

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СВІЖАК ВЕРОНІКА КОСТЯНТИНІВНА

УДК 615.28.011:547.783'781

ДИСЕРТАЦІЯ

**АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ НОВИХ
5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ**

03.00.07 – мікробіологія
22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

_____ В.К. Свіжак

Науковий керівник
Дейнека Святослав Євгенович
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2017

АНОТАЦІЯ

Свіжак В.К. Антимікробна активність та перспективи використання в медицині нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.07 – «Мікробіологія». – ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, 2017; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, 2017.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Глобальне поширення антибіотикорезистентності мікроорганізмів стало однією з найактуальніших проблем сучасної антибактеріальної терапії, є причиною глобальної кризи в галузі охорони здоров'я, а глобальний вплив стійкості до антибіотиків на клінічні, соціальні та економічні аспекти є безпрецедентним. Інтенсивно наростаюча антибіотикорезистентність мікроорганізмів диктує необхідність пошуку нових ефективних антимікробних препаратів, оскільки сьогодні загальноновизнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність антибіотикотерапії можна лише впровадивши в клініку нові антибіотики. Тому пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є надзвичайно актуальним і залишається одним із головних напрямів сучасної медицини. Одним із перспективних шляхів пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи, у т.ч. похідних імідазолу. Саме тому пошук структурно нових імідазолів з більш ефективними і менш токсичними властивостями та з низькою здатністю до формування мікробної резистентності є надзвичайно актуальним.

Мета - мікробіологічне обґрунтування створення високоефективних лікарських антимікробних препаратів шляхом дослідження *in vitro* та *in vivo* антибактеріальної та протигрибкової активності антимікробних сполук, одержаних у результаті цілеспрямованого органічного синтезу різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання: провести *in vitro* первинний мікробіологічний скринінг серед отриманих у результаті спрямованого органічного синтезу різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів і відібравши найперспективніших представників, поглиблено дослідити антимікробну активність стосовно розширеного кола як музейних, так і клінічних штамів мікроорганізмів; вивчити вплив різних фізико-хімічних чинників на антимікробну активність відібраних 5-карбофункціоналізованих імідазолів та провести *in vitro* дослідження швидкості формування в мікроорганізмів резистентності до них; на моделях експериментальних інфекцій визначити *in vivo* хіміотерапевтичну ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Об'єктом дослідження були музейні та клінічні штами умовно-патогенних мікроорганізмів, 5-карбофункціоналізовані похідні імідазолу, предметом дослідження – антимікробна активність *in vitro* 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу стосовно музейних і клінічних штамів умовно патогенних мікроорганізмів, хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів та антибіотикочутливість мікроорганізмів, виділених від хворих. Поставлені завдання вирішені шляхом використання мікробіологічного, біологічного та математико-статистичного методів дослідження.

Результати. На першому етапі досліджень проведено *in vitro* експрес-оцінку антимікробної активності 75 нових сполук хімічного синтезу, що належать до 6 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, стосовно референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Проведені на першому етапі дослідження підтвердили перспективність пошуку ефективних антимікробних засобів серед 5-карбофункціоналізованих імідазолів та дозволили обґрунтувати рекомендації для цілеспрямованого синтезу нових хімічних сполук з вираженими протимікробними властивостями.

Синтезовані в результаті цього 86 нових сполук були в подальшому досліджені на наявність та вираженість антимікробних властивостей. При цьому встановлено, що вони проявляють різну за силою протимікробну активність, у першу чергу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грампозитивних бактерій.

Таким чином, встановлена за експрес-оцінкою антимікробна активність 161 нової сполуки, що належить до 14 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, залежить від хімічної будови сполук, а також таксону мікроба. Результати дозволили відібрати їх найперспективніші типи і представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протигрибкових властивостей, які проведено з використанням 38 музейних та 39 клінічних штамів, що належать до різних таксономічних груп бактерій і грибів.

У ході цих досліджень встановлено, що найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій проявила сполука 3062. Найвищу фунгістатичну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів грибів проявила сполука 2548.

Надалі перед проведенням досліджень з клінічними штамми умовно-патогенних мікроорганізмів ми вважали за доцільне та необхідне здійснити аналіз видового складу основних збудників інфекцій, які виділяються практичними бактеріологічними лабораторіями міста Чернівці й області, та провести аналіз рівня чутливості до антибіотиків цих клінічних штамів мікроорганізмів.

При вивченні впливу різних концентрацій іонів водню на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу встановлено, що як слабкокисло (рН 6,0), так і слабколужне живильне середовище (рН 8,0) порівняно з контролем (рН 7,2) суттєво не впливають на антимікробну активність цих сполук, що дозволяє вважати їх засобами з високою протимікробною дією в слабкокислому та слабколужному середовищах.

Шляхом пасажування стафілококів з наростаючими концентраціями 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу вивчено швидкість формування стійких варіантів даних мікроорганізмів до цих сполук. Показано, що формування стійкості стафілококів до вивчених похідних імідазолу відбувається, у цілому,

повільно, але з різною швидкістю залежно від сполуки і таксону. Так, у випадку сполуки 3062 формування резистентності стафілококів відбувалось на рівні препарату порівняння декаметоксину, а саме МБСК упродовж 30 пасажів зростала в 8 разів. А у випадку сполук 2548 та 2287 формування резистентності *S. aureus* АТСС 25923 відбувалось відповідно вдвічі повільніше і вдвічі швидше препарату порівняння декаметоксину, а саме МБСК упродовж 30 пасажів зростали відповідно в 4 рази та 16 разів.

Хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу підтверджена на моделі експериментальної трихофітії та експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин, на яких сполуки 2548 та 3062 проявили антимікробні властивості на рівні препаратів порівняння - Мікогелю (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів) та Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів).

Ключові слова: 5-карбофункціоналізовані імідазоли, антимікробна активність, антибактеріальна дія, протигрибкові властивості, антибіотикорезистентність, антимікробні засоби, скринінг, експериментальна інфекція.

ANNOTATION

Svizhak V.K. Antimicrobial activity and prospects of use of new 5-carbofunctionalized imidazole derivatives in medicine. – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 03.00.07 – «Microbiology». – HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Ministry of Public Health of Ukraine, Chernivtsi, 2017; National Pirogov Memorial Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnitsa, 2017.

Substantiation of choice of the research issue. Global spread of antibiotic resistance of microorganisms has become one of the most topical issues of modern antibacterial therapy, a cause of a universal crisis in health care, and a worldwide antibiotic resistance effect on clinical, social and economic aspects is unprecedented.

Intensively increasing antibiotic resistance of microorganisms stipulates the necessity to search new effective antimicrobial medicines, since today the idea of introducing new antibiotics into clinical work with the purpose to improve the efficacy of antibiotic therapy cardinally is universally recognized. Therefore, the search of new antibiotics and modification of the existing ones with the aim of their improvement is extremely topical and remains one of the main directions in modern medicine. One of the perspective ways to search for new highly effective antimicrobial drugs is screening of substances with synthetic nature including those of imidazole derivatives. It is precisely this fact that explains the topicality of the search for structurally new imidazole derivatives with more effective and less toxic properties and low ability to form microbe resistance.

The objective of the study is the search of highly effective antimicrobial compounds by means of investigation *in vitro* and *in vivo* of antibacterial and antifungal activity of various types of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives obtained in the result of purposeful organic synthesis, which can be a basis for further generation of medical antimicrobial drugs.

To achieve the purpose the following *tasks* had to be solved: to carry out *in vitro* primary microbiological screening among various types of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives obtained in the result of purposeful organic synthesis, and having chosen the most perspective representatives to perform deep investigation of antimicrobial activity concerning an extended range of both museum and clinical strains of microorganisms; to study the effect of different physical-chemical factors on antimicrobial activity of the selected 5-carbofunctionalized imidazole derivatives and examine *in vitro* the rate of resistance formation of microorganisms to them; to determine *in vivo* chemotherapeutic effectiveness of the most perspective 5-carbofunctionalized imidazole derivatives on the patterns of experimental infections.

The object of the study was museum and clinical strains of opportunistic microorganisms, 5-carbofunctionalized imidazole derivatives; *the subject of the study* was antimicrobial activity *in vitro* of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives concerning the museum and clinical strains of opportunistic microorganisms,

chemotherapeutic effectiveness of the most perspective 5-carbofunctionalized imidazole derivatives and antibiotic sensitivity of microorganisms isolated from patients. Microbiological, biological and mathematic-statistical *methods* were applied in the study.

Results. At the first stage of the study *in vitro* express assessment of antimicrobial activity of 75 new chemically synthesized compounds was performed. They belong to 6 different types of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives concerning reference-strains of gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922).

The investigation carried out at the first stage of the study proved the reasonability to search effective antimicrobial means among 5-carbofunctionalized imidazole derivatives, and enabled to substantiate the recommendations for purposeful synthesis of new chemical compounds with pronounced antimicrobial properties. As a result, 86 new compounds were synthesized and further examined concerning the availability and expression of their antimicrobial properties. At the same time, they were found to demonstrate different antimicrobial activity, first of all concerning the yeast-like fungi *Candida* and gram-positive bacteria.

Therefore, determined by means of express-assessment antimicrobial activity of 161 new compounds belonging to 14 various types of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives depends on chemical structure of the compounds and microbe taxon. The results enabled to select their most prospective types and representatives for further d.comprehensive investigations of their antibacterial and antifungal properties, performed with the use of 38 museum and 39 clinical strains belonging to different taxonomic groups of bacteria and fungi.

The investigations performed have determined that the highest general antibacterial action concerning all the 14 examined museum strains of gram-positive bacteria was manifested by the compound 3062. The highest anti-candidal action concerning all the 6 examined museum strains was demonstrated by the compound 2548.

Before investigation of clinical strains of opportunistic microorganisms we

thought it would be reasonable and essential to analyze the species composition of the main infectious agents isolated by practical bacteriological laboratories of the town of Chernivtsi and its region, as well as to analyze the level of sensitivity to antibiotics of those clinical strains of microorganisms.

Investigation of the effect of different concentrations of hydrogen ions on antimicrobial activity of the examined 5-carbofunctionalized imidazole derivatives determined that weak-acid (pH 6,0) and weak-alkali media (pH 8,0) as compared to the control (pH 7,2) were not found to effect considerably antimicrobial activity of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives, which enabled to consider them as the agents with high antimicrobial action in weak-acid and weak-alkali media.

By means of staphylococci passaging with increasing concentrations of 5-carbofunctionalized imidazole derivatives the rate of formation of stable variants of these microorganisms to these compounds was studied. In general, staphylococci resistance to the examined imidazole derivatives is formed slowly, although with different rate depending on the compound and taxon. Thus, in case of the compound 3062 staphylococcal resistance was formed on the level of Decamethoxine, the drug of comparison, that is, MBsC during 30 passages increased 8 times as much. And in case of the compounds 2548 and 2287 resistance of *S. aureus* ATCC 25923 was formed twice as slow and twice as quick in comparison with the drug of comparison Decamethoxine, that is, MBsC during 30 passages increased 4 times and 16 times respectively.

Chemotherapeutic effectiveness of the most perspective 5-carbofunctionalized imidazole derivatives is proved on the pattern of experimental trichophytosis and experimental pattern of localized staphylococcal purulent infection of the soft tissues. In this case the compounds 2548 and 3062 demonstrated their antimicrobial properties on the level of two drugs of comparison – Mycogel (with acting substance myconazole, I generation of imidazole) and Lomexin (with acting substance fenticonazole, II generation of imidazole).

Key words: 5-carbofunctionalized imidazole derivatives, antimicrobial activity, antibacterial action, antifungal properties, antibiotic-resistance, antimicrobial agents,

screening, experimental infection.

Список публікацій здобувач, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. XIII, № 2 (48). С. 222-224. (Особистий внесок – брала участь в аналізі вітчизняної та зарубіжної наукової літератури та підготовці статті).
2. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 3 (53). С. 113-116. (Особистий внесок – брала участь в обробці лабораторних даних, аналізі отриманих результатів та підготовці статті).
3. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 143-150. (Особистий внесок – брала участь в обробці лабораторних даних, аналізі отриманих результатів та підготовці статті).
4. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Скринінг антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI, № 1 (59). С. 135-139. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).
5. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 126-131. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).
6. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Експрес-оцінка антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх

похідних. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 4. С. 509-516. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

7. Свіжак В.К. Порівняльна антимікробна ефективність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 3 (83). С. 68-74. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, експериментальних дослідженнях, обробці експериментальних даних та підготовці статті).

8. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Azarov O.I., Svizhak V.J. Antimicrobial properties of new derivatives of imidazole. *Мікробіол. журн.* 2017. Т. 79, № 5. С. 46-56. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

9. Świżak V., Dejneka Ś., Chornous V., Świżak V., Azarov A. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe 5-funkcjonalizowanych pochodnych imidazolu. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia*. 2017. V. 69. P. 143 – 161. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

10. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Svizhak V.J. Antimicrobial action of 1-aryl-4-chloro-5-difluoro(trifluoro) methyl-1H-imidazoles. *The Unity of Science*. 2017. October. P. 70-73. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

11. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби. *Мед. форум*. 2014. 2 (2). С. 146-151. (Особистий внесок – брала участь в аналізі вітчизняної та зарубіжної наукової літератури та підготовці статті).

12. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Сучасні альтернативні напрямки пошуку нових антимікробних засобів. *Materialy X Miedzynarodowej naukowii-praktycznej konferencji "Dynamika naukowych badan - 2014"*. V. 7. Medycyna. Przemysl: Nauka i studia, 2014. P. 14-16.

13. 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.

14. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Класичні та сучасні методи визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів: переваги та недоліки. *Materialy X mezinarodni vedecko-prakticka konference «Aplikovane vedecke novinky - 2014»*. Dil 13. Lekarstvi. Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o, 2014. С. 42-44.

15. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Патратій В.К., Бліндер О.О. Антибіотикорезистентність як одна з найбільших проблем сучасної медицини. *Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету*. Чернівці, 2015. С. 151.

16. Свіжак В.К., Яковичук Н.Д., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективний клас лікарських засобів. *Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету*. Чернівці, 2015. С. 157-158.

17. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Пошук біологічно активних речовин у ряду похідних 5-карбофункціоналізованих імідазолів. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки»*. Одеса, 2015. С. 51-55.

18. Дейнека С.Є., Данчук А.Г., Свіжак В.К. Аналіз структури видового складу мікроорганізмів-збудників, виділених із виділень гнійних ран. *Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»*. Чернівці: Медуніверситет, 2016. С. 171-172.

19. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. *Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»*. - Чернівці: Медуніверситет, 2016. - С. 180.

20. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості штамів

Pseudomonas aeruginosa - збудників гнійно-запальних інфекцій. Materials of the XI International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*». V. 14 «Medicine. Veterinary medicine. Chemistry and chemical technology». Sheffield, England, 2015. P. 25-28.

21. Дейнека С.Є., Яковичук Н.Д., Ротар Д.В., Свіжак В.К. Приховані сторони антибіотикорезистентності. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 180-181.

22. Свіжак В.К., Данчук А. Г., Дейнека С.Є. Динаміка видового складу та антибіотикочутливості основних збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 189-190.

23. Dejneka S.Y., Svizhak V.K., Chornous V.O. Search of substances with antimicrobial properties among the derivatives of 2,4-disubstitutive 3-(1-aryl-imidazole-5-yl)propen-1-ions and propane-1-ions. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 197-198.

24. Svizhak V.K., Chornous V.O., Deyneka S.Y. Dependence of structure-al-antimicrobial activity of a number of new 2,4-disubstitutive 1-aryl-imidazole-5-methylcarbonyls and 5-carbaldehydes. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 201-203.

25. Свижак В.К. Антимикробная активность новых производных 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов. Материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным

участием «Актуальные проблемы современной медицины». Самарканд: СамГосМИ, 2017. С. 451.

26. Svizhak V.K., Dejneka S.Y., Chornous V.O., Svizhak V.Y. Screening examination of antimicrobial action of new 1,2,4-trisubstituted imidazolil-5-methylenazines and hydrazones. *Chernivtsi international medical conference (CIMEC) 2017'1* : матеріали міжнародної наук.–практ. інтернет–конференції. Чернівці, 02–03 червня 2017 р. Чернівці: Технодрук, 2017. С. 21-22.

27. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Порівняльна характеристика антимікробної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 93.

28. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Бліндер О.О., Сидорчук Л.І., Ротар Д.В. Етапність досліджень з пошуку нових антимікробних засобів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 186.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		18
ВСТУП		19
РОЗДІЛ 1	ПОШУК НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЯК ОДИН З ОСНОВНИХ ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ ЗРОСТАЮЧОГО РІВНЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (Огляд літератури)	26
	1.1 Багатогранність глобальної проблеми антибіотикорезистентності: масштаби, медичне та соціально-економічне значення, причини та механізми	26
	1.2 Необхідність та перспективи розробки антимікробних засобів на основі синтетичних сполук	43
	1.3 Похідні імідазолів як один з перспективних класів біологічно активних сполук із широким антимікробним спектром дії	47
РОЗДІЛ 2	ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
	2.1 Характеристика нових 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та антимікробних лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння	54
	2.2 Мікроорганізми – тест-культури, які використанні в роботі	57
	2.3 Методика дослідження антимікробної активності 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу	60
	2.4 Методики дослідження антимікробної активності 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу при впливі різних фізико-хімічних чинників та швидкості формування резистентності мікроорганізмів до синтезованих сполук	61

	2.5	Методика дослідження хіміотерапевтичних властивостей 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу	63
РОЗДІЛ 3		ЕКСПРЕС-ОЦІНКА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ	67
	3.1	Експрес-оцінка антибактеріальної та протикандидозної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних	68
	3.2	Вивчення антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів	70
	3.3	Дослідження впливу хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність	72
	3.4	Скринінгові дослідження антимікробної активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти	74
	3.5	Порівняльний аналіз антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів	76
	3.6	Експрес-оцінка антимікробної дії 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазолів	80
	3.7	Експрес дослідження антимікробної дії нових (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів, 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазінів та гідразонів	81
	3.8	Антимікробна активність 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів)	83
	3.9	Дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів	85

3.10	Скринінгове вивчення антимікробної активності бігетероциклічних похідних імідазолу та 5-функціоналізованих імідазолів	87
	Висновки до розділу 3	90
РОЗДІЛ 4	АНТИМІКРОБНА ДІЯ НАЙАКТИВНІШИХ ПРЕДСТАВНИКІВ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ ЩОДО РОЗШИРЕНОГО ПЕРЕЛІКУ МУЗЕЙНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ	93
4.1	4.1 Дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії окремих 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів	94
4.2	Вивчення протимікробної активності 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів	108
4.3	Вплив різних фізико-хімічних чинників на антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та швидкість формування резистентності мікроорганізмів до досліджених сполук	130
	Висновки до розділу 4	141
РОЗДІЛ 5	ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАЙАКТИВНІШИХ ПРЕДСТАВНИКІВ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ	144
5.1	Хіміотерапевтична ефективність сполуки 2548 при експериментальній трихофітії	145
5.2	Лікувальна дія сполуки 3062 при експериментальній локалізованій стафілококовій гнійній інфекції м'яких тканин	151

Висновки до розділу 5	155
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	157
ВИСНОВКИ	171
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	175
ДОДАТКИ	217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБ - антибіотики

АБТ - антибіотикотерапія

АМП - антимікробні препарати

АР - антибіотикорезистентність

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ІПМД – інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги

МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація

МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація

МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

АТСС – American taxonomic culture collection

MRSA- метицилін резистентний *Staphylococcus aureus*

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. З моменту використання перших антибіотиків і до теперішнього часу основною проблемою застосування антибактеріальних препаратів є формування розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів (Vincent J-L. et al., 2016). Її глобальне поширення стало однією з найактуальніших проблем сучасної антибактеріальної терапії (Нальотов А.В., 2015; Li X.-Z. et al., 2015; King A.M. et al., 2014; Rodríguez-Rojas A. et al., 2013), є причиною глобальної кризи в галузі охорони здоров'я (Blair J. et al., 2015), ставить під загрозу прогрес сучасної медицини (WHO, 2016) і загрожує нівелюванням досягнень, пов'язаних скасувати вигоди пов'язані зі застосуванням антимікробних засобів (Bell B.G. et al., 2016). Незважаючи на те, що для лікування інфекцій доступна велика кількість антибіотиків та хіміотерапевтичних засобів, стійкі до них бактерій є найбільшою загрозою для здоров'я людини (Davies D.S. et al., 2015). Мікробна резистентність викликає серйозне занепокоєння в медичному середовищі (Deer A. et al., 2014), оскільки ефективність лікування антибіотиками зменшується (Leibovici L. et al., 2016; Sengupta S. et al., 2013), зростають тривалість захворювання, показники смертності та витрати на лікування резистентних інфекцій (Laxminarayan R. et al., 2013).

За останні декілька десятиліть проблема антибіотикорезистентності набула загрозливих соціально-економічних масштабів (Waksmańska W. et al., 2017; Бондар М.В. та ін., 2016; Kasprzyk J. et al. 2015; Carlet J., 2015; Wiercińska O. et al., 2015). На думку низки авторів, життя майбутніх пацієнтів у реальній небезпеці внаслідок зростаючої резистентності мікроорганізмів (Carlet J. et al., 2012). Сьогодні антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань - це велика клінічна проблема (Pawelec M. et al., 2016; Gibson M.K. et al., 2015; Urbaniak A. et al., 2014; Costa C. et al., 2013), одна з найбільших проблем сучасної медицини (Leibovici L. et al., 2016; Laxminarayan R. et al., 2013; Wellington E.M.H. et al., 2013), яка становить загрозу для здоров'я людей у всьому світі (Климова Т.М. и др., 2017; Willems R., 2016; Berendonk T. et al., 2015) і є глобальною проблемою (Amábile-Cuevas C.F., 2015; Pei R. et al., 2015; Bhullar K. et

al., 2012). Вона поширюється по всьому світу (Laxminarayan R. et al., 2013), усі країни світу стикаються з підвищеним рівнем стійкості до існуючих антибіотиків (Kieny M.-P., 2015), а глобальний вплив стійкості до антибіотиків на клінічні, соціальні та економічні аспекти є безпрецедентним (Song J.-H., 2015).

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 загальноновизнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність антибіотикотерапії можна лише впровадивши в клініку 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).

Одним із перспективних шляхів пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи (Максимов Ю.М., Вринчану Н.О., 2010), у тому числі розроблення хімічних модифікацій, які забезпечать можливість уникнення антимікробним похідним можливості формування механізмів стійкості (Schwarz, S. et al., 2017). Стійкість бактерій до антибіотиків спонукає дослідників оцінювати все нові антибактеріальні сполуки, у тому числі похідні імідазолу (Ghasemi B. et al., 2015). Імідазоли є привілейованими гетероциклічними біологічно активними речовинами, які успішно застосовуються в клінічній практиці багатьох захворювань (Torres F.C. et al., 2016; Zhang L. et al., 2014). Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів (Shalmali N. et al., 2017; Kovalenko A.A. et al., 2016; Zhang L. et al., 2014; Rani N. et al., 2013), у тому числі зі значним потенціалом протимікробної активності (Sharma A. et al., 2016; Ghasemi B. et al., 2015).

Надзвичайно перспективною групою хімічних сполук для пошуку нових

ефективних антимікробних засобів є карбофункціоналізовані похідні імідазолу, що проявляють протигрибкові та антибактеріальні властивості (Chornous V.A. et al., 2015; Chornous V.A. et al., 2014). Саме тому пошук структурно нових імідазолів з більш ефективними і менш токсичними властивостями та з меншою здатністю до формування мікробної резистентності є надзвичайно актуальним. Це залишається досить складним завданням, однак є реальним завдяки унікальній структурній особливості імідазольного кільця (Lamberth C. et al., 2013).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри медичної та фармацевтичної хімії і кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів» (№ держреєстрації 0115U002770). Дисертант була виконавцем відповідного фрагменту вказаної планової комплексної науково-дослідної роботи.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 26 від 1 грудня 2014 року) та на засіданні Проблемної комісії «Мікробіологія» МОЗ України та НАМН України (протокол № 11 від 27 жовтня 2015 року).

Мета і завдання дослідження - мікробіологічне обґрунтування створення високоефективних лікарських антимікробних препаратів шляхом дослідження *in vitro* та *in vivo* антибактеріальної та протигрибкової активності сполук, одержаних у результаті цілеспрямованого органічного синтезу різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Провести первинний мікробіологічний скринінг серед отриманих у результаті спрямованого органічного синтезу різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів та відібрати їх найактивніших представників для наступних поглиблених досліджень.

2. Дослідити антимікробну активність найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів, відібраних у результаті первинного скринінгу, стосовно розширеного спектру музейних штамів мікроорганізмів.
3. Визначити антибактеріальну і антикандидозну дію найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо актуальних у регіоні клінічних штамів мікроорганізмів.
4. Вивчити вплив різних фізико-хімічних чинників на антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих імідазолів.
5. Дослідити за умов експерименту швидкість формування резистентності досліджуваних мікроорганізмів до 5-карбофункціоналізованих імідазолів.
6. Вивчити *in vivo* на моделі експериментальної стафілокової інфекції антибактеріальну дію найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів.
7. Дослідити *in vivo* на моделі експериментальної трихофітії хіміотерапевтичну ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Об'єкт дослідження – музейні та клінічні штами умовно-патогенних мікроорганізмів, 5-карбофункціоналізовані похідні імідазолу.

Предмет дослідження – антимікробна активність *in vitro* 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу стосовно музейних та клінічних штамів мікроорганізмів, хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів, антибіотикочутливість мікроорганізмів, виділених від хворих на гнійно-запальні процеси.

Методи дослідження – мікробіологічні (вивчення *in vitro* антибактеріальної та протигрибкової активності 161 спрямованого органічного синтезу сполуки 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолів, вплив на антимікробну активність фізико-хімічних чинників і швидкість формування резистентності мікроорганізмів до них, аналіз антибіотикочутливості клінічних штамів мікроорганізмів), біологічні (вивчення *in vivo* хіміотерапевтичної ефективності найперспективніших

5-карбофункціоналізованих імідазолів) та статистичні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з використанням 38 музейних та 39 клінічних штамів різних за таксономічним положенням бактерій і мікоміцетів охарактеризована антибактеріальна та протигрибкова активність 161 сполуки, отриманої в результаті спрямованого органічного синтезу 5-карбофункціоналізованої похідної імідазолів, у результаті чого виявлені перспективні для подальшого вивчення з метою розробки антимікробних засобів медичного призначення. Вперше виявлено найперспективніші 7 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Вперше встановлено, що формування резистентності стафілококів до 5-карбофункціоналізованих імідазолів відбувається повільно, їх антимікробна активність незначно змінюється під впливом різних факторів (рН середовища, підвищеної концентрації білків сироватки) і залишається статистично достовірно високою для пригнічення росту і розмноження збудників захворювань, у зв'язку з чим слід очікувати позитивного профілактичного та лікувального ефекту в разі їх клінічного застосування.

Вперше з використанням моделей експериментальної трихофітії та експериментальної локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин доведена *in vivo* хіміотерапевтична ефективність 2 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані в дисертаційній роботі результати виконаних досліджень являють собою первинний етап вивчення хімічних сполук спрямованого органічного синтезу з протимікробною дією. Доведена висока протигрибкова та антибактеріальна активність 7 сполук 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що дозволяє розглядати їх як потенційних кандидатів у лікувальні антимікробні засоби і рекомендувати для поглибленого фармакологічного вивчення.

Основні наукові положення дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрах

мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» та Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора. Дисертант самостійно обрала напрям дослідження, провела інформаційно-патентний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації. Вибір теми наукового дослідження, планування роботи, постановка мети, завдань дослідження, методологія виконання роботи, аналіз та узагальнення одержаних результатів дослідження були узгоджені з науковим керівником роботи. Дисертантом самостійно проведено підбір методик дослідження, вивчено антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу стосовно референс та клінічних штамів мікроорганізмів, проведено аналіз антибіотикочутливості мікроорганізмів, виділених від хворих. Автором самостійно проведено статистичне оброблення матеріалу, розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали для публікацій у фаховій періодичній науковій літературі, написані всі розділи дисертації. Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації в списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і висновки роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях: XV з'їзді Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Одеса, 2017 р.), X Miedzynarodowa naukowo-praktyczna konferencja "*Dinamika naukowych badan - 2014*" (Przemysl, 2014), The X International scientific and practical conference «*Modern european science*» (Sheffield, England, 2014), X mezinarodna vedecko-prakticka konferencja «*Aplikovane vedecke novinky - 2014*» (Praha, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «*Теоретичні та практичні проблеми розвитку*

сучасної медичної науки» (Одеса, 2015), The XI International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*» (Sheffield, England, 2015), 71-й научно-практической конференції студентів і молодих учених с міжнародним участієм «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 2017), міжнародній наук.-практ. Інтернет-конференції «*Chernivtsi international medical conference (CIMES) 2017'1*» (Чернівці, 2017) та 96-й, 97-й і 98-й підсумкових наукових конференцій професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (2015-2017 роки).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових праць (2 - одноосібно), у тому числі 8 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 статті у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (у тому числі 1 стаття в закордонному виданні), 1 стаття у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття в міжнародному виданні, що входить до наукометричної бази РИНЦ; 17 тез у матеріалах з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського та науково-практичних конференцій, 7 з яких міжнародні. У роботах, виконаних у співавторстві, ідея й основні наукові положення належать дисертантові.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 256 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу об'єктів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (421 джерела, з яких кирилицею 116, латиницею 305), додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 27 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПОШУК НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЯК ОДИН З ОСНОВНИХ ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ ЗРОСТАЮЧОГО РІВНЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Багатогранність глобальної проблеми антибіотикорезистентності: масштаби, медичне та соціально-економічне значення, причини та механізми

Сьогодні одним з основних методів лікування та профілактики захворювань, що спричинені патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами, є застосування різних груп хімічних препаратів із антибактеріальною активністю [67]. Антибіотики (АБ) є одним з найважливіших засобів в області охорони здоров'я, оскільки багато медичних процедур не можуть бути безпечними без їх застосування [136, 261]. АБ відкрили шлях для безпрецедентних медичних і суспільних подій, і сьогодні є невід'ємною складовою системи охорони здоров'я. Досягнення в галузі сучасної медицини не були б можливими без доступу до ефективного лікування бактеріальних інфекцій [259, 303].

