професором кафедри хімії Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя д. фарм. н. Демченком А. М. Конкретні хімічні формули цих сполук наведені в таблиці 2.2. Досліджені похідні імідазолу є твердими, кристалічними сполуками білого або жовтуватого кольору, без запаху. Температури плавлення досліджуваних сполук знаходяться в діапазоні 110-187° С. Вони майже не розчиняються у воді, але добре розчиняються у 96% етанолі. Низьку розчинність у воді зумовлює відсутність іоногенних функціональних груп у їх структурі. Проте завдяки наявності полярних фрагментів молекул вони добре розчиняються у неполярних розчинниках, що свідчить про високу ліпофільність цих з'єднань. Імідазольне ядро, яке має амфотерні властивості, очікувано підвищує біодоступність досліджуваних сполук, що поряд із ліпофільністю сприяє їхній високій проникності через клітинну оболонку. Середня хімічна стійкість цих речовин дозволяє застосовувати їх у кислому або лужному середовищах та поряд із іншими препаратами чи допоміжними речовинами. Враховуючи особливості їх будови, пріоритетне використання на даний момент – зовнішнє застосування у вигляді мазей, що містять неполярні інертні компоненти (вазелін, ланолін тощо).

## Хімічні структури четвертинних солей імідазолу та хінолінію

| Позначення | Формула                                                                              | Назва                                                                                                          |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III        |    | 1-(2-oxo-2-(p-tolylethyl)quinolin-1-ium bromide                                                                |
| IV         |   | 1-(4-ethylphenyl)-3-hydroxy-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-1-ium bromide |
| V          |  | 2-(4-ethoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]quinolin-3-ium bromide                                 |
| VI         |  | 1-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)quinolin-1-ium bromide                                                         |

## **2.2. Методи досліджень**

### **2.2.1. Умови культивування та елективні середовища.**

Культивування мікроорганізмів проводили в 2 середовищах: середовище Мюллера-Хінтона та буферизований глюкозний бульйон.

Агар Мюллера-Хінтона універсальний агар, який використовують для *in vitro* тестування чутливості до антибіотиків. У своєму складі має: м'ясний настій, кислотний гідролізат казеїну, агар та крохмаль, має слабколужний рН, близько 7,4. Зовнішній вигляд без додавання крові має світло бурштиновий колір, прозорий.

Глюкозний бульйон, також універсальне середовище використовується для вирощування великої різноманітності мікроорганізмів, в тому числі вимогливих видів, як менінгококи і пневмококи. У своєму складі має м'ясний екстракт, глюкозу, тріптозу, натрій хлорид, рН - 7,2. Має світло-жовтий колір, прозорий.

### **2.2.2. Вивчення морфології бактерій.**

Для вивчення морфології та тинкторіальних властивостей бактерій, ми обрали складний метод фарбування за Грамом. Метод Грама є найбільш універсальним, має важливе диференційно-діагностичне значення – допомагає визначати таксономічне положення бактерій.

Після висушування мазків та фіксації в полум'ї, приступили до фарбування

Етапи фарбування за Грамом:

1. На фіксований мазок поклали фільтрувальний папір просочений карболовим розчином генціанвіолету та додали 3-4 краплі води для зволоження паперу, експозиція 1 хвилина;
2. Зняли папір пінцетом, змили фарбу і наносимо розчин Люголю на 1 хв. до почорніння мазка;
3. Змили розчин Люголя, далі мазок промили 96% етиловим спиртом;
4. Промили водою ретельно;
5. На скельця поклали фільтрувальний папір заздалегідь просочений розчином фуксину, експозиція також, 1 хв.;
6. Зняли папір пінцетом та ретельно промили мазок водою та висушили.

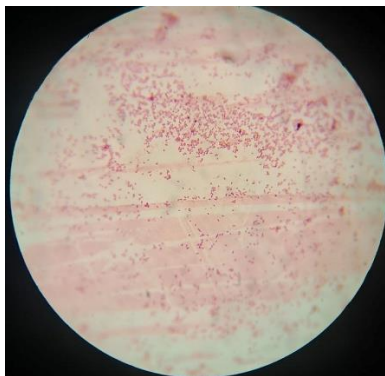


Рис 2.4 *Klebsiella pneumoniae*  
пофарбована за Грамом

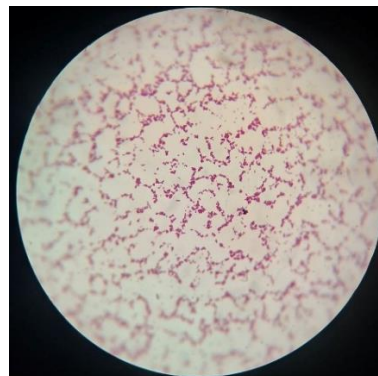


Рис 2.5. *Staphylococcus aureus*  
пофарбвана за Грамом

### **2.2.3. Антибактеріальні властивості четвертинних солей імідазолу та хінолінію**

В нашій роботі для точності результатів ми обрали лункові дифузію, оскільки просочування паперового диска речовинами могло давати недостовірні результати в ході роботи.

Визначення біоцидної активності досліджуваних сполук провели за допомогою лункової дифузії в щільному поживному середовищі. Для цього в агарі Мюллер-Хінтона спеціальним скляним пробійником створили 5 лунок діаметром 0,7 см. Далі рівномірно та суцільно наносили на поживне середовище бактеріальну суспензію за каламутністю 0.5 по МакФарланду. Після у кожному лунку, окрім центральної додавали досліджувані речовини об'ємом 50мкл, а в центральну лунку – спирт, в якості контролю. Інкубували в термостаті при температурі 37° С 24 години. Через добу вимірювали зони пригнічення росту мікроорганізмів.

Контроль оптичної густини при приготуванні мікробної суспензії досліджуваного мікроорганізму здійснювався денситометрично за допомогою денситометра DEN-1 Biosan.



Рис. 2.6. Денсинтометр DEN-1.