Однак, з моменту використання перших АБ і до теперішнього часу основною проблемою застосування антимікробних препаратів (АМП) є розвиток антибіотикорезистентності (АР) бактеріальних штамів [385]. І хоча АБ вважають найвидатнішим відкриттям у медицині ХХ сторіччя й універсальною зброєю проти більшості патогенів, проте поява резистентності до них загрожує поверненням у доантибіотикову еру [6, 98, 99].

Проблема АР мікроорганізмів серйозно постала перед людством практично одночасно з упровадженням АМП у широку клінічну практику, а щорічно зростаюча резистентність бактерій до АБ, що призвела до глобального поширення АР бактерій, стала однією з найактуальніших проблем сучасної антибактеріальної терапії (АБТ) і є однією з причин зниження ефективності профілактики і лікування пацієнтів з інфекціями [70, 64, 364, 371]. Поява бактерій з множинною лікарською стійкістю є основною причиною невдачі при лікуванні інфекційних

захворювань і загрожує скасувати вигоди пов'язані зі застосуванням АМП [136, 261].

АР включає всі форми опору лікарським засобам з боку вірусних, паразитарних, грибкових або бактеріальних інфекцій [158]. Є переконливі докази того, що використання АБ викликає стійкість, а споживання АБ в усьому світі зростає [136, 261, 259]. АР поширюється по всьому світу і всі країни світу стикаються з підвищеним рівнем стійкості до існуючих АБ [259, 243].

Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до АМП, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції й їх використання вимушено обмежується [5]. Використання мільйонів тонн АБ протягом останніх 75 років зробило практично всі хвороботворні бактерії стійкими до них [259].

Проблема АР виникла практично одночасно з синтезом перших АБ, однак за останні декілька десятиліть вона набула загрозливих соціально-економічних масштабів, а в ХХІ столітті стала особливо актуальною й тривожною [16, 57]. Резистентність до АБ протягом останніх 20 років різко зросла, вона спостерігається в більшості організмів і досягла останніми роками тривожних масштабів [158, 145, 238, 266, 387, 396].

У результаті виникнення та поширення стійкості до АБ серед збудників йде на спад ефективність лікування АБ [161, 335]. Може трапитися так, що люди знову почнуть масово вмирати від невиліковних бактеріальних інфекцій [389]. Загальна кількість випадків інфікування людини стійкими патогенними мікроорганізмами в світі неухильно зростає [47]. За прогнозами ВООЗ уже через 10-20 років практично всі існуючі мікроорганізми придбають стійкість до АБ [6, 186, 188, 218]. Тому мікробна резистентність викликає серйозне занепокоєння в медичному середовищі [184, 344].

За останні кілька років стійкість до АБ різко зросла і в даний час досягла такого рівня, що життя майбутніх пацієнтів у реальній небезпеці [157]. Стійкі бактерії представляють найбільшу загрозу для здоров'я людини [179]. Полірезистентністю характеризуються метицилінрезистентні стафілококи *S.*

aureus, коагулазонегативні *S. epidermidis*, пеніцилінрезистентні стрептококи - *S. pneumoniae*, *S. viridans*, полірезистентні ентерококи – *E. faecalis* і *E. faecium*, і як результат захворювання, що викликані цими збудниками, не піддаються традиційним схемам лікування [6, 100, 186, 188, 218].

Глобальне поширення множинної лікарської стійкості бактерій є зростаючою загрозою при терапії АБ [245, 264, 322]. Набули широкого поширення нозокоміальні штами мікроорганізмів, які характеризуються стійкістю до більшості АМП (полірезистентність), а іноді і до всіх (панрезистентність) [57]. Госпітальні ековари сформувалися в багатьох умовно-патогенних бактерій: 1) *S. aureus* і *S. epidermidis* - резистентні до метициліну (оксациліну) та/або ванкоміцину і/або ципрофлоксацину і/або β-лактамних; 2) *E. faecalis* і *E. faecium* - резистентні до ванкоміцину; 3) *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli*, *S. marcescens* - резистентні до цефтазидиму та/або цефтриаксону і/або гентаміцину; 4) *P. aeruginosa* резистентні до іміпенему і/або цефтазидиму і/або ципрофлоксацину; 5) *A. calcoaceticus* - резистентні до цефтазидиму; 6) *S. pneumoniae* резистентні до β-лактамних АБ [2, 29].

На думку науковців [74] до складу основних «проблемних» штамів входять метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA), ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE) та певні грамнегативні бактерії (GNB), включаючи ті, що виробляють β-лактамази розширеного спектру (ESBL) [74].

Найнебезпечніші збудники з точки зору стійкості до АБ і труднощів проведення ефективної АМТ виділені в групу «ESKAPE», до них відносять ванкоміцинрезистентний *E. faecium*; метицилінрезистентний *S. aureus*; *K. pneumoniae*, що продукує карбапенемази; *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* і *P. aeruginosa*, що володіють полірезистентністю; *Enterobacteriaceae* (у першу чергу *K. pneumoniae* і *E. coli*), які продукують β-лактамази розширеного спектру (БЛРС). Саме вони є основною причиною більшості інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ІПМД) перехресного інфікування пацієнтів і поширення АР у стаціонарі [147].

У багатьох небезпечних збудників (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*,

Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *M. tuberculosis*) відзначається «ескалація» розвитку резистентності: множинно-резистентні ізоляти бактерій (multi drug resistance, MDR), які нечутливі принаймні до одного з застосовуваних для лікування даної інфекції АБ з трьох функціональних класів; екстремально-резистентні ізоляти бактерій (extreme drug resistance, XDR) - до одного АБ з усіх функціональних класів, крім одного чи двох; пан-резистентні ізоляти бактерій (pan drug resistance, PDR) - до всіх АБ з усіх функціональних класів [8]. Список «супермікробів» збільшується з кожним роком [96].

Швидка еволюція бактеріального опору чітко прослідковується у випадку β -лактамних АМП. Виявлено приблизно 1000 резистентних β -лактамаз, які інактивують ці АБ, у десять разів більше, ніж відомо було до 1990 року [180].

Бактеріальні антибіотикорезистентні інфекції широко розпізнаються як загрози для здоров'я населення, однак значно менше відомо про поширення та наслідки лікарсько-стійких грибкових та малярійних інфекцій [16, 156, 280, 390, 405].

Стійкість до АБ є головною причиною неефективності лікування хелікобактерної інфекції, а глобальне поширення множинної лікарської стійкості грамнегативних бактерій є зростаючою загрозою при терапії АБ [278, 264]. За даними ВООЗ у 2012 році налічувалося близько 450 000 нових випадків захворювання на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, при цьому ця резистентність встановлювалася до 12 протитуберкульозних препаратів [208].

Стійкість бактерій до АБ ставить під загрозу ефективність лікування [224, 261]. Без ефективних АБ для профілактики і лікування інфекцій трансплантація органів, хіміотерапія та хірургічні операції стануть більш небезпечними [23, 225, 277, 286]. Стійкість до АБ може серйозно поставити під загрозу і прогноз інфікованих пацієнтів у зв'язку з відсутністю ефективних АМП [175, 402].

Стійкі до АБ бактерії, спричинені якими захворювання важко або неможливо лікувати, стають все більш поширеними і є причиною глобальної кризи в галузі охорони здоров'я [142]. При цьому збільшення споживання АБ може не тільки підвищувати резистентність на рівні окремих пацієнтів, але також

призвести до збільшення стійкості на більш високому популяційному рівні: у суспільстві, окремій країні та на регіональному рівні [136].

АР основних збудників інфекційних захворювань, без перебільшення, є однією з найбільших проблем сучасної медицини, становить загрозу для здоров'я людей у всьому світі і є глобальною проблемою [5, 99, 102, 139, 398, 123,140, 303]. Проблема застосування АБ та резистентності до них все нових штамів мікроорганізмів є однією з найсерйозніших загроз глобальної охорони здоров'я та є однією з найбільших проблем сучасної медицини [259, 261, 389, 33, 99, 102]. Стійкість до АБ входить до п'ятірки найпроблемніших питань, яким міжнародна медична спільнота приділяє особливу увагу [375].

АР набула у всьому світі масштабів глобальної загрози для здоров'я людей [50]. Це велика клінічна проблема при лікуванні інфекційних хвороб і становить серйозну небезпеку для життя пацієнтів [175, 301, 381, 157].

На думку [63] сьогодні людство впритул підійшло до тієї межі, за якою стійкість до АБ стане серйозною загрозою для громадської охорони здоров'я, і тому неухильне зростання АР – це одна з найгостріших глобальних медичних і соціальних проблем. У даний час проблема резистентності мікроорганізмів до АМП залишається однією з найактуальніших та складних медичних проблем [7, 259]. Однією з найважливіших виникаючих загроз у сфері охорони здоров'я є широкомасштабне поширення мультирезистентних патогенів в умовах стаціонару, суспільстві та оточуючому середовищі [389]. При цьому, стійкість до АБ є і гострою клінічною проблемою з важливими екологічними вимірами, що продовжує зростати з лякаючою швидкістю [205].

Зараз все частіше ставиться під сумнів, чи зможе існувати сучасна медицина в майбутньому без більш ефективних АБ [159]. Саме тому інфекціоністи й епідеміологи вже давно попереджають, що до повернення в “доантибіотикову” еру залишилися лічені роки [102]. Якщо існуючі негативні тенденції не зміняться, то медицина зіткнеться з проблемою півстолітньої давності, коли ще були відсутні АБ [10, 11, 15, 54, 237]. Навіть генеральний директор ВООЗ д-р Маргарет Чан заявила "Світ рухається до постантибіотичної епохи, в якій загальні інфекції

знову вбиватимуть" [382], а згідно даних ВООЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до АМП загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою впродовж останніх 50 років [382]. Як результат ВООЗ оголосила АР однією з головних загроз людству [125].

Значимість проблеми АР визначається і тим, що вона зачіпає не тільки медицину, але і суспільство в цілому [40]. Тому в розвинених країнах світу зростання АР мікроорганізмів розглядають як загрозу національної безпеки [95]. АМП відіграють негативну роль для соціуму в цілому, зумовлюючи колосальні соціальні та економічні втрати від інфекційних захворювань, викликаних стійкими мікроорганізмами [25]. Тому ця проблема переросла з медичної у вагому соціально-економічну [16, 25, 99].

Соціальна значущість АР визначається у тому числі поширенням резистентних штамів у позалікарняному середовищі, що, у свою чергу, призводить до зниження ефективності терапії банальних інфекцій і необхідності застосування більш дорогих препаратів, оскільки якщо інфекції не можуть більше лікуватися антибіотиками першого ряду, то повинні використовуватися більш дорогі ліки [126, 23].

Науковцями та лікарями акцентується увага на численних різних соціально-економічних наслідках АР: становить загрозу для життя і призводить до збільшення фінансових витрат при обмежених ресурсах охорони здоров'я [46, 97], зумовлює збільшення захворюваності, термінів стаціонарного лікування та рівня смертності [40, 63, 74, 229, 300], призводить до подорожчання медичних послуг, оскільки потрібна більш інтенсивна терапія і тривале перебування в стаціонарі, подовження термінів одужання, викликає інвалідність і смерть [3], призводить до збільшення патології, хронізації, зростання ліжко-дня та економічних витрат [57], у декілька разів підвищує частоту неадекватності початкової АБТ й суттєво підвищує летальність [134], ускладнює лікування інфекційних захворювань, призводить до неефективності лікування, тривалої хвороби, інвалідності та більшого ризику смерті [356], збільшення економічного тягара для родин і суспільства [23], зумовлює більш тривалий перебіг

захворювання, часті рецидиви, частіше вимагає госпіталізації і перевищення терміну перебування в стаціонарі на 6-13 діб [116], призводить до зниження ефективності заходів профілактики та лікування інфекції, збільшує тривалість госпіталізації, завдає значні соціально-економічні збитки суспільству [74], призводить до необхідності пошуку нових, значно більш дорогих АМП, завдає істотної економічної шкоди [75], зумовлює високі економічні витрати на охорону здоров'я [294], зумовлює більш дороге лікування, більш тривалу госпіталізацію і у ряді випадків зумовлює неможливість хірургічних втручань, трансплантацій та хіміотерапії [260] чи зумовлює необхідність проведення повторної операції [74].

Таким чином, глобальний тягар резистентності, ймовірно, сконцентрований у трьох основних категоріях: тривалість захворювання та більш високі показники смертності в пацієнтів із резистентними інфекціями, збільшення витрат на лікування резистентних інфекцій та неможливість проводити процедури, при яких використовуються ефективні АБ [259]. Наприклад, ризик смерті був у 5-6 разів більшим за бактеріємії спричиненої MRSA, а довготривале спостереження за 2000 хворими з інфекціями кровообігу виявило 80-150 % збільшення смертності, пов'язаної з резистентністю мікроорганізмів-збудників [400, 182]. Підраховано [353], що без ефективних АБ 30-40 % хворих із заміною тазостегнового суглоба матимуть післяопераційну інфекцію, причому смертність від випадків захворювання при цьому становитиме приблизно 30 % [353].

Стійкість до АМП призводить до значних медико-економічних витрат - щорічні витрати від інфекцій, які викликані стійкими до АБ мікроорганізмами, оцінюються в ЄС у 1500 млн. євро [374]. Бактеріальні інфекції, стійкі до АБ, впливають на 5 мільйонів пацієнтів, які щорічно госпіталізуються до найбагатших частин світу - США та ЄС, і вбивають 50000 пацієнтів [382]. Наприклад, за даними ВООЗ, очікується, що протягом наступних 35 років якщо не буде вжито заходів близько 300 млн осіб передчасно помруть через АР, а економічні наслідки для світової економіки становитимуть близько 100 трлн доларів [123].