#### **2.2.4. Визначення мінімально інгібуючої концентрації похідних імідазолів та хінолінію в рідкому середовищі**

Після вивчення біоцидної активності речовин на грам-позитивних та грам-негативних бактеріях, ми обрали по одній речовині для двох культур, щоб визначати МІК методом двократних розведень в бульйоні. Для того щоб уникнути хибних результатів, ми ознайомили із наказом МОЗ №167 2007 року, і згідно наказу ми обрали макрометод визначення МІК [ 62].

Послідовність наших дій виглядав таким чином:

1. Глюкозний поживний бульйон об'ємом 0,5 мл розливали по пробіркам;
2. У першу пробірку додали 1 мл досліджуваної речовини;
3. Ретельно перемішували стерильною піпеткою вміст 1ої пробірки та відібрали 1 мл з цієї ж пробірки у 2у пробірку;
4. Процедуру повторювали поки не був приготовлений весь необхідний ряд розведень

Для інокуляції ми використали 1 штам *Klebsiella pneumoniae* та 1 штам *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213 ), еквівалентних за стандартом МакФарланда. Для цього ми відбирали петлею 3-5 однотипних, чітко ізольованих колоній, що вирости на щільному поживному середовищі після 16-24 годин та перенесли у пробірку зі стерильним 0,9% фізіологічним розчином, ретельно розмішували культуру щоб рівномірно розподілились у фізіологічному розчині, доводячи

густину інокулюма точно до 0,5 за стандартом МакФарланда. а далі пробірку вставили у денсинтометр.

Перед нами стояла задача досягти кінцевої концентрації мікроорганізмів  $5 \times 10^5$  КУО/мл в кожній пробірці. З цією метою ми розвели мікробні суспензії в 100 разів, та отримали бажану концентрацію. Наостанок ми додали по 0,5 мл культури у кожні пробірки з розведеними речовинами. Бактеріальну суспензію слід використати протягом 15 хвилин з моменту його приготування.

Також поставлені контрольні варіанти дослідів: контроль позитивний - це культура бактерій в бульйоні та контроль із етиловим спиртом, оскільки речовини розчинені в етиловому спирті.

Отже, після розробки усього експерименту усі пробірки помістили в термостат на 24 години при температурі 37° C

На наступний день ми відібрали з кожної пробірки 0,1 мл розчину та посіяли у чашки Петрі. Також інкубувались 24 години, а вже на 3й день відбувався підрахунок колоній.

Для мінімізації похибок та підвищення достовірності результатів, досліди проводили в однакових умовах та в трьох повторностях.

#### **2.2.5. Статистична обробка експериментальних даних.**

Під час вивчення біоцидних властивостей четвертинних солей імідазолу та хінолінію та методом лункової дифузії, зони пригнічення росту вимірювали за допомогою спеціальної мікробіологічної лінійки (рис 2.6), отримані дані вносили у таблицю.

Підготовку даних здійснювали за використання програмного забезпечення Microsoft Excel. Статистичний аналіз даних виконували за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics: здійснювали аналізи описової статистики, тести на нормальність розподілу даних та непараметричний критерій оцінки величини відмінностей між досліджуваними групами – Т-критерій Вілкоксона.

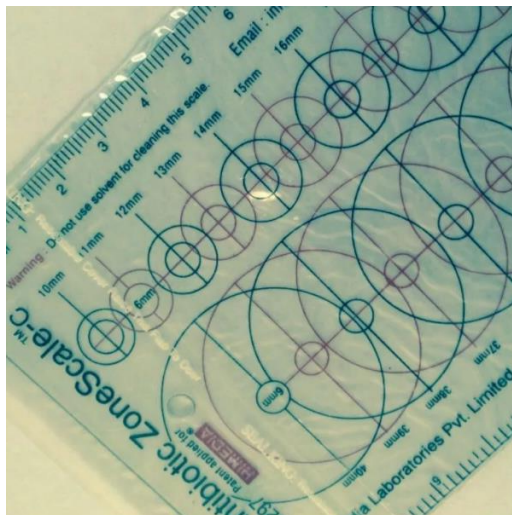


Рис. 2.6. Лінійка-шаблон для виміру зон затримки росту мікроорганізмів

### **Висновки до другого розділу**

Перед виконанням дослідів, ми були ознайомлені правилами роботи в бактеріологічних лабораторіях, а також із СОПами бактеріологічної лабораторії ЧМЛ №3.

В ході виконання практичної частини, ми покращили свої знання у сфері медичної мікробіології, ознайомились із протоколами EUCAST та новими приладами для різноманітних досліджень.

Під час математичного аналізу даних, ми оволоділи сучасними методами обчислення даних, а саме статистичним методам в програмі IBM SPSS Statistics, що істотно полегшила нам роботу. Статистичні методи аналізу суттєво покращують якість роботи, оскільки забезпечують об'єктивність, повторюваність і надійність висновків.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Чутливість *Klebsiella pneumoniae* щодо подіхних імідазолів та імідазохінолінію

При дослідженні антимікробної дії похідних імідазолів та хінолінію щодо *Klebsiella pneumoniae* було встановлено, що найбільшу токсичну дію проявила речовина V, медіана зони пригнічення становила 21 мм ( $p < 0.05$ ) рис.3.2. Зона пригнічення під дією речовини III була 18 мм, IV – 17 мм, а для речовини VI медіана зони пригнічення росту становила – 9 мм.

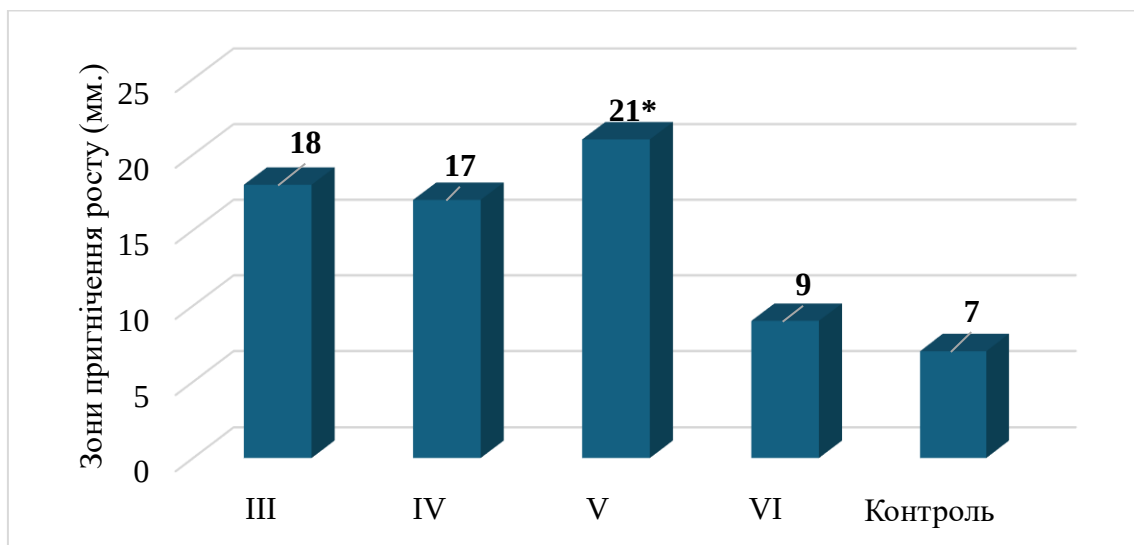


Рис. 3.1. Чутливість *Klebsiella pneumoniae* до різних похідних імідазолу та хінолінію у порівнянні з контролем.

\* - значуща різниця між групами за результатами Т-критерія Вілкоксона

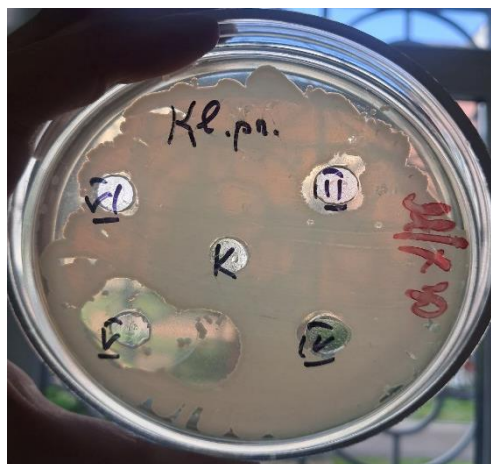


Рис 3.2. Утворення зон інгібування росту *Klebsiella pneumoniae* за дії досліджуваних речовин

### 3.1.1. Визначення МІК речовини V проти *Klebsiella pneumoniae*

Відштовхуючись від результатів біоцидної дії речовин, ми визначили МІК речовини V щодо *Klebsiella pneumoniae*, так як саме речовина V виявила найбільшу дію.

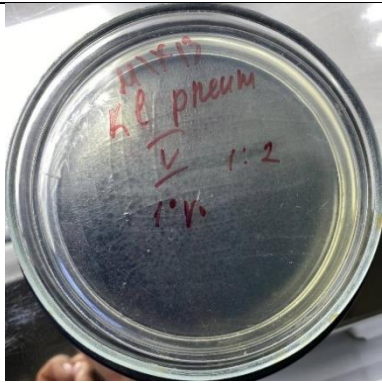
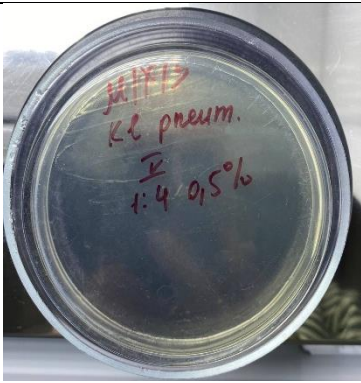
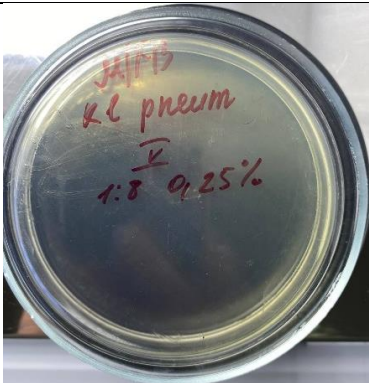
Так, методом серійних розведень визначили, що МІК для сполуки V становить 0,5%, оскільки в більших розведеннях проростали поодинокі колонії (табл.3.1).

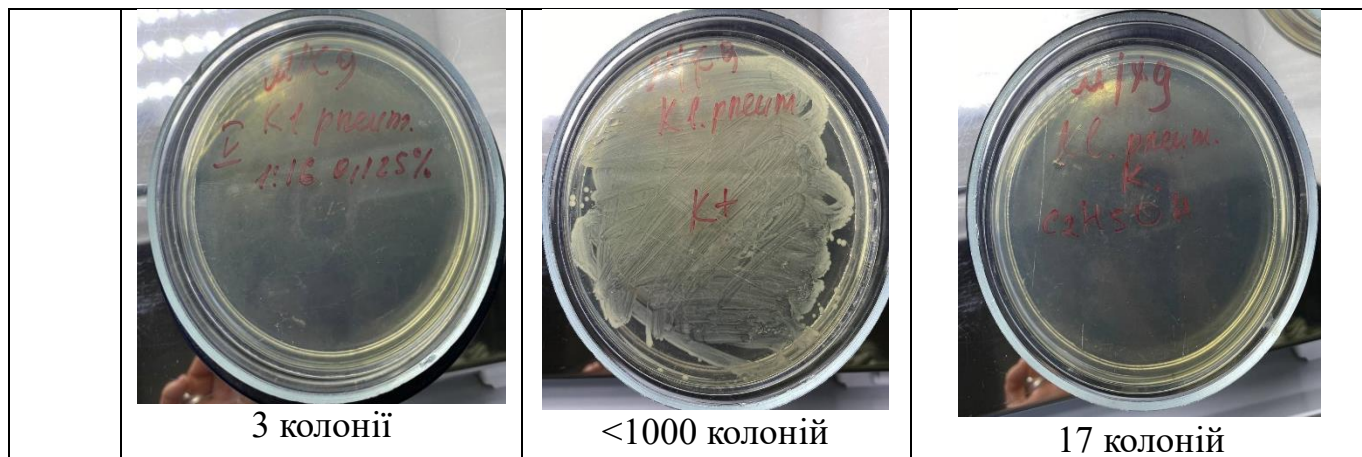
За результатами статистичного аналізу різниця між ростом колоній *Klebsiella pneumoniae* під дією речовини V та ростом колоній в контрольних варіантах являється значущою ( $p=0,038$ ).