Людські та економічні витрати від АР є переконливими. Очікується, що резистентність до АМП призведе до щонайменше 23000 смертей у рік у США та

25000 смертей на рік в Європі [162]. Економічний вплив АР становить 0,4-1,6 % ВВП у США, де АР коштує до 20 мільярдів доларів США за надмірні прямі витрати на охорону здоров'я з додатковими витратами для суспільства за втрачену продуктивність на рівні 35 мільярдів доларів США на рік [162].

У США, наприклад, у 2005 році приблизно 94000 інвазивних інфекцій, що зумовлені MRSA, вимагали госпіталізації та були пов'язані з 19000 смертельних випадків [248]. Унаслідок резистентності в 2009 р. у США виникло понад 2 млн. захворювань. 23 тисяч смертей на рік в США були викликані резистентністю до АБ [162]. Щорічні витрати на лікування станів, викликаних антибіотикорезистентними організмами, у США становлять \$ 4-7 млн. Лікування одного випадку захворювання, зумовленого ванкоміцінрезистентним штамом *S. aureus*, обходиться на \$12766 дорожче, ніж терапія аналогічного стану, викликаного чутливим мікроорганізмом, лікування пневмонії, зумовленої пеніцилінрезистентними пневмококами, обходиться в 3,5 раза дорожче, ніж терапія пневмонії, викликаного чутливими до пеніциліну штамми збудника [174, 351, 352].

У країнах Європи щороку реєструється більше 25 тис. смертей, викликаних мультирезистентними бактеріями і більше 1,5 млрд. доларів США витрат на охорону здоров'я і втрат продуктивності [271, 23]. У 29 країнах Європи щорічно помирає 25 000 чоловік у результаті стійких до АБ інфекцій [41]. За даними ВООЗ тільки в Європі в 2016 році резистентні мікроорганізми призвели до смерті 37 тис. людей і завдали фінансові втрати в 7 млрд євро [22]. У Тайланді, наприклад, АР вважається відповідальною щорічно за > 38000 смертей та 1,3 млрд. доларів США прямих та непрямих витрат [207].

За оцінками ВООЗ до 2050 р. смертність від антибіотикорезистентних ІПМД збільшиться в декілька разів, а щорічні витрати на їх лікування можуть сягати 8 трильйонів доларів [16]. Передбачається, що в 2050 році 10-50 мільйонів людей у всьому світі можуть померти від стійких мікроорганізмів, що більше, ніж від раку, і що сукупні витрати від нинішнього до 2050 року можуть піднятися до 100 трильйонів доларів США. АР може коштувати світовій економіці до 1,6 %

світового валового внутрішнього продукту [158, 403].

Тому глобальний вплив АР на клінічні, соціальні та економічні аспекти є безпрецедентним [356]. Однак, слід враховувати, що нераціональне використання АБ може мати не тільки медичні, соціальні та економічні несприятливі наслідки, але й юридичні та деонтологічні [103].

Проблема АР є багатогранною і важкою для вирішення оскільки причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності мікроорганізмів на даний час не є до кінця визначеними [83, 102]. Чекман І.С. виділяє наступні причини АР: загальнобіологічні – фармакологічні, соціальні, економічні, медичні та біоетичні [107]. Причиною зростаючої хвилі АР бактерій експерти називають безконтрольне застосування АБ пацієнтами без призначення лікаря й популярну в останні роки, так звану, самодіагностику й самолікування [6]. До головних причин поширення АР серед бактерій належать неправильний вибір та застосування АБ, емпірична АБТ з використанням неадекватних доз, фактична відсутність останнім часом розробок нових груп АБ, легкість виникнення генних мутацій у бактерій [105]. Розвитку АР сприяють соціальні проблеми у вигляді безрецептурного продажу антибактеріальних препаратів, зневага походом до лікаря і самолікування, використання АБ у промислових масштабах у сільському господарстві, їх застосування в харчовій промисловості, дезінформованість населення про правила прийому препаратів [63]. Стійкість до АБ є результатом їх широкого застосування в клінічній практиці, а реалізація АБ без рецептів ще більше посилює рішення даної проблеми [23, 113]. Так, наприклад, за межами Північної Європи та Північної Америки безрецептурне застосування АБ спостерігається в 19-100 % випадків використання АБ [283]. Як результат, останнім часом завдяки популяризації АБТ серед населення та нераціональному використанню АБ лікарями, відбувається селекція і циркуляція антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [267, 279].

Самолікування антибіотиками широко поширене в країнах з низьким і середнім доходом [42, 283, 293, 421]. При цьому частота самолікування безпосередньо пов'язана з рядом соціально-економічних причин і поведінковими

стереотипами споживачів лікарських засобів [283, 288, 292, 421]. У деяких країнах доступність АБ без рецепту, неадекватне дозування внаслідок призначення неправильної дози, неправильної тривалості або неправильного застосування препарату призводять до розвитку резистентності [179]. Чинниками, що сприяють розвитку АР, є нераціональне або необґрунтоване призначення препаратів, використання препаратів низької якості, їх безконтрольне самостійне застосування серед населення, а також вживання АБ у сільському господарстві [50]. За оцінками американських учених, у кожному другому випадку АБ приймаються не виправдано або без рекомендації лікаря [59]. Ріст АР пов'язаний з необґрунтованим використанням АМП, укороченням курсів прийому препаратів, з неправильною комбінацією АМП, що призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів [57].

Драматична картина наростаючої резистентності збудників інфекційних хвороб людини склалася в результаті сукупної дії декількох чинників: неадекватного використання АБ - вибору препарату, схеми лікування і/або дозування (так, у Канаді і США 50%, а у В'єтнамі 70 % призначень АБ амбулаторним хворим визнано не виправданим), а також через використання АБ у харчовому виробництві (50% вироблених АБ використовується в тваринництві, рослинництві та садівництві) та активації еволюційних механізмів у госпітальних спільнот мікроорганізмів (мутації, горизонтальний перенос генів, мобільні генетичні елементи) [191, 362]. Неправильне використання АБ обумовлено низкою соціальних чинників, включаючи збільшення частоти самолікування, етнічного походження, країни проживання, доходів та рівня освіти [187, 169, 210, 211].

На сьогоднішній день очевидно, що головною причиною появи і поширення АР є застосування АБ як таке, при цьому нераціональне використання АМП призводить до неконтрольованого зростання стійкості мікроорганізмів і поширенню цієї властивості в загальній популяції [228].

У даний час проблема зростаючої резистентності мікроорганізмів до АБ, що має важливе соціальне і економічне значення, є однією з найбільш актуальних не

лише для медицини, а й для ветеринарії [66, 333]. АМП активно використовуються в сільському господарстві – це й вирощування худоби, і ветеринарія, і рибне господарство [99]. У тварин АМП використовуються для профілактики, контролю та лікування захворювань, а в деяких країнах і як стимулятори росту [162, 179, 334, 389]. На немедичних аренах інтенсивного сільського господарства та аквакультури в деяких країнах використовуються величезні кількості АБ - у чотири рази більше, ніж у людській медицині [158,199, 359, 399].

Результати нещодавніх досліджень із використанням секвенування цілого геному підтвердили передачу генів резистентності між твариною та людиною [220]. Пряме поширення MRSA від тварин до людей, які знаходяться в тісному контакті, добре описано [160].

Навколишнє середовище є ключовим у поширенні стійкості. Наприклад, очисні споруди для очищення стічних вод можуть бути точкою доступу для переносу горизонтальної резистентності генів [148]. Бактерії, стійкі до АБ (і самі АБ), виводяться зі стічних вод у навколишнє середовище, а звідти повторно забруднюють людей і тварин через питну воду або їжу [124, 250, 376]. При цьому набуття мікроорганізмами множинної стійкості до АБ розглядається як показник негативного впливу діяльності людини на природні екосистеми [13].

АБ можуть потрапляти до сільськогосподарських ґрунтів через зрошення з стічними чи поверхневими водами чи можуть бути випущені в навколишнє середовище безпосередньо при використанні в аквакультурі чи обробці тварин на пасовищах, або опосередковано під час внесення в ґрунт гною з інтенсивних тваринницьких господарств [246, 149]. Сполуки, які викидаються до ґрунтової системи, можуть згодом транспортуватися до поверхневих або підземних вод [141, 379]. Потрапляння стійких мікроорганізмів також може відбуватися через вдихання пилу, викинутого з об'єктів, де інтенсивно вирощується худоба [219].

Таким чином, з навколишнього середовища АБ, гени стійкості до АБ або стійкі до АБ бактерії можуть потрапляти в людський організм декількома маршрутами: 1) сільськогосподарські культури, які зазнали забруднення гноєм чи

відходами тваринництва; 2) тварини, які накопичили ветеринарні препарати чи стійку флору через харчовий ланцюг; 3) риби, що піддаються впливу фармацевтичних препаратів, які потрапляють у поверхневі води або шляхом аквакультурного лікування; 4) підземні та поверхневі води, що містять залишки фармацевтичних препаратів і потім використовуються як питна вода [138, 150, 193, 253, 314]. Після потраплення всередину організму людини більшість бактерій нешкідливо проходять через кишечник, не викликаючи захворювання; однак існує велика кількість можливостей для горизонтального перенесення генів в організмі людини до мікрофлори кишечника [389].

Оскільки АБ не входять до переліку небезпечних речовин, їх висока поширеність у навколишньому середовищі привертає мало уваги [254]. Деякі синтетичні АБ можуть зберігатися в ґрунті протягом тривалих періодів часу у високих концентраціях [230, 255]. Ряд АБ були виявлені в ґрунтах, поверхневих і підземних водах [249]. Показано, що деякі АБ зберігаються в навколишньому середовищі протягом декількох місяців [150, 240, 282]. АБ також можуть потрапляти в навколишнє середовище під час виробничого процесу [196].

На жаль, наукова спільнота залишається значною мірою не знайомою з складною динамікою передачі генів резистентності в умовах оточуючого середовища, хоча потенційні ризики для здоров'я людей, пов'язані з колонізацією дикої природи збудниками хвороб, були визнані десятиліттями [200, 274, 347]. Так, колонізація дикої природи антибіотикорезистентними бактеріями через контакт із стічними водами або гноєм тварин може мати важливе значення в глобальному поширенні генів резистентності, що суттєво впливає на здоров'я населення, функціонування екосистем та хвороби тварин [213, 349].

Харчові продукти тваринного походження нерідко контаміновані мікроорганізмами, у результаті чого формується основний шлях передачі стійких бактерій і генів резистентності від сільськогосподарських тварин до людей [24].

Таким чином, причини резистентності до АБ складні та включають в себе і поведінку людини на багатьох рівнях суспільства, а наслідки впливають на всіх у світі [259].

Незважаючи на значне збільшення зусиль упродовж останніх років, наше розуміння механізмів розвитку АР на рівні молекулярному, пацієнта та популяції, залишається обмеженим [179]. Еволюція, виникнення і поширення генів стійкості до АБ ще погано вивчені [398]. Мало вивчені й еволюційні та екологічні аспекти стійкості до АБ у природі мікробного співтовариства [335].

Зростаюче використання АБ протягом останніх 50 років спричинило селективний тиск на чутливі бактерії і сприяло виживанню стійких штамів [25, 136]. Як наслідок, бактерії розробили і вдосконалили різні способи і засоби, щоб протистояти або уникнути гальмуючих ефектів АМП, у т.ч. декількох класів [333].

На думку вчених поява стійкості до дії АБ є одним з прикладів мікроеволюційних змін, підсумком селекції та виникнення резистентного штаму, поширення в популяції генів резистентності [18].

Основна проблема АБТ полягає в тому, що використання АМП по суті перетворюється в селекцію антибіотикорезистентних штамів, оскільки за умов, коли лікування не закінчується повною елімінацією патогенних мікроорганізмів, відбувається «селекція» стійких до препарату штамів - розвивається АР [12, 259].

АБ є природним продуктом бактерій і тому механізми резистентності не є новими [259]. Стійкість до антибіотика виникає як частина природного процесу еволюції, його можна значно сповільнити, але не зупинити [346]. Доказом того, що АР теж є природним явищем - це те, що гени опору зустрічаються в зразках віком у мільйони років або в тканинах тварин, які ніколи не контактували з людьми [140, 163, 359]. Встановлено, що гени, які беруть участь у біосинтезі АБ і стійкості до АБ, розвивалися тисячі років до того, коли АБ були введені в клінічну практику [335]. У міру розширення масштабів практичного застосування АБ наростало і число штамів мікроорганізмів, стійких до бактерицидної дії препаратів у результаті адаптації та формування стійких асоціацій мікроорганізмів у вигляді біоплівки [39]. Після мільярдів років еволюції мікроорганізми винайшли АБ проти будь-якої біохімічної мішені, на яку можна напасти, і створили механізми резистентності для захисту всіх цих біохімічних

об'єктів [158].

Чутливість/стійкість до АБ у даний час розглядаються як об'єктивні показники генотипічних і фенотипічних особливостей конкретного мікроорганізму [65]. Класичними вважаються п'ять механізмів стійкості до АБ: модифікація мішені, інактивація антибіотика, активне виведення антибіотика з мікробної клітини, формування метаболічного «шунта» [69, 95].

А механізмами, що зумовлюють АР і діють на рівні всієї популяції бактерій, є: персистенція, утворення біоплівки та скупчення бактерій (багатоклітинність) [34, 174]. Явище персистенції полягає в тому, що в популяції бактерій, чутливих до АМП, можна зустріти клітини, що повільно діляться або не діляться. Завдяки низькій метаболічній активності ці клітини стійкі до дії АМП [176].

Показано, що бактерії в складі біоплівки можуть безпечно для себе переносити концентрації АБ, що згубно діють на вільно живучі організми [217, 222, 240]. Враховуючи ступінь проблем, спричинених біоплівками, було зроблено значні зусилля для розробки нових стратегій АБТ [308, 319]. Останнім часом навіть виділяють мікробну біоплівкову АР [8]. Підвищене виживання біоплівкових мікроорганізмів при терапевтичних концентраціях антимікробних препаратів може бути також обумовлене зниженням швидкості їх фільтрації через біоплівку [26, 106, 151]. Спостереження за стійкістю, що спостерігається в біоплівках, чітко вказують на те, що стійкість до АБ є проявом соціальної поведінки бактерій [256].

Формування резистентності в скупченнях бактерій (багатоклітинність) нагадує утворення біоплівки, проте на відміну від неї зустрічається на поверхні напіврідких середовищ [244, 256].