Контрольні варіанти після інкубації в рідкому середовищі візуально були каламутними, особливо позитивний контроль, контроль з етиловим спиртом був прозоріше. Такий самий результат контрольні варіанти показали після пересівання на щільне середовище: позитивний контроль утворив суцільний газон, а варіант з етиловим спиртом декілька мало помітних колоній.

Таблиця 3.1.

Кількість колоній *Klebsiella pneumoniae* після двократних серійних розведень та в контрольних варіантах

| Розведення | 1:2                                                                                              | 1:4                                                                                               | 1:8                                                                                                |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <br>0 колоній | <br>0 колоній | <br>1 колонія |
| Розведення | 1:16                                                                                             | Позитивний контроль                                                                               | Контроль з етиловим спиртом                                                                        |



### 3.2. Чутливість *Staphylococcus aureus* щодо подіхних імідазолів та імідазохінолінію

Похідні імідазолу та хінолінію показали яскравий ефект інгібування росту *Staphylococcus aureus* (рис.3.3, 3.4).. Отже, за дії речовини III зона пригнічення росту становила 29 мм, IV – 40 мм, V – 36 мм, VI – 35 мм. Показники медіан зон пригнічення росту під речовин IV та V є статистично значущими ( $p < 0.05$ )

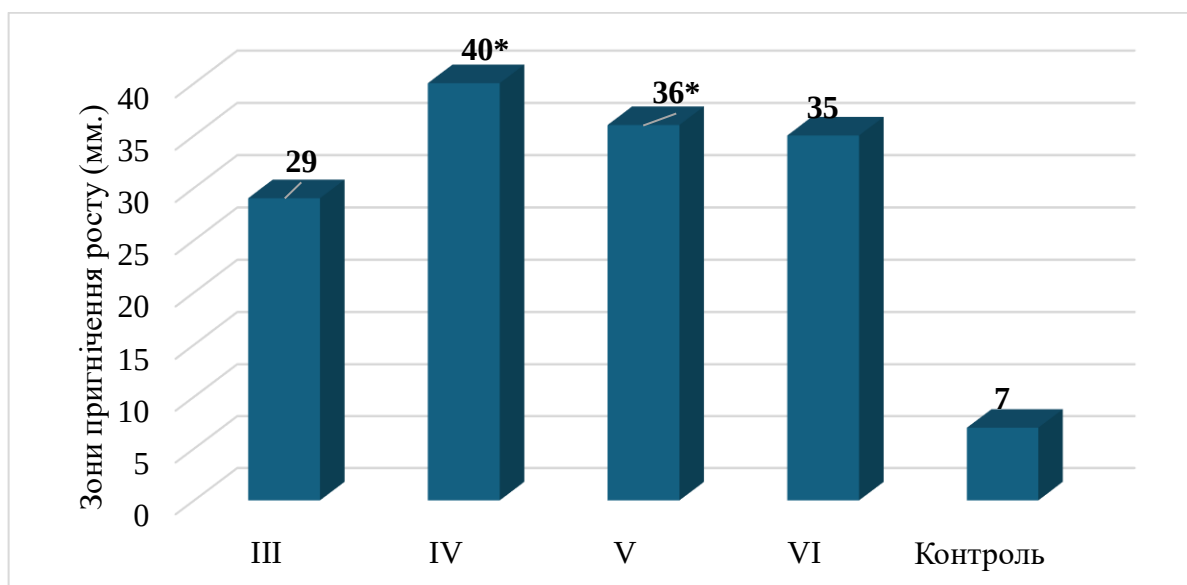


Рис. 3.3. Чутливість *Staphylococcus aureus* до різних похідних імідазолу та хінолінію у порівнянні з контролем.



Рис 3.4. Утворення зон інгібування росту *Staphylococcus aureus* за дії досліджуваних речовин

### 3.2.1. Визначення МІК речовини IV проти *Staphylococcus aureus*

Оскільки найбільший діаметр зони пригнічення росту було під дією речовини IV (40мм), то ми вирішили визначити МІК саме IV речовини.

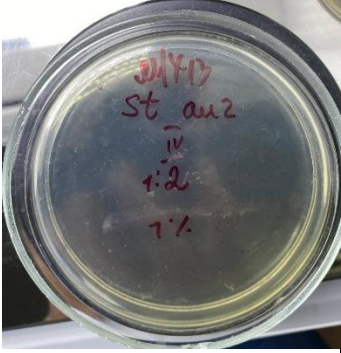
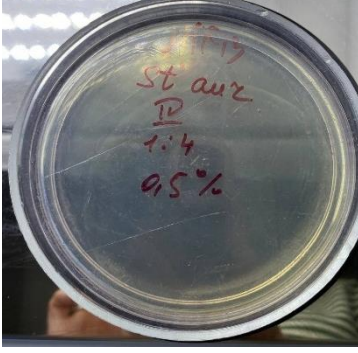
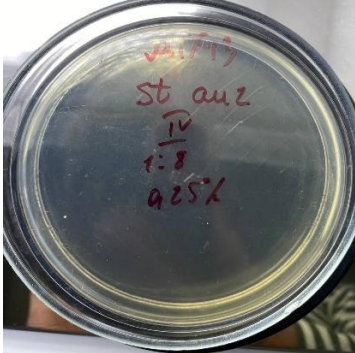
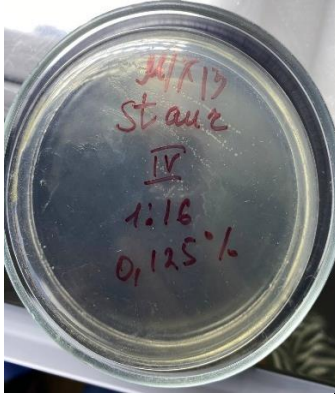
Методом серійних розведень було визначено, що МІК для сполуки IV становить 0,5%, в більших розведеннях проростали малі колонії *Staphylococcus aureus*.