Бактерії активно обмінюються генетичними детермінантами резистентності, сформована концепція про набори чинників резистентності, властивих конкретним угрупованням бактерій (резистом), у тому числі мікробного співтовариства організму людини (мікробіом) [8, 74, 355, 407, 408].

Таким чином, стійкість до АБ виникає природним чином, але неправильне використання АБ у людей і тварин прискорює цей процес [23].

Проблема стійкості до протимікробних препаратів в останні десятиліття набула глобальних масштабів [261, 391, 393]. Оскільки проблема зростання стійкості збудників позалікарняних інфекцій та ПІМД до АМП у даний час набуває глобального характеру, проблема АР дуже серйозна і вимагає конкретних дій на глобальному і державному рівнях, оскільки її неможливо вирішити в одній країні, яка працює в ізоляції [75, 158, 259, 389, 179].

Захворювання, викликані антибіотикорезистентними мікроорганізмами, давно перетворилися на загальносвітову проблему, оскільки протягом останніх десятиліть проблеми багатьох резистентних мікроорганізмів досягли тривожного рівня в багатьох країнах світу [18, 345]. Оскільки стійкість до АБ є проблемою громадської охорони здоров'я, яка виходить за рамки національних кордонів, вона вимагає міжнародного співробітництва органів охорони здоров'я [232]. Однак, узгоджені дії значною мірою відсутні, особливо на національному та міжнародному рівні [303]. Тому вкрай необхідна скоординована міжнародна програма [157].

Антибіотикорезистентні збудники не визнають політичних кордонів або державних кордонів і представляють дуже важливий глобальний ризик [243]. Він визнаний ВООЗ, G8, Всесвітнім економічним форумом, урядами багатьох країн, а також великими мережами наукових товариств та приватними особами [126, 261, 335, 373, 394, 404, 173, 203, 224]. АР є ключовою темою Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я і багатьох міжміністерських нарад, а також національних надзвичайних повідомлень [171, 372, 310]. У даний час функціонує кілька міжнародних організацій і програм з контролю за АР [58].

Слід зауважити, що країни, які впровадили комплексні національні стратегії, були найбільш успішними в контролі резистентності [154, 332, 363, 393]. При цьому ефективні програми можуть знизити не лише використання АБ на 20-40%, а й захворюваність на інфекції, пов'язані з охороною здоров'я, а також тривалість перебування та поширеність бактеріальної резистентності [258, 384].

Відмічено великі відмінності в частоті резистентних інфекцій як у різних країнах Європи, так і в різних регіонах США [210, 153, 247]. Пояснити

відмінності як між країнами, так і між окремими регіонами, можуть варіювати в споживанні АБ [197, 206, 210, 275, 290]. Наприклад, споживання АБ коливається від 11,1 (Естонія) до 39,4 (Греція) добових доз на 1000 жителів [189].

Крім того, в Європі за останні десятиліття потоки міграції населення внесли свої зміни в карту АР як усередині країн, так і в межах окремих міст. При цьому показники поширеності варіюють у різних географічних зонах, корелюючи зі загальною частотою застосування АБ у популяції [70, 406]. Більше того, дані про АР різних видів бактерій у стаціонарах різного профілю значно відрізняються, що в більшості випадків визначається політикою застосування АМП [273, 350].

У закладах охорони здоров'я України незважаючи на актуальність і клінічне значення проблему АР недостатньо розроблено, як у науковому, так і в організаційному плані. Так, наприклад, в Україні відсутня достовірна інформація щодо масштабів ІПМД, викликаних резистентними штамми мікроорганізмів [74]. Масове і безконтрольне (у тому числі безрецептурне), а часто і нерациональне їх застосування призвело в Україні до виникнення резистентності бактерій у небачених раніше масштабах [56].

Українські лікарі не звертають уваги ще на цілий ряд важливих аспектів АБТ [14]. Перш за все це взаємодія між препаратами, недотримання рекомендацій щодо тривалості курсу АБТ, неадекватне дозування та несвоєчасний початок АБТ. Вибір АБ не завжди ґрунтується на знанні їх природної активності щодо передбачуваних або встановлених збудників захворювання, а також на локальних і регіональних даних про резистентність мікроорганізмів.

Хоча резистентність до АБ стала серйозною загрозою для здоров'я людини в усьому світі, це явище значною мірою ігнорується [272]. Надмірне призначення, неналежне використання АМП як серед людей, так і серед тварин призводить до подальшого підвищення рівнів стійкості в широкого ряду патогенів до АМП - у всіх країнах і серед пацієнтів усіх вікових груп [4].

Вже протягом декількох років ми можемо зіткнутися з важкими медичними, соціальними та економічними невдачами, якщо реальні та безпрецедентні глобальні скоординовані дії не будуть негайно вжиті [259]. У зв'язку з обмеженою

можливістю розробки нових АБ, людство повинно використовувати всі можливі шляхи для попередження розвитку стійкості до наявних АМП [291]. Одним із заходів збереження ефективності АБ може бути скорочення обсягу їх використання. У зв'язку з цим зусилля систем охорони здоров'я всіх країн повинні бути направлені на раціональне використання АБ [74, 392]. Наприклад, вибір емпіричної АБТ необхідно засновувати на ретроспективному аналізі результатів бактеріологічного моніторингу [44].

Ключовими напрямками боротьби з АР є: моніторинг АР та строгий контроль застосування АМП, проведення досліджень з АБТ, регулярне забезпечення та обмін інформацією про виникаючу резистентність, пропаганда раціонального застосування АБ [252]. Основними шляхами запобігання АР та її подолання вважають запобігання перенесенню антибіотикорезистентних збудників між пацієнтами та раціональну АБТ [16]. Необхідною умовою успішної АБТ є повна ерадикація збудника [259]. Ключовим заходом поліпшення ефективності застосування АБ є запровадження комплексної програми контролю/нагляду за застосуванням АБ [418].

Спільними зусиллями ВООЗ, Центру контролю та профілактики захворювань (CDC), національних регуляторних органів охорони здоров'я та фармацевтичних компаній країн Європи, Пекінського регіону, США і Канади визначено 4 стратегічних підходи до контролю та утримання АР: 1) Профілактика інфекційних захворювань та запобігання поширенню резистентності до АМП шляхом впровадження принципів раціонального призначення АМП та системи спостереження на національному, регіональному та місцевому рівнях; 2) Відстеження резистентності до АМП та інфекцій, що мають резистентність до АБ, у тому числі і за допомогою створеної за ініціативою ВООЗ єдиної комп'ютерної системи спостереження за антибіотикорезистентними мікроорганізмами - WHONET; 3) Покращення призначення АБТ у клінічній практиці"; 4) Розробка нових АБ та діагностичних тестів для визначення чутливості [346].

Необхідно вжити додаткових заходів, щоб зменшити поширення генів стійкості бактерій у навколишньому середовищі, зменшити поширення стійких

бактерій через продукти харчування, відходи і воду, а також звести до мінімуму рівні АБ і стійких до АБ бактерій у навколишньому середовищі [198].

Швидкі демографічні, екологічні та сільськогосподарські зміни сприяють глобальній кризі АР [389]. Потрібні всеохоплюючі національні та міжнародні проекти, подібні до планів ЄС [121], тому що без узгоджених дій ми ризикуємо втратити багато переваг сучасної медицини, які за останні 70 років стали можливими за допомогою АМП [179].

1.2. Необхідність та перспективи розробки антимікробних засобів на основі синтетичних сполук

Однією з найважливіших проблем сучасної медицини та фармакології є пошук високо біоактивних речовин, придатних для створення нових поколінь лікарських засобів [251]. Інтенсивно наростаюча АР мікроорганізмів диктує необхідність пошуку нових ефективних засобів впливу [55, 85]. Резистентність бактерій до сучасних АБ ставить здоров'я людей під загрозу, і тому, щоб уникнути цієї загрози, необхідно вести пошук нових антибактеріальних з'єднань [104, 325].

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 [53, 233]. Золотий вік відкриття АБ між 1929 і 1970 роками призвів до того, що на ринок з'явилося більше 20 нових класів АБ [170, 309]. З тих далеких пір з'явилося лише два нових класи [196, 413]. На думку науковців [170], щоб повернутися до золотого віку доведеться шукати нові класи АБ і в найближчі 20-60 років потрібно 20 нових класів.

Внаслідок стрімко зростаючого явища стійкості до ліків, пошук нових та ефективних антимікробних агентів є проблемою у всьому світі [235] і бактеріальна стійкість до АБ мотивує дослідників оцінювати все нові антибактеріальні з'єднання [45, 204]. Зараз немає жодного антибіотика, до якого б не виявлялися стійкі штами мікроорганізмів [60]. Сьогодні, наприклад, з 115

розроблених основних АБ 68 уже практично не діють. Найскладніша ситуація з лікуванням дітей, для яких взагалі можна застосовувати не більш 10% існуючих АБ [99]. Однак, за останні 10 років, наприклад, в Україні в лікувальну практику не впроваджено жодного препарату на основі сполук синтетичного походження [60].

На тлі глобального зростання АР спостерігається різке скорочення розробки і випуску на фармацевтичний ринок нових АМП, ефективних щодо проблемних збудників. У першу чергу це стосується грамнегативних нозокоміальних бактерій, що володіють полі- і панрезистентністю [103, 146, 147].

Виходом із ситуації, що склалася в зв'язку зі зростаючою стійкістю збудників інфекційних захворювань до АМП, є інтенсифікація розробки і впровадження у практику охорони здоров'я нових АМП, оскільки сьогодні загально визнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність АБТ можна лише впровадивши в клініку нові АБ [101]. Тому пошук нових АБ і модифікація відомих з метою їх удосконалення залишається одним із головних напрямів сучасної медицини [98]. Існує потреба в більшій кількості досліджень з розробки нових ліків [179].

Прийнято вважати, що основним шляхом подолання резистентності є створення нових АМП, тому що для боротьби зі стійкістю патогенних мікроорганізмів необхідні нові АБ [71, 181, 262, 335]. Саме з цих позицій розробка нових АМП є надзвичайно актуальною [335]. Особливо ефективних проти мікроорганізмів з множинною резистентністю [377]. Тому на необхідність пошуку нових АМП не дарма акцентують увагу вчені багатьох країн, оскільки нових АБ у рік синтезується одиниці, тоді як темпи АР стрімко наростають [123, 286, 335, 359]. Наприклад, з початку цього століття в світі створено не більше 5 нових АБ.

Потреба в нових АБ очевидна, хоча її терміновість варіює. Наприклад, у деяких країнах у лікарнях, особливо у відділеннях інтенсивної терапії, існує небезпечний рівень високостійких бактерій [165]. Водночас, у деяких інших країнах високостійкі бактерії є менш поширені, особливо в позалікарняному середовищі [234, 395].

Нові АБ та діагностичні тести для визначення АР завжди будуть необхідними, щоб утримати зростання кількості резистентних бактерій [346]. Однак, якщо в 1983-1987 роках 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 розвиткові резистентності мікроорганізмів, проте більшість з них знаходилися лише на ранніх етапах розробки [323]. У зв'язку з цим у 2009 році Американське товариство інфекційних хвороб (IDSA) оголосило ініціативу 10x20, згідно якої передбачається до 2020 року розробити 10 нових АБ [226, 312]. У 2015 році уперше за практично 25 років була виділена нова антибактеріальна речовина – теїксобактин, проте зараз вона знаходиться на стадії клінічних досліджень [265]. Слід враховувати, що незважаючи на те, що розробляються деякі нові АБ, ні один з них не буде ефективним проти найбільш небезпечних форм бактерій, стійких до АБ, у т.ч. поява нових ефективних АМП абсолютно не гарантує їх невразливість щодо формування стійкості мікроорганізмів при їх нераціональному використанні [23, 30].

Науково-технічні дослідження нових класів АБ занепали [128, 304, 354]. Не дивлячись на те, що для боротьби з лікарською стійкістю патогенних мікроорганізмів необхідні нові АБ, і розробки нових АБ є наріжними каменями підходу суспільства в боротьбі зі стійкістю та повинні бути продовженими, науково-дослідні та дослідно-конструкторські роботи щодо АБ продовжують зменшуватися [84, 262, 335, 359]. Тому необхідно стимулювати і прискорювати розробку нових АМП.

У даний момент нові АБ майже ніхто не розробляє – це вважається не прибутковою справою [98, 99]. З усіх можливостей протимікробного ринку великі компанії вибирають противірусні препарати, зокрема, розробку препаратів проти ВІЛ та вірусу гепатиту С [48, 94, 218]. Інтерес до гонки за новими антибіотиками став стрімко падати [3].

Тому суспільство стурбоване не лише зростаючою стійкістю мікроорганізмів до АМП, але і відсутністю нових АБ та, особливо, відсутністю

інтересу з боку фармкомпаній щодо їх розробки і впровадження в медичну практику [60, 123].

За останні 50 років були виявлені лише чотири нових класи АБ [409]. АБ втрачають свою ефективність так швидко, що фармкомпанії не встигають створювати нові [63]. Розробка АБ багатьма фармацевтичними компаніями припинена через відсутність матеріальних стимулів, як результат за останні 20 років розробки нових АБ, що вимагають значних економічних витрат, практично не проводилися [113, 39]. АБ мають невисоку рентабельність внаслідок швидкого терапевтичного ефекту, а розробка та впровадження в практику потребує значних коштів та великого проміжку часу (до 10 років і більше) [60]. Поточна орієнтовна вартість розробки одного нового препарату складає від 500 мільйонів до 5 білльйонів доларів США [287, 223]. Залишаються й інші серйозні перешкоди, включаючи складність та вартість проведення великих клінічних випробувань [286]. Так, середня вартість на третьому етапі клінічних випробувань складає 70 мільйонів доларів США [209]. Якщо резистентність мікроорганізмів до АБ буде розвиватися швидкими темпами, то більшість інвестицій будуть незворотно втрачені [35, 286, 307]. Необхідні рішення щодо кращого узгодження економічних та регуляторних підходів до розвитку АБ [227].

Інфраструктура відкриття АБ в академічних та фармацевтичних галузях впала на небезпечно низький рівень [259]. Необхідно докласти більше зусиль для розробки хімічних модифікацій, які допоможуть антимікробним похідним уникати відомих механізмів стійкості [334].

З урахуванням наведеного вище майже в усіх країнах світу ведуться пошуки нових препаратів для боротьби з мікроорганізмами [102]. Найчастіше використовують АБ природного походження, але в останні роки синтетичні АБ набувають все більш важливого значення [36]. Відмічається, що повністю синтетичні АБ зазвичай не викликають такої явної резистентності як природні препарати [9].