Аналіз різниці росту колоній *Staphylococcus aureus* під дією речовини IV та росту колоній в контрольних варіантах статистично виявилось значущою ( $p=0,026$ ).

Візуальний ріст колоній *Staphylococcus aureus* наведений в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Кількість колоній *Staphylococcus aureus* після двократних серійних розведень та в контрольних варіантах

| Розведення | 1:2                                                                                              | 1:4                                                                                                  | 1:8                                                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <br>0 колоній   | <br>0 колоній      | <br>5 колоній    |
| Розведення | 1:16                                                                                             | Позитивний контроль                                                                                  | Контроль з етиловим спиртом                                                                         |
|            | <br>70 колоній | <br><1000 колоній | <br>114 колоній |

### 3.3. Чутливість *Pseudomonas aeruginosa* щодо подіхних імідазолів та імідазохінолінію

Під час дослідження антимікробної дії похідних імідазолів та хінолінію до *Pseudomonas aeruginosa*, виявили, що найбільшу біоцидну активність продемонструвала речовина III – діаметр зони пригнічення дорівнювала 18 мм., інші сполуки показали меншу антимікробну активність, а саме речовина IV – 15мм, V – 9мм., VI – 9мм (рис.3.5, 3.6).

При порівняльному аналізі контрольних варіантів з експериментальними не було виявлено статистично значущої різниці ( $p > 0.05$ )

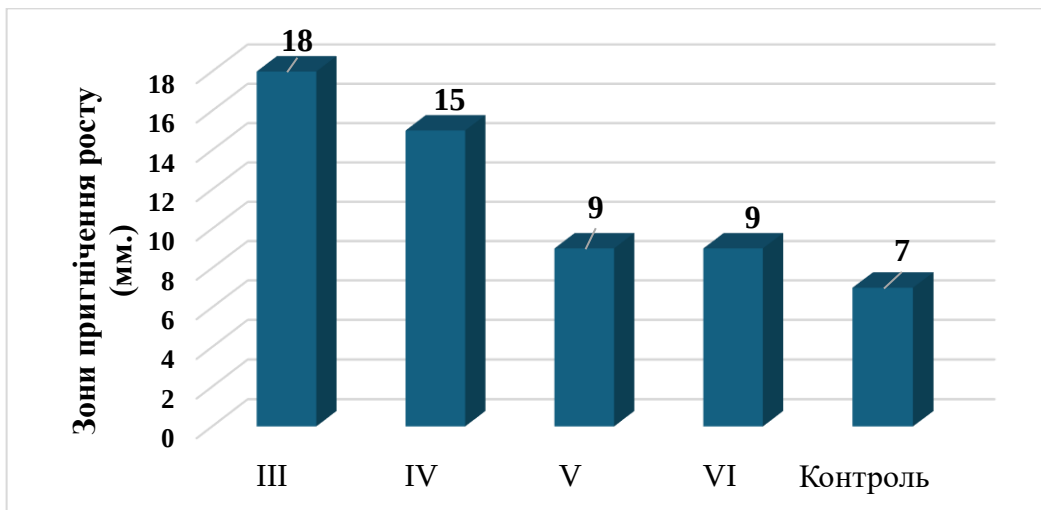


Рис. 3.5. Чутливість *Pseudomonas aeruginosa* до різних похідних імідазолу та хінолінію у порівнянні з контролем.



Рис. 3.6. Утворення зон інгібування росту *Pseudomonas aeruginosa* за дії речовин

### Висновки до третього розділу

Найбільшу чутливість щодо похідних імідазолів та хінолінів виявили бактерії штаму *Staphylococcus aureus*, гіпотетично це можна пояснити простою будовою грам-позитивних бактерій і через це легкість проникнення сполук у клітину.

Слід, звернути увагу на чутливість бактерій клінічного штаму *Klebsiella pneumoniae*, особливо до 2-(4-ethoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]quinolin-3-ium bromide, оскільки досліджуваний мікроорганізм проявляє резистентність до більшості дієвих АМП.

Псевдомонади проявили найменшу чутливість до дії похідних імідазолів та хінолінію; найбільшу антибактеріальну активність щодо *Pseudomonas aeruginosa* продемонструвала сполука III.

Отже, похідні імідазолу та хінолінію вважаються однією з найперспективніших груп гетероциклічних сполук, що застосовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Величезні можливості хімічної модифікації імідазольного та хінолінового кільця створюють сильні підстави для розробки нових потенційних антимікробних засобів.

## ВИСНОВКИ

1. Нами з'ясовано, що резистентність бактерій до антимікробних препаратів інтенсивно наростає. З початком війни в Україні полірезистентні патогени зростають швидко по всьому світу і становлять одну з головних загроз для систем охорони здоров'я через підвищену летальність та захворюваність

2. Встановлено чутливість бактерій штамів умовно-патогенних бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 46619 та *Klebsiella pneumoniae* до дії похідних імідазолу та хінолінію. Найбільш чутливими виявилися бактерії штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, діаметр зони пригнічення росту бактерій становили 40 мм.