Основним шляхом отримання нових АБ стала модифікація вже існуючих препаратів. Пошук нових АМП ведеться серед відомих класів речовин із метою

одержання більш активних шляхом хімічної модифікації молекул сучасних засобів, комбінації АБ, які широко використовуються в клінічній практиці, та серед речовин природного походження [60, 86]. Перспективи розробки і впровадження нових препаратів в аспекті вищезазначених шляхів відображені в роботі [115]. Підкреслюється, що одним із перспективних шляхів пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи [60]. Сьогодні понад 60% ліків, що використовуються в клінічній практиці, є синтетичними похідними, і щоденно розширюється сфера застосування продуктів синтезу медичної хімії [177, 342].

Отже, виявлення та ідентифікація нових лікарських засобів для ефективного лікування інфекційних хвороб є надзвичайно доцільними, оскільки відсутність досліджень і розробок залишає все більше число пацієнтів без яких-небудь альтернатив лікування [284, 343].

1.3. Похідні імідазолів як один з перспективних класів біологічно активних сполук із широким антимікробним спектром дії

Бактеріальна стійкість до АБ мотивує дослідників оцінювати все нові антибактеріальні з'єднання, у т.ч. похідні імідазолу [88, 204]. Імідазоли є привілейованими гетероциклічними біологічно активними речовинами, які успішно застосовуються в клінічній практиці багатьох захворювань [93, 380, 416].

Препарати імідазолу володіють різноманітними лікарськими властивостями і включають протипухлинні, протизапальні, антибактеріальні та протигрибкові, противірусні, антитуберкульозні, антиоксидантні, протиконвульсивні, антигіпертензивні, антипротозойні засоби та антикоагулянти [297, 380, 410, 311, 130, 132, 242, 268, 295, 340, 345, 412, 202, 378, 299, 348, 358, 236, 119, 118, 397].

Імідазоли демонструють фунгіцидний, імунодепресивний, протираковий, антигіпертензивний, протизапальний, антибактеріальний, адреноміметичний, антитиреоїдний ефекти, а їх галогенні похідні - антигіпертензивні, протидіабетичні, анальгетичні, фунгіцидні, противірусні, антибактеріальні та протипухлинні види дії [61, 194, 411].

Різними авторами акцентується увага на різних фармакологічних ефектах похідних імідазолу: протираковому, протигрибковому, антибактеріальному, протитуберкульозному, антипаразитарному, антигістамінному, антинейропатичному, антигіпертензивному, протизапальному, гіпотензивному, противірусному та антикоагулянтному, протидіабетичному, протималярійному, а також імунодепресивному, цитостатичному, противиразковому, адреноміметичному та антитиреоїдному і на зниженні активності ЦНС [129, 152, 155, 281, 361, 399, 416, 172, 190, 212, 114].

Встановлено, що імідазол-2-тіон демонструє антимікробні, протигрибкові, антитиреоїдні, антиоксидантні, кардіотропні, антигіпертензивні, інгібіторні та анти-ВІЛ-властивості, похідні імідазолідин-2-тіону – антимікробну, протигрибкову та анти-ВІЛ-активність, а комплекси гетероциклічних тіонних лігандів з металами мають протигрибкову активність [331]. Чималий інтерес у ряду імідазолу представляють і їх галогенпохідні, серед яких знайдені речовини з антигіпертензивною, антидіабетичною, анальгетичною, фунгіцидною, противірусною, антибактеріальною, протипухлинною активністю [51]. Відомо, що похідні бензімідазолу мають високі антибактеріальні, протигрибкові, противірусні та антипроліферативні властивості [133, 357].

Настільки широке використання людиною і природою як натуральних, так і синтетичних похідних імідазолу і бензімідазолу зумовлено тим, що ці гетероцикли легко синтезуються, стійкі, високоосновні та полярні, і, як результат, дуже схильні до утворення міцних зв'язків і взаємодій. З'являються нові і удосконалюються відомі методи синтезу імідазолвмісних сполук, триває пошук нових видів їх біологічної активності і з'ясовуються механізми їх дії [17]. Імідазолна гетероциклічна система широко використовується для проектування та розробки різних біологічно активних молекул [416]. Імідазоли маніфестують високий фармакологічний потенціал, тому вони є основою для синтезу багатьох клінічних препаратів різних видів діяльності [251]. Наявність ядра імідазолу в кількох категоріях терапевтичних агентів зробило його важливою складовою для розробки нових лікарських засобів [338]. 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 [144, 183]. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів [117, 131, 315]. 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 [269, 360].

Детальний аналіз біологічної активності похідних імідазолу, представлених у науковій літературі з 2000 по 2015 рік, виявив, що похідні імідазолу демонструють значний потенціал антимікробної активності [339]. Високі терапевтичні властивості лікарських засобів, що пов'язані з імідазолом, спонукали синтезувати велику кількість нових хіміотерапевтичних агентів [337]. Потужні широкомасштабні антибактеріальні властивості похідних імідазолу зробили антибактеріальний тест одним із початкових експериментів, які вивчались після синтезу цих агентів [204]. Ядра імідазолу є важливим гетероциклічним кільцем і широкий спектр похідних імідазолу відомі своєю хіміотерапевтичною важливістю, особливо протигрибковою активністю [120].

Похідні імідазолів є надзвичайно перспективною групою хімічних сполук для пошуку нових ефективних антимікробних засобів. Однак, широке та довготривале їх застосування зумовило зростання стійкості до них мікроорганізмів, що значною мірою вплинуло на терапевтичний ефект вказаних лікарських препаратів [416]. Тому прагнення до структурно нових імідазолів з більш ефективними і менш токсичними властивостями та з меншою здатністю до формування мікробної резистентності хоч залишається досить складним завданням, однак є реальним завдяки унікальній структурній особливості імідазольного кільця [257].

Пошук нових біологічно активних імідазолів продовжує залишатись цікавим напрямом пошуків у медичній хімії [316]. Ї окрім дослідження структурних модифікацій клінічних препаратів, розробка імідазольних

протигрибкових сполук з новим структурним скелетом є ще одним значущим напрямком [416].

Незважаючи на наявність низки імідазольних препаратів, наявних у даний час, їх ефективність може бути не повністю досягнута при лікуванні людей через їх слабку розчинність у воді та обмежені властивості розчинення, пов'язані з повільною абсорбцією лікарських засобів, що призводить до неадекватної та мінливої біодоступності [232, 305].

Високі терапевтичні властивості препаратів, пов'язаних з імідазолом, спонукали хіміків синтезувати велику кількість нових хіміотерапевтичних засобів [289]. Похідні імідазолу з високими потенціями антибактеріальної активності знаходяться у фокусі дослідницьких напрямів у багатьох країнах [204]. У зв'язку з чим, у багатьох країнах світу здійснюється синтез нових представників похідних імідазолу та досліджуються їх численні біологічні властивості, у тому числі і антимікробні [19, 27, 135, 324]. В останні роки було опубліковано велику кількість оглядів щодо біологічної активності різних похідних імідазолу [164, 183, 215, 216, 313, 315, 316, 318, 383, 388].

За останній час значно збільшилась кількість досліджень щодо синтезу нових похідних імідазолу та вивчення їх біологічної активності [20, 61]. Так, антимікробна активність виявлена в прекарбенових та металокарбенових сполук імідазолу [72], 1-алкіл-, 1-бензил- та 1-арилоксиетилгідрівантів дихлорімідазолів [251], сполук, отриманих при введенні в положення N⁽¹⁾молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови та галогеналкілів, похідних N-(6-метоксибензо[d]тіазол-2-іл)-2-заміщеного феніл-1H-бенз[d]імідазол-1-карботіоаміду, ряду тіосемикарбазонів, які отримано конденсацією 4-хлор-1H-імідазол-5-карбальдегідів з тіосемикарбазидом, [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот, 5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот, комплексів срібла з похідними бензімідазолу, похідних метилнітроімідазолу, 1,10-метгандиїлбіс(2-метил-1H-імідазолу), N1-, 2-N-дизаміщених 5-арил-2-аміноімідазолів, 3-заміщених амінометил-5-(2-метил-4-нітро-1-імідамометил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів, 3-хлор-4-(1-(морфолінметил))/((4-метилпіперазин-1-

іл)метил)-1H-імідазол-4-іл)-1-(4-заміщений феніл)азетидин-2-онів, похідних N-алкіл(арил)-3-аміно-5H,6H,7H-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбоксамідів, гідрохлоридів нових 1-(2-арилоксиетил- і 2-галогенбензил)-3-(2-гідроксиетил)-2-іміно-1,3-дигідробензімідазолінів, 2'-імідазолінілгідразонів моно- і дикарбонільних з'єднань, [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот, 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1-я-імідазолів і продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном, похідних 3-[(4,5-дифеніл-2-заміщений арил/гетерил)-1H-імідазол-1-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбонової кислоти, комплексів 1-(3-амінопропіл)імідазолів та Ag, 2-аміно-5-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів, похідних 5(4H)імідазолонів, 2,4,5-трибромімідазолу, похідних імідазо[1,2-а]піридину та карбофункціоналізованих похідних імідазолу, похідних імідазо[1,2-а]піридину [296, 343, 108, 109, 110, 235, 336127, 302, 201, 317, 112, 38, 68, 111, 169, 289, 276, 27, 386, 137, 52, 167].

У ряду бензімідазолу виявлено велику кількість сполук з антимікробною дією, у тому числі 2-незаміщені 1-ω-арілоксиалкілбензімідазоли, уреїдобензімідазоли, гідрохлориди 3-арилоксиетил(бензил)-1-карбомоїлметил-2-імінобензімідазолінів [37].

Останнім часом було здійснено багато зусиль для одержання нових імідазольних антибактеріальних агентів з новими структурами і при цьому було виявлено, що вони мають широкий спектр антибактеріальної активності [178, 241, 285, 326, 388, 419]. Особливий інтерес представляють і похідні галогенімідазолів, на основі яких синтезовані великі ряди потенційно біологічно активних речовин, у т.ч. з фунгіцидною, противірусною й іншими видами активності [1, 19].

Імідазольні лікарські засоби є групою протигрибкових препаратів, які мають протигрибкову дію проти широкого спектру грибів [232]. Збільшення використання цих протигрибкових препаратів призвело до розвитку стійкості до них, що значною мірою вплинуло на їх терапевтичні ефекти, у зв'язку з чим існує нагальна необхідність пошуку нових протигрибкових агентів [175, 377, 143, 221, 306]. Сполуки групи азолів, зокрема імідазолу, є в цьому відношенні пріоритетним класом синтетичних протигрибкових засобів [239, 414]. Група

імідазолу переважає серед усіх антимікотиків [73, 315]. Саме тому перспективним є створення нових протигрибкових засобів на основі імідазолу [129]. При цьому структурна модифікація клінічних протигрибкових азолових препаратів є ефективною стратегією для підвищення біологічної активності та розширення активного спектру діючих у клініці препаратів [416]. Останнім часом на основі каркасу імідазолу були отримані нові сполуки з високою протигрибковою активністю [270, 321, 326, 328, 341]. Наприклад, проявляють протигрибкову активність похідні 2-н-бутил-4(5)-хлорімідазолу та 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли [135, 324, 27].

Сполуки, що містять імідазольний і бензімідазольний фрагменти, проявляють також високу антитуберкульозну активність, а 2-(імідазол-4-іл-етанамід)пентандіової-1,5 кислоти, похідні дибромімідазо[1,2-а]піримідинів та нуклеозиди на основі полігалогенімідазолів мають противірусну дію. N-гідроксибісмідазоліни являють собою новий клас перспективних антитрипаносомальних агентів, а похідні біс(індоліл)імідазолу проявляють антиплазмодіальну активність [17, 21, 28, 114, 43, 52, 166, 320, 122].

Серія публікацій, присвячена вивченню властивостей похідних імідазолу, підтверджує перспективність пошуку нових лікарських засобів і зокрема протигрибкових та антибактеріальних препаратів у ряду карбофункціоналізованих похідних імідазолу [92, 167, 168, 169].

Прагнення до структурно нових похідних імідазолів, які будуть більш ефективними при лікуванні, менш токсичними, і менше призводитимуть до побічних ефектів та резистентності мікроорганізмів, викликає великий інтерес та є практично значимим, хоча і залишається дуже складним завданням [257, 420]. Інтенсивний пошук біологічно активних похідних імідазолу триває [49].

Резюмуючи дані наукової літератури слід акцентувати увагу на наступному. Щорічно зростаюча резистентність бактерій до АБ, що призвела до глобального поширення АР бактерій, стала однією з найактуальніших проблем сучасної АБТ. Виходом із ситуації, що склалася в зв'язку зі зростаючою стійкістю збудників

інфекційних захворювань до АМП, є інтенсифікація розробки і впровадження нових антимікробних препаратів, оскільки сьогодні загальновизнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність АБТ можна лише впровадивши в клініку нові АБ. Тому пошук нових АБ і модифікація відомих з метою їх удосконалення залишається одним із головних напрямів сучасної медицини.

Похідні імідазолу належать до одного із найперспективніших типів гетероциклічних сполук, що застосовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів, у тому числі антимікробних. Зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих, у тому числі карбофункціоналізованих похідних імідазолу проявляє антибактеріальну та протигрибкову дію, дослідження антимікробних властивостей їх нових представників залишається пріоритетним.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації поставленої мети та виконання завдань дослідження як об'єкти дослідження використано 5-карбофункціоналізовані похідні імідазолу, а також музейні й клінічні штами умовно-патогенних мікроорганізмів.

2.1. Характеристика нових 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та антимікробних лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння

Для дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності відібрано 161 нову хімічну сполуку, яку одержано в результаті спрямованого органічного синтезу і яка належить до різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів: тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів, 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти, 1-арил-4-хлоро-5-дифторо-(трифторо)метилімідазолів, (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів, 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів, 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів), функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів, бігетероциклічних похідних імідазолу та 5-функціоналізованих імідазолів.

5-карбофункціоналізовані похідні імідазолу синтезовані на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» к.х.н. Черноусом В.О. та к.х.н. Грозав А.М. Будова досліджених сполук підтверджена фізико-хімічними методами аналізу: ЯМР¹H спектроскопією, хромато-мас спектрометрією. Конкретні хімічні формули цих сполук наведені в таблицях розділу 3, в яких також представлені й результати вивчення їх антимікробної активності.

Досліджені 5-карбофункціоналізовані похідні імідазолу є твердими, кристалічними сполуками білого або жовтуватого кольору, без запаху. Температури топлення досліджуваних сполук знаходяться в діапазоні 110-187° С. Вони малорозчинні у воді, 96% спирті та добре розчинні в диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДМФА). Причиною їх низької розчинності у воді є відсутність іоногенних функціональних груп у структурі цих речовин. Проте, завдяки полярним фрагментам молекули, вони добре розчиняються у неполярних розчинниках, що свідчить про їх високу ліпофільність. Наявність імідазольного ядра, яке виявляє амфотерні властивості, прогнозовано підвищує біодоступність досліджуваних сполук, що, разом із ліпофільними властивостями, є причиною їх підвищеної проникності через клітинну стінку. Відносно висока хімічна стійкість досліджуваних речовин дозволяє використовувати їх як у лужному чи кислому середовищах, так і в присутності інших препаратів або допоміжних речовин. Зважаючи на особливості будови цих речовин, пріоритетним є їх використання зовнішньо, у вигляді мазей, що містять неполярні інертні компоненти (вазелін, ланолін, тощо).