3. Вперше визначили мінімальну інгібуючу концентрацію 1-(4-ethylphenyl)-3-hydroxy-3-(4-phenoxyphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-1-ium bromide щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, яка становить 0,5% та 2-(4-ethoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]quinolin-3-ium bromide щодо *Klebsiella pneumoniae*, яка також становить 0,5%

4. Похідні імідазолу та хіноліну мають потенціал для подальших досліджень та розробки антибактеріальних засобів

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ljungquist O., Nazarchuk O., Kahlmeter G., Andrews V., Koithan T., Wasserstrom L., Riesbeck K. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022.
2. Schultze, T., Hogardt, M., Velázquez, E. S., Hack, D., Besier, S., Wichelhaus, T. A., & Reinheimer, C. (2023). Molecular surveillance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Ukrainian patients, Germany, March to June 2022. *Eurosurveillance*
3. Granata, G., Petersen, E., Capone, A., Donati, D., Andriolo, B., Gross, M., & Petrosillo, N. (2024). The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*.
4. Cai JL, Lu YH, Gan LL, Zhang YY, Zhou CH. Recent advance in the research of piperazinecontaining compounds as antimicrobial agents. *Chin J Antibiot* 2009;34:454–462 (in Chinese).
5. Kovalenko A.A., Divaeva L.N., Zubenko A.A., Morkovnik" A.S., Drobin Y.G., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Dorofeenko A.I. Synthesis of New 1-Alkyl-, 1-Benzyl-, and 1-Aryloxyethyl-Substituted 4,5-Dichloroimidazoles and Their Antimicrobial, Protistocidal, and Fungistatic Properties. *Russ J Bioorg Chem*. 2016. V.42, №.5, P. 551-559.
6. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Пошук нових антимікробних засобів як один з основних шляхів подолання зростаючого рівня антибіотикорезистентності. Materials of the X International scientific and practical conference «Modern european science». V. 11. Medicine. Sheffield, England: Science and education LTD, 2014. P. 35-37
7. Курмакова, І. М., Бондар, О. С., & Демченко, Н. Р. (2015). Квантово-хімічні показники як критерій ефективності четвертинних солей з антимікробними властивостями за інгібування біокорозії сталі.
8. Фролова А.В. Комплексный подход к преодолению антибиотикорезистентности. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 2(100). С. 18631-233

9. Sahu M.C., Padhy R.N. In vitro antibacterial potency of *Butea monosperma* Lam. against 12 clinically isolated multidrug resistant bacteria. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2013. V.3(3). P. 217-226.
10. Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010. №1-2(23). С. 4-10.
11. Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest*. 2001. V.119. P. 397-404
12. Wang XL, Wan K, Zhou CH. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur J Med Chem* 2010;45:4631– 4639
13. Peng XM, Cai GX, Zhou CH. Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents. *Curr Top Med Chem* 2013;13:(in press).
14. Zhang SL, Chang JJ, Damu GLV, Fang B, Zhou XD, Geng RX, Zhou CH. Novel berberine triazoles: Synthesis, antimicrobial evaluation and competitive interactions with metal ions to human serum albumin. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:1008–1012.
15. Khabnadideh S, Rezaei Z, Khalafi NA, Motazedian MH, Eskandari M. Synthesis of metronidazole derivatives as anti-giardiasis agents. *DARU J Pharm Sci* 2007;15:17–20.
16. Wang XL, Wang XL, Geng RX, Zhou CH. Advance in research of antimicrobial drugs with sulfamide group. *Chin J New Drug* 2010;19:30–39 (in Chinese).
17. Zhou CH, Luo Y. Bistriazolone, bistradienol compounds with antimicrobial activity, and salts, synthesis method and uses thereof. *CN Patent* 2010;CN101817792 (A).
18. Damu GLV, Wang QP, Zhang HZ, Zhang YY, Lv JS, Zhou CH. A series of naphthalimide azoles: Design, synthesis and bioactive evaluation as potential antimicrobial agents. *Sci China Chem* 2013. DOI: 10.1007/s11426-013-4873-1.
19. Khabnadideh S, Rezaei Z, Ghasemi Y, Montazeri-Najafabady N. Antibacterial activity of some new azole compounds. *Anti Infect Agents* 2012;10:26–33.
20. Свіжак, В. К. (2017). Антимікробна активність та перспективи використання в медицині нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

21. Uren, H.; Aliieva, N.; Matolinets, N.; Hemsley, C.; Holcomb, J. B.; Samchuk, O.; Herych, H. (2025). Cumulative antibiogram results of over 6800 diagnostic isolates from the First Lviv Territorial Medical Union, Ukraine. *The Lancet Infectious Diseases*, 25(4), e200-e201.
22. Coates A.R., Halls G., Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol*. 2011. V.163. P. 184–194.
23. Powers J.H. Antimicrobial drug development - the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect*. 2004. V.10. P. 23-31.
24. KLEBSIELLA PNEUMONIAE – ПРОВІДНИЙ ЗБУДНИК РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ / Харківський національний медичний університет. — 2023.
25. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби. *Мед. форум*. 2014. 2 (2). С. 146-151.
26. Ghasemi B., Sanjarani G., Sanjarani Z., Majidiani H. Evaluation of anti-bacterial effects of some novel thiazole and imidazole derivatives against some pathogenic bacteria. *IJM*. 2015. V.7(5). P. 281- 286.
27. Yang F., Nickols N.G., Li B.C., Marinov G.K., Said J.W., Dervan P.B. Antitumor activity of a pyrrole-imidazole polyamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. V.29, №110(5). P. 1863-1868.
28. Davin-Regli A., Pages J-M. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev sci tech Off int Epiz*. 2012. V.31. P. 89-104.
29. Boiani M., González M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini Rev. Med. Chem*. 2005. V.5. P. 409-424.
30. De Luca L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities. *Curr. Med. Chem*. 2006. V.13, P. 1-23.
31. Abdel-Wahab B.F., Awad G.E., Badria F.A. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, antihemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem*. 2011. V. 46(5). P. 1505-1511.
32. Maddila S., Palakondur L., Chunduri V. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*. 2010. №2(4). P. 393-402.

33. Savjani G., Gajjar A. Pharmaceutical Importance and Synthetic Strategies for Imidazolidine-2-thione and imidazole-2-thione derivatives. *Pakistan J. of Biological Sciences*. 2011. V.14(24). P. 1076-1089.
34. Zhang L., Peng X.-M., Damu G.L.V., Geng R.-X., Zhou C.-H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Med. Res. Rev.* 2014. V.34(2). P. 340-437.
35. Kovalenko A.A., Divaeva L.N., Zubenko A.A., Morkovnik" A.S., Drobin Y.G., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Dorofeenko A.I. Synthesis of New 1-Alkyl-, 1-Benzyl, and 1-Aryloxyethyl-Substituted 4,5-Dichloroimidazoles and Their Antimicrobial, Protistocidal, and Fungistatic Properties. *Russ J Bioorg Chem*. 2016. V.42, №.5, P. 551-559.
36. Abdel-Wahab B.F., Awad G.E., Badria F.A. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, antihemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem*. 2011. V. 46(5). P. 1505-1511.
37. Lamberth C., Dumeunier R., Trah S., Wendeborn S., Godwin J., Schneiter P., Corran A. Synthesis and fungicidal activity of tubulin polymerisation promoters. Part 3: Imidazoles. *Bioorg Med Chem*. 2013. V.21. P. 127–134.
38. Jone E.B. Antimicrobial agents: Antifungal agents, in "Goodman and Gilman's", *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th ed., Laurence L.B., John S.L., Keith L.P., Eds., McGraw-Hill Inc. Health Professions Division: New York, Chapter 50, 2006.
39. Salimon J., Salih N. New Schiff bases derivatives containing anthracene and 1,3,4-thidiazole moieties: Synthesis and fungicidal activity. *Int J PharmTech Res*. 2010. V.2. P. 205-208.
40. Powers J.H. Antimicrobial drug development - the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect*. 2004. V.10. P. 23-31.
41. Свіжак, В. К. (2017). Антимікробна активність та перспективи використання в медицині нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів.
42. Alvarado S., Roberts B.F., Wright A.E., Chakrabarti D. The bis(indolyl)imidazole alkaloid nortopsentin a exhibits antiplasmodial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. V.57(5).P. 2362-2364.

43. Chornous V.A., Grozav A.N., Todoriko L.D., Vovk M.V. Synthesis and biological activity of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde thiosemicarbazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014. V.47, №10. P. 524–526.
44. Ling L.L., Schneider T., Peoples A.J., Spoering A.L., Engels I., Conlon B.P., Mueller A., Schäberle T.F., Hughes D.E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V.A., Cohen D.R., Felix C.R., Fetterman K.A., Millett W.P., Nitti A.G., Zullo A.M., Chen C., Lewis K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015. V.517(7535). P. 455-459.
45. Davin-Regli A., Pages J-M. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev sci tech Off int Epiz*. 2012. V.31. P. 89-104.
46. Leibovici L., Paul M., Garner P., Sinclair D.J., Afshari A., Pace N.L. Addressing resistance to antibiotics in systematic reviews of antibiotic interventions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. V.71, №9. P. 2367-2369.
47. Tommasi R., Brown D.G., Walkup G.K. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2015. V.14. P. 529-542.
48. Pallett SJC, Trompeter A, Basarab M, Moore LSP, Boyd SE. Multidrug-resistant infections in war victims in Ukraine. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: e270–71.
49. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2013. V.34(1). P. 1-14.
50. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*. 2009. V.117(6). P. A244-250.
51. Infectious Diseases Society of America. The 10 × '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010. V.50. P. 1081-1083.
52. Qu X.Y., Hu T.T., Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections . *Brag. J. Infect. Dis*. 2015. V,19(2). P.156-162.

53. Ling L.L., Schneider T., Peoples A.J., Spoering A.L., Engels I., Conlon B.P., Mueller A., Schäberle T.F., Hughes D.E., Epstein S., Jones M., Lazarides L., Steadman V.A., Cohen D.R., Felix C.R., Fetterman K.A., Millett W.P., Nitti A.G., Zullo A.M., Chen C., Lewis K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015. V.517(7535). P. 455-459.
54. Гаморак Галина. "Антибіотикорезистентність бактерій: вивчення причин формування та можливі шляхи їх подолання." *Věda a perspektivy* 8 (27) (2023).- 236 – 246 с.
55. Попов, М. М., О. Г. Перетятко, and Ю. А. Ягнюк. "Антибіотикорезистентність бактерій: причини, механізми розвитку, наслідки." *Південноукраїнський медичний науковий журнал* 20 (2018): 55-58.
56. Тодосійчук Т.С., Іздебська Т.І., Громико О.М., Федоренко В.О. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків. *Біологічні Студії / Studia Biologica*. 2011. Т. 5, №1. С. 159-172.
57. Толстанов О.К. Пріоритетні завдання педіатричної освіти та науки в контексті реформування галузі охорони здоров'я. *Новости медицины и фармации*. 2013. №16. С. 20-22.
58. Hamad B. The antibiotics market. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. V.9. P. 675–676.
59. Антибіотикорезистентність. Сучасний погляд на проблему та шляхи подолання: збірник тез міжкафедральної науково-практичної конференції / за заг. ред. В. В. Мінухіна, Т. В. Звягінцевої. Х.: ХНМУ, 2014. 16 с.
60. Morrill H.J., Caffrey A.R., Jump R.L., Dosa D., LaPlante K.L. Antimicrobial Stewardship in Long-Term Care Facilities: A Call to Action. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016. V.17(2). P. 183.e1–183.e16.
61. Fick J., Soderstrom H., Lindberg R.H., Phan C., Tysklind M., Larsson D.G.J. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem*. 2009. V.28. P.2522-2527.
62. Наказ № 167 від 05.04.2007 Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів"