Для приготування розчинів 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу використовували 0,1 мл ДМСО і стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин до 1000 мкг/мл.

Як антимікробні лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, відібрано серійні промислові зразки шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь: Біфонал, Клотримазол, Мікогель, Еконазол, Ломексин та Кетодін.

Біфонал - діюча речовина біфоназол (I покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для застосування у дерматології, протигрибкові препарати для місцевого застосування, код АТС D01A C10. Номер реєстраційного посвідчення: UA/2391/01/01, наказ МОЗ: 715 від 10.10.2014, термін дії посвідчення: з 10.10.2014 по 10.10.2019. Біфоназол є протигрибковим засобом широкого спектру дії проти дерматофітів, дріжджових (у т.ч. роду *Candida*), пліснявих (*Malassezia furfur*) та інших грибів; крім того, він

діє проти ряду бактерій, у тому числі грампозитивних коків. Препарат є ефективним за умов резистентності збудників до інших протигрибкових препаратів.

Клотримазол - діюча речовина клотримазол (I покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для лікування захворювань шкіри, код АТС D01A C01. Номер реєстраційного посвідчення: UA/2564/01/01, наказ МОЗ: 771 від 24.10.2014, термін дії посвідчення: з 24.10.2014 по 24.10.2019. До препарату чутливі грибки *Candida* spp., *Malassezia* spp., *Trichophyton* spp., *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp., а також диморфні та вищі гриби. Чутливими до клотримазолу є також трихомонади, деякі анаероби (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*), а також стафілококи, стрептококи та коринебактерії.

Мікогель - діюча речовина міконазол (I покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для місцевого застосування, код АТС D01A C02. Номер реєстраційного посвідчення: UA/1316/01/01, наказ МОЗ: 437 від 27.06.2014, термін дії посвідчення: з 27.06.2014 по 27.06.2019. Препарат є антимікотичним і антибактеріальним засобом. Виражена протигрибкова дія проявляється щодо дерматофітів (*Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*), грибів родів *Candida*, *Cryptococcus* та деяких інших, а також грибів роду *Aspergillus*. Проявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів (переважно стафілококів) і меншою мірою - щодо грамнегативних бактерій.

Еконазол - діюча речовина еконазол (II покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для зовнішнього застосування, код АТС D01A C03. Номер реєстраційного посвідчення: UA/3891/01/01, наказ МОЗ: 614 від 21.09.2015, термін дії посвідчення: з 21.09.2015 по 21.09.2020. Препарат має широкий спектр протигрибкової та антибактеріальної дії - активний щодо дерматофітів (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporium* spp.), дріжджів (*Candida* spp., *Pityrosporum* spp., *Rhodotorula* spp., *Malassezia furfur*), пліснявих грибків (*Aspergillus* spp.,

Cladosporinum spp., *Scopulariopsis brevicaulis*), деяких граммпозитивних бактерій (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Nocardia minutissima*).

Ломексин - діюча речовина фентиконазол (II покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, код АТС D01A F12. Номер реєстраційного посвідчення: UA/6094/01/01, наказ МОЗ: 190 від 07.03.2013, термін дії посвідчення: з 12.10.2012 по 12.10.2017. Препарат виявляє високу фунгістатичну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів (усі види *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), *Candida albicans*, та до інших грибкових інфекцій шкірних покривів та слизових оболонок, а також чинить антибактеріальну дію відносно граммпозитивних мікроорганізмів.

Кетодін - діюча речовина кетоконазол (III покоління імідазолів), фармакотерапевтична група - протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології, код АТС D01A F11. Номер реєстраційного посвідчення: UA/5825/01/01, наказ МОЗ: 1166 від 03.11.2016, термін дії посвідчення: необмежений, з 03.11.2016. Чинить виражену фунгіцидну та фунгістатичну дію на дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*), дріжджові гриби (*Candida spp.*, *Pityrosporum spp.*, *Torulopsis spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*), диморфні і вищі гриби (зуміцети). Менш чутливі до препарату *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, деякі *Dermatiaceae*, *Mucor spp.* та інші фукоміцети, за винятком *Entomophthrales*. Препарат активний також відносно граммпозитивних коків (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*).

2.2. Мікроорганізми – тест-культури, які використанні в роботі

У роботі використано штами умовно-патогенних мікроорганізмів, які отримано з музею живих мікроорганізмів лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», музею живих культур кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», бактеріологічної лабораторії ДУ "Чернівецький обласний лабораторний центр

МОЗ України" та бактеріологічної лабораторії міської дитячої клінічної лікарні м. Чернівці.

Для вивчення були вибрані як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії, різні за таксономічним положенням, а також гриби, що належать до різних родів (*Candida*, *Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton*). Перелік використаних мікроорганізмів, які включали штами, отримані з Американської колекції типових культур (АТСС – American Type Culture Collection), музейні штами 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 25923 F 49	1	Музей живих мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 (209-P)	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (F-51)	1	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1	
<i>Micrococcus luteus</i> var. <i>lysodecticus</i> ATCC 9341	1	
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1	
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	1	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (F-50)	1	
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 6783	1	
<i>Candida parapsilosis</i> ВКПГу 448/10	1	
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	1	
<i>Micrococcus luteus</i> 10240	1	
<i>Bacillus anthracoides</i> 297	1	
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> 537	1	
<i>Bacillus cereus</i> 10702	1	
<i>Bacillus stearothermophilus</i> 718	1	

Продовження таблиці 2.1

Мікроорганізми	Кількість штамів	Звідки одержано мікроорганізми
<i>Bacillus licheniformis</i> ATCC 14580	1	медичний університет»
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25928	1	
<i>Salmonella typhimurium</i> 441	1	Музей живих культур кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
<i>Shigella flexneri</i> 1a 8516	1	
<i>Proteus mirabilis</i> 410	1	
<i>Proteus vulgaris</i> 4636	1	
<i>Hafnia alvei</i> 3188	1	
<i>Serratia marcescens</i> 4150-1	1	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> 623	1	
<i>Yersinia enterocolitica</i> 1466	1	
<i>Alcaligenes faecalis</i> 415	1	
<i>Candida albicans</i> 815	1	
<i>Candida albicans</i> 669/1080	1	
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 20336	1	
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	1	
<i>Aspergillus niger</i> K9	1	
<i>Aspergillus amstelodali</i> K12	1	
<i>Aspergillus fumigatus</i> K 11	1	
<i>Microsporium gypseum</i> 33/Mi 12	1	
<i>Trichophyton interdigitale</i> ATCC 9533	1	
<i>Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale</i> 97	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (127, 146,150, 181, 182, 189, 192, 197, 198, 216, 223, 258, 265, 286, 406)	15	Бактеріологічна лабораторія ДУ
<i>Esherichia coli</i> (198, 267, 286, 300, 435)	5	"Чернівецький обласний центр

Продовження таблиці 2.1

Мікроорганізми	Кількість штамів	Звідки одержано мікроорганізми
192, 243, 247, 248, 256, 265, 266, 315, 319, 358, 406, 440, 442)		лабораторний центр МОЗ України"
<i>Staphylococcus aureus</i>	251	Бактеріологічна лабораторія міської дитячої клінічної лікарні м. Чернівці
<i>Acinetobacter</i>	6	
<i>Enterococcus faecalis</i>	39	
<i>Esherichia coli</i>	42	
<i>Enterobacter spp.</i>	13	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	
Всього	496	

Музейні та клінічні штами мікроорганізмів виявляли типові морфологічні, тинкторіальні та культуральні властивості.

2.3. Методика дослідження антимікробної активності 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу

Вивчення антибактеріальної та протигрибкової дії досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу проведено з використанням загальноприйнятої методики двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [58]. У 96 лункові полістиролові планшети вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл м'ясо-пептонного бульйону містив 10^5 КУО/мл; для грибів використовували 10^4 КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро). Контроль оптичної густини при приготуванні мікробної суспензії досліджуваного мікроорганізму здійснювався денситометрично за

допомогою денситометра DEN-1 Biosan. Далі в першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної сполуки, концентрація якої дорівнювала 1000 мкг/мл. Після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, таким чином отримували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент у наступних рядах лунок з наступними дослідними сполуками, а на інших планшетах - з наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С, інкубували 24 год (для грибів – відповідно 28 °С, 48 год – 2 тижні).

Визначали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) і мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу щодо референс-штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів різних родів. Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. За результатами висіву вмісту лунок планшет з розведеннями на відповідні щільні поживні середовища (для бактерій - м'ясо-пептонний агар, для грибів - щільне середовище Сабуро) встановлювали бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних сполук.

Усі досліді супроводжували відповідними контролями (контролем середовища на стерильність, контролем росту культури в середовищі без сполуки, контролем росту культури в середовищі з розчинником /ДМСО/), а з метою отримання достовірних результатів експерименти проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

2.4. Методики дослідження антимікробної активності 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу при впливі різних фізико-хімічних чинників та швидкості формування резистентності мікроорганізмів до синтезованих сполук

Оскільки білки сироватки крові можуть змінювати активність

протимікробних препаратів в організмі хворого за рахунок зв'язування з ними, нами вивчено вплив різних концентрацій сироватки в живильних середовищах на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу. Вказане вивчення можливості зниження антимікробної активності сполук у присутності білкових субстратів було проведено з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі, що описана в підрозділі 2.3. При цьому як дослідні використовували живильні середовища, що містили 5 % та 10 % сироватки крові. А посіви мікроорганізмів на середовищах без додавання сироватки, що містили такі ж концентрації досліджуваних сполук, як і дослідні, служили контролем.

Беручи до уваги, що коливання рН біологічних рідин у фізіологічних межах можуть впливати на антимікробну активність протимікробних засобів, проведено вивчення впливу різних концентрацій іонів водню на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу. Вказане дослідження здійснено з використанням загальноприйнятої методики двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі, що описана в підрозділі 2.3. При цьому як дослідні використовували живильні середовища, рН яких дорівнював 6,0 та 8,0. Контролем служили величини мінімальних бактеріостатичних (бактерицидних) концентрацій, які отримані при рН 7,2. Досліди повторювали трикратно з кожною концентрацією сироватки крові та іонів водню, а також з кожною концентрацією досліджуваних сполук.

Вивчення формування резистентних варіантів бактерій до нових протимікробних засобів має велике практичне значення. Тому шляхом пасажування стафілококів на МПБ з наростаючими концентраціями 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу вивчали формування стійких варіантів даних мікроорганізмів до досліджуваних антимікробних сполук. Для цього добові культури стафілококів пересівали на середовища, що містили суббактеріостатичні концентрації досліджуваних сполук. Культури, які давали ріст у присутності найвищої концентрації сполуки, використовували для наступного пасажу. При цьому культури пересівали на живильні середовища зі

збільшеною в 2 рази концентрацією досліджуваної сполуки. Усього було здійснено 30 пасажів. Після кожних п'яти пасажів стафілококів у присутності досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу досліджували їх морфологію, тинкторіальні, культуральні, біохімічні ознаки та чутливість до антимікробних сполук.

2.5. Методика дослідження хіміотерапевтичних властивостей 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу

Для з'ясування хіміотерапевтичної характеристики найактивніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу нами використано модель експериментальної трихофітії та експериментальну модель локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин.

Моделювання експериментальних інфекцій проводили на морських свинках (по 18 тварин на кожну модель) масою 390-520 г. Тварин перед проведенням досліду витримували в карантині 14 діб у віварії кафедри мікробіології та вірусології. Морські свинки знаходились на стандартному раціоні віварію та в стабільних умовах утримання - температура повітря 18-20⁰ С, відносна вологість – 50-60%, світловий режим 12С:12Т. У роботі з ними керувались ГОСТ 42 1-88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес». Кількість тварин у статистичній групі становила 6.

Дослідження *in vivo* проведено з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 року.

Експериментальну трихофітію моделювали на безпородних морських свинках (18 тварин) масою 390-470 г. Вибір морських свинок як об'єкта дослідження зумовлений тим, що ці тварини найчастіше використовуються як

тваринна модель для оцінки ефективності протигрибкових сполук проти дерматофітів.

За добу до початку експерименту на боці кожної тварини на світлій ділянці розміром 5x5 см (25 см²) вискубували шерсть. На наступний день проводили інфікування тварин тест-культурою *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* 97, яку вирощували протягом 14 днів при 28 °С на твердому середовищі Сабуро. Для цього мікологічною лопаткою вирізали шматочки (розмірами 5 на 5 мм у кількості 4-х штук) з вирощеної культури з невеликою кількістю середовища Сабуро, розтирали їх у фарфоровій ступці і нанісши на стерильний дрібний наждачний папір втирали в шкіру тварин упродовж 1-2 хвилин до появи краплинок серозної рідини.

Для мікроскопічного дослідження з патологічного матеріалу (шкірні лусочки і кірки з осередку ураження) готували препарати для мікроскопії в 30 % розчині КОН. Мікроскопію проводили при збільшенні x400, враховували наявність елементів грибів в шкірних лусочках і кірках. Паралельно шкірні лусочки, кірки та відрослі воросини з осередків ураження вносили на поверхню середовища Сабуро в чашках Петрі і витримували протягом 10 - 14 днів при 28 °С до появи видимого росту.

Починаючи з 7 дня після зараження, коли формувалася клінічна картина трихофітії, проводили щодня протягом 14 днів лікування експериментальної трихофітії сполукою 2548 (2 % маззю на безводному ланоліні) та лікарським препаратом порівняння – Мікогелем (діюча речовина міконазол (2 %), I покоління імідазолів, фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для місцевого застосування, характеризується вираженою протигрибковою дією щодо дерматофітів, у тому числі *Trichophyton spp.*). Контролем служила група тварин, для лікування яких застосовували безводний ланолін.

Критерієм ефективності препарату була відмінність у термінах лікування дослідних і контрольної груп тварин, яке характеризувалося зникненням клінічних проявів дерматомікозу (лусочок, кірочок, обламаних волосин) і появою волосяного покриву на уражених ділянках.