# ДОДАТКИ

## Додаток А


**ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я**  
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**  
 Ін. Форма СБД - 7.4-01-06


  
 Референт-лабораторія діагностичних  
 туберкульозу, бактеріальних, паразитарних та  
 особливо небезпечних патогенів.  
 Сектор бактеріологічних досліджень  
 64371, м. Київ, Подільський район,  
 вулиця Прогнозна, будинок 41  
 Е-мэй: info@hpa.gov.ua  
 тел./факс: (044) 334-35-43, код ЄДРПОУ 68324109

Версія: 06

**РЕЗУЛЬТАТ №1166-1170**  
 від «04» жовтня 2024 р.  
 підтвердження/ідентифікації штамі/культур  
 мікроорганізмів

Замовник/Заклад, що  
 направив культури  
 мікроорганізмів: КНП «Чернівецька міська лікарня №3» Чернівецької міської ради

Об'єкт дослідження: Штами /культури мікроорганізмів

Мета дослідження: Підтвердження та подальше вивчення

Дата отримання  
 штамі/культур: 02.10.2024р.

Прямітки щодо матеріалу: Матеріал задовільної якості

| Регістраційний номер | Назва штаму/ культури            | Ідентифікаційний номер | Ідентифікація пацієнта/ зразка | Звідки виділений штамі | Результат дослідження                                      | Висновок     |
|----------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|--------------|
| 1166                 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> MBL | 5213771471             | 2452152162                     | Виділення з рани       | <i>Klebsiella pneumoniae</i> MBL<br>Колонії<br>МПК 0,25/ч* | Підтверджено |
| 1167                 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> MBL | 5932401872             | 1932006790                     | Виділення з рани       | <i>Klebsiella pneumoniae</i> MBL<br>Колонії<br>МПК 0,25/ч* | Підтверджено |

Результат ідентифікації *Klebsiella pneumoniae*, яка має фермент метало-бета-лактамазу

**Liofilchem®**  
Zona artigianale, 64026, м. Розетто-дель-Абруцці (провінція Терано), Італія  
[www.liofilchem.com](http://www.liofilchem.com)

|                                                     |  |
|-----------------------------------------------------|--|
| <b>Сертифікат аналізу</b>                           |  |
| <b>ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>                               |  |
| Назва мікроорганізму: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |  |
| Номер лоту: 24059316                                |  |
| Номер за каталогом: ATCC® 27853                     |  |
| Чистота: чистий                                     |  |
| Відновлення: > 1000 КУО на пеллету                  |  |
| Пасажів з референсного: 3                           |  |
| Придатний до: 13.08.2025 року                       |  |
| Дата виробництва: 08.03.2024 року                   |  |
| <b>ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИДАННЯ:</b>                      |  |

| РЕЗУЛЬТАТИ ВИПРОБУВАННЯ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мікроскопічні особливості: ГРАМ-НЕГАТИВНІ ПАЛИЧКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| Середовище: SBAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                   |
| Два типи колоній: Великі, плоскі, від округлої до неправильної форми, сірі зі сріблястим блиском (98%); та дрібні та компактні                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                   |
| Метод: Фарбування за Грамом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                   |
| Ідентифікація: MALDI-TOF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Інші особливості/Проблеми: Результати Каталаза: позитивний<br>Типи, що складаються з двох колоній |
| Надійшла ідентифікація роду, ймовірність високої видової ідентифікації *                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Dario Vitaliano</i><br>Контроль якості                                                         |
| Даний сертифікат підтверджує, що вищезазначена продукція була протестована, та відповідає вищезазначеним характеристикам                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                   |
|  (*)<br>Емблема ATCC Licensed Derivative, логотип ATCC Licensed Derivative, та каталожна марка ATCC являють собою торгові марки, що належать ATCC. Компанія Liofilchem srl має ліцензію на використання цих торгових марок, та на продаж продукції, що походить від культур ATCC®. |                                                                                                   |

Liofilchem® - ref. 89033 - Сертифікат Контролю Якості - версія 0. Дата: 29 травня 2013 року



Характеристика музейного штаму *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

**Liofilchem®**  
Zona artigianale, 64026, м. Розетто-дель-Абруцці (провінція Терано), Італія  
[www.liofilchem.com](http://www.liofilchem.com)

|                                                    |  |
|----------------------------------------------------|--|
| <b>Сертифікат аналізу</b>                          |  |
| <b>ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>                              |  |
| Назва мікроорганізму: <i>Staphylococcus aureus</i> |  |
| Номер лоту: 24109414                               |  |
| Номер за каталогом: ATCC® 29213                    |  |
| Чистота: чистий                                    |  |
| Відновлення: > 1000 КУО на пеллету                 |  |
| Пасажів з референсного: 3                          |  |
| Придатний до: 02-10-2025 року                      |  |
| Дата виробництва: 02-05-2024 року                  |  |

| РЕЗУЛЬТАТИ ВИПРОБУВАННЯ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мікроскопічні особливості: від середніх до великих, опуклі, біло-жовті, кремово-непрозорі, бета-гемолітичні грам-позитивні коки                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |
| Ідентифікація: MALDI-TOF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Інші особливості/Проблеми: Результати                                                       |
| Надійшла ідентифікація роду, ймовірно, до дуже ймовірної ідентифікації виду *                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Контроль якості<br>даний документ був надісланий електронною поштою і є дійсним без підпису |
| Даний сертифікат підтверджує, що вищезазначена продукція була протестована, та відповідає вищезазначеним характеристикам                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                             |
|  (*)<br>Емблема ATCC Licensed Derivative, логотип ATCC Licensed Derivative, та каталожна марка ATCC являють собою торгові марки, що належать ATCC. Компанія Liofilchem srl має ліцензію на використання цих торгових марок, та на продаж продукції, що походить від культур ATCC®. |                                                                                             |



Характеристика музейного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 29213