Локалізовану стафілококову гнійну інфекцію м'яких тканин моделювали на безпородних морських свинках (18 тварин) масою 430-520 г. Для зараження експериментальних тварин використовували штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Морським свинкам напередодні досліду вистригали ділянку шкіри на зовнішній поверхні стегна. На наступний день на цій ділянці з дотриманням правил асептики та зробивши місцеве знеболювання 0,25 % *Sol. Novocaini* наносили шкірно-м'язові рани, а саме проводили висікання скальпелем шкіри та фасціально-м'язового шару діаметром 15 мм. У рану вносили 0,1 мл добової культури референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923, що містив в 1 мл 1 млрд. мікробних клітин. Далі вказана культура стафілокока рівномірно розподілялася дном стерильної пробірки по всій поверхні рани і втиралась упродовж 1 хвилини в тканину шляхом легких обертальних рухів. Створену таким чином рану накривали стерильною поліетиленовою плівкою, яку фіксували клеолом та лейкопластирною стрічкою з подальшим накладанням хрестоподібної бинтової пов'язки.

На третій день, коли розвивалась клініка гнійно-запального враження м'яких тканин, розпочинали лікування шляхом щоденного нанесення сполуки 3062 та лікарського препарату порівняння – Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів, фармакотерапевтична група - протимікробні та антисептичні засоби, виявляє високу фунгістатичну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів, *C. albicans*, а також чинить антибактеріальну дію відносно грампозитивних мікроорганізмів) у вигляді 2 % мазі на безводному ланоліні. Хіміотерапевтичний ефект оцінювали за результатами перебігу раневого процесу – розміру та зовнішнього вигляду ран, наявності гнійних виділень, наявності мікрофлори при посівах виділень із ран та середніх термінів загоєння ран.

Контролем служила група тварин, для лікування локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин яких застосовували безводний ланолін.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням пакету статистичного аналізу Statistic 8.0. При цьому розраховувалися середнє значення (\bar{X}) та стандартна помилка середнього значення ($S_{\bar{x}}$) бактеріостатичних (фунгістатичних) та бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій. Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у дослідних і контрольній групах лабораторних тварин визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок (p). Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПРЕС-ОЦІНКА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ

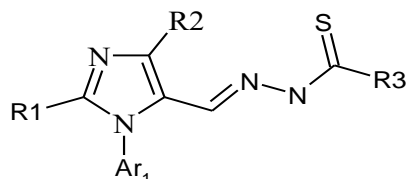
На необхідність пошуку нових антимікробних засобів акцентують увагу вчені багатьох країн, оскільки нових антибіотиків синтезується одиниці, у той час як темпи антибіотикорезистентності стрімко нарастають (Spellberg B. et al., 2013; Sengupta S. et al., 2013). Одним з виходів із ситуації, що склалася, є інтенсифікація розробки та впровадження нових антимікробних препаратів (Фещенко Ю.И., 2009). Тому пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є одним із головних напрямів сучасної медицини (Pidcock L., Garneau-Tsodikova S., 2016). При цьому прогресивним напрямом пошуку лікарських, у т.ч. і антимікробних засобів є цілеспрямований синтез ліків, який базується, насамперед, на накопиченні та систематизації емпіричних даних про зв'язок хімічної будови та біологічної активності речовин. Тому першим етапом таких досліджень є експрес-оцінка антимікробної дії нових хімічних сполук певного класу щодо обмеженого числа референс-штамів. Отримані на даному етапі результати залежностей структура – антимікробна дія є передумовою для наступного другого етапу досліджень - подальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями. Синтезовані в результаті цього сполуки досліджуються на наступному третьому етапі з залученням широкого переліку як референсних, так і клінічних штамів мікроорганізмів порівняно з референс-препаратами, що випускаються фармацевтичною промисловістю і широко використовуються в медичній практиці.

У зв'язку з вказаним вище, на першому етапі наших досліджень проведено експрес-оцінку антимікробної активності нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653) як основи для

наступного цілеспрямованого синтезу нових протимікробних препаратів.

3.1. Експрес-оцінка антибактеріальної та протикандидозної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних

Експрес-оцінці антибактеріальної та протикандидозної дії підлягало 25 нових сполук хімічного синтезу - тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деякі їх похідні наступної загальної формули:



Конкретні хімічні формули цих сполук наведені в табл. 3.1. (вказану таблицю як і інші таблиці та рисунки розділу 3 представлено в додатку А), в якій наведені і результати експрес-оцінки їх антибактеріальної та протикандидозної дії щодо референс-штамів грамположитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів.

Дані, наведені в табл. 3.1, засвідчують, що синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність. Так, проведені мікробіологічні дослідження дозволили встановити, що мінімальна бактеріостатична концентрація (МБсК) досліджених тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних стосовно грамположитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) знаходилась у досить широких межах - від 31,25 до 250 мкг/мл. Однак, переважна більшість (84 %) досліджених сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 31,25 - 62,5 мкг/мл. І лише сполуки 2283, 2344 та 1865, що містять у своїй структурі тiazолідоновий фрагмент, мали МБсК щодо *S. aureus* ATCC 25923 на рівні 125 мкг/мл, а сполука 1913, що додатково містить атом Хлору в положенні 2 імідазольного циклу- на рівні 250 мкг/мл.

Подібні закономірності виявлено при вивченні антибактеріальної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних стосовно *E. coli* ATCC 25922. МБсК вказаних сполук при цьому також знаходилась у досить широких межах - від 31,25 до 250 мкг/мл. Однак, переважна

більшість (80 %) досліджених сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 31,25 - 62,5 мкг/мл. Показово, що сполуки 2283, 2279 та 2344, що містять у положенні 4 імідазольного циклу фрагмент тіоцтової кислоти, виявляли МБсК щодо *E. coli* ATCC 25922 на рівні 125 мкг/мл, а сполука 2331 - на рівні 250 мкг/мл.

Мінімальні бактерицидні концентрації (МБцК) тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних, як правило, у два-чотири рази перевищували їх МБсК та знаходилися на рівні 62,5 - 500 мкг/мл. У 14 % випадків МБцК досліджених сполук були рівними їх МБсК.

При дослідженні антикандидозної активності тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних встановлено, що вона перевищує їх антибактеріальну дію (табл. 3.1). Так, мінімальна фунгістатична концентрація (МФсК) для переважної більшості (84 %) досліджених сполук щодо *S. albicans* ATCC 885-653 знаходилась у межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Лише сполука 1577, що містить у положенні 2 азидну групу, та сполуки 1911 і 1913, які містять тіазолідоновий фрагмент, проявили нижчу протигрибкову дію – їх МФсК становили 62,5 мкг/мл.

Мінімальні фунгіцидні концентрації (МФцК) тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних знаходилися в межах від 15,62 до 250 мкг/мл (табл. 3.1). При цьому в 36 % випадків МФцК були рівними МФсК, у 56 % випадків переважали їх у два рази, і лише у 8 % випадків були більшими в чотири рази.

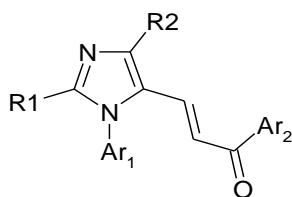
При дослідженні залежності структура – антимікробна активність тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних встановлено, що введення в положення 2 імідазольного циклу азидної групи знижує бактерицидну активність сполук удвічі, а введення тіазолідонового фрагменту – у 4 рази.

Таким чином, МБсК переважної більшості досліджених тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних щодо референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 знаходяться в

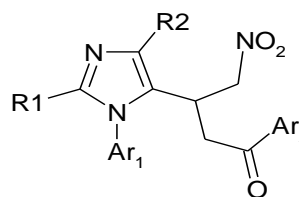
межах 31,25 – 62,5 мкг/мл. Антикандидозна активність цих сполук перевищує їх антибактеріальну дію - МФсК для переважної більшості (84 %) досліджених сполук щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилась у межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Встановлено, що антимікробна активність досліджених сполук залежить від їх хімічної структури - введення в положення 2 імідазольного циклу азидної групи знижує бактерицидну активність сполук удвічі, а введення тіазолідонового фрагменту – у 4 рази.

3.2. Вивчення антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів

Для дослідження антимікробних властивостей відібрано 17 нових сполук хімічного синтезу: 8 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та 9 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів наступної загальної формули:



похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів



похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів

Хімічні формули та назви досліджуваних сполук наведені в табл. 3.2 та 3.3.

Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів наведені в табл. 3.2. Як видно з даних, наведених у цій таблиці, МБсК досліджених сполук щодо референс-штамів як грамположитивних (*S. aureus* ATCC 25923), так і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) знаходяться в межах 31,25 – 125 мкг/мл. Щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 найвищу активність показали сполуки 2663 та 2001. Обидві наведені сполуки, а також сполука 2654 проявили найвищу дію і стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922.

МБцК похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів у два-чотири рази перевищують їх мінімальні бактеріостатичні концентрації та

знаходяться на рівні 62,5 - 250 мкг/мл.

Вивчення антикандидозної активності вказаних похідних виявило в них дещо вищу дію порівняно з антибактеріальною - МФсК сполук щодо *C. albicans* ATCC 885-653 становили від 15,62 до 31,25 мкг/мл, а МФцК відповідно від 15,62 до 250 мкг/мл (табл. 3.2).

Більш широкий, порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів, діапазон антимікробної активності виявлено в похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (табл. 3.3). МБсК досліджених похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів стосовно грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) знаходилась у досить широких межах - від 15,62 (сполука 2671) до 1000 мкг/мл (сполука 2668). Переважна більшість досліджених сполук цієї групи мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 62,5 - 125 мкг/мл.

Подібні закономірності виявлено при вивченні антибактеріальної дії цих сполук стосовно *E. coli* ATCC 25922. МБсК при цьому також знаходилась у досить широких межах - від 31,25 (сполуки 2667 та 2669) до 1000 мкг/мл (сполука 2668).

МБцК цих похідних щодо референс-штамів як грам позитивних (*S. aureus* ATCC 25923), так і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922), як правило, у два-чотири рази перевищували їх МБсК.

Слід зауважити, що антикандидозна активність похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів як і у випадку похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів переважала над їх антибактеріальною дією. МФсК для переважної більшості вказаних сполук щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилась у межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Лише сполуки 2666 та 2668 проявили мінімальну протигрибкову дію – їх МФцК становили 1000 мкг/мл.

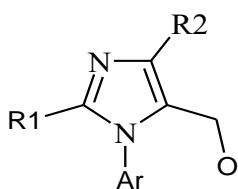
При дослідженні впливу хімічної будови синтезованих похідних на їх антимікробну активність встановлено, що на величину антимікробної дії суттєво впливає тип замісника в положенні 1 імідазольного циклу та тип галогену в арильному заміснику (рис. 3.1). Зокрема, достовірно встановлено, що наявність

метильної групи в бензеновому циклі імідазольного замісника підвищує активність у 25-50 разів. Похідні, що містять в ароматичному радикалі атом Флуору виявляють удвічі більшу бактерицидну дію порівняно з іншими сполуками.

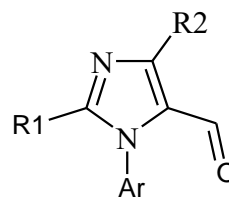
Таким чином, встановлено, що похідним 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та пропан-1-онів притаманна помірна антимікробна дія. Так, МБсК переважної більшості досліджених сполук щодо референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 знаходяться в межах 31,25 – 125 мкг/мл. Показано, що антикандидозна активність похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів як і у випадку похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів переважає над їх антибактеріальною дією - МФсК для переважної більшості вказаних сполук щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилися в межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Також встановлено, що введення толільного замісника в положення 1 імідазольного циклу та атомів Флуору в арильний фрагмент приводить до збільшення антимікробної активності досліджуваних сполук стосовно грампозитивних бактерій.

3.3. Дослідження впливу хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність

Для даного етапу досліджень відібрано 21 сполуку: похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (13 сполук) та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (8 сполук). Загальні їх формули наступні:



похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів



похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів

Хімічні формули вказаних сполук наведені в табл. 3.4 та 3.5.

Проведені мікробіологічні дослідження дозволили встановити, що синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність - МБсК

знаходиться в межах 125 – 250 мкг/мл (табл. 3.4). Винятком була лише сполука 1869, МБсК якої стосовно *E. coli* ATCC 25922 становила 500 мкг/мл. При цьому слід зазначити, що досліджені сполуки в переважній більшості випадків проявляли вищу антибактеріальну активність стосовно грампозитивного *S. aureus* ATCC 25923 порівняно з грамнегативною *E. coli* ATCC 25922.

МБцК цих похідних була, як правило, у два рази більшою від мінімальної МБсК і знаходилася в межах 250 – 500 мкг/мл.

Дослідження антикандидозної активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів виявило їх дію дещо вищу порівняно з антибактеріальною. Так, МФсК вказаних сполук знаходилась у межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Винятком були сполуки 1501 та 1812, МФсК яких складала 62,5 мкг/мл, а також сполука 1843, яка мала ще нижчу МФсК – 125 мкг/мл. МФцК вказаних сполук знаходилася в межах від 31,25 до 250 мкг/мл і була, як правило, у два - вісім разів більшою від МФсК.

Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, які наведені в табл. 3.5, виявили їх дещо нижчу антимікробну дію порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів. Так, МБсК та МФсК похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів стосовно як *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, так і *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилися на рівні 125 - 250 мкг/мл, а МБцК та МФцК – 250 - 500 мкг/мл.

При дослідженні впливу хімічної будови похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність встановлено, що на рівень біологічної активності впливає як тип замісника в положенні 5 імідазольного циклу, так і замісники в положеннях 1, 2 та 4. Зокрема, сполуки спорідненої будови, що мають у положенні 5 спиртовий гідроксил, показали вдвічі більшу активність порівняно зі сполуками з альдегідною групою. Введення в ароматичний цикл арильного замісника ліпофільного атома фтору знижує бактерицидну дію, тоді як введення метильної групи її посилює. Заміна атома Гідрогену в положенні 2 на атом хлору

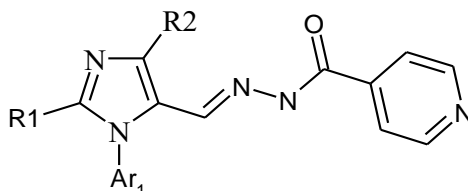
практично не впливає на величину антимікробної дії сполук.

Таким чином, похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів проявляють антимікробну активність щодо грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*C. albicans* ATCC 885-653), що дозволяє їх віднести до хімічних сполук із широким спектром антимікробної дії. Похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів проявляють дещо вищу антимікробну активність порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів. Антикандидозна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів переважає над їх антибактеріальною дією - МФсК вказаних сполук знаходилась у межах від 15,62 до 62,5 мкг/мл, тоді як МБсК – від 125 до 250 мкг/мл.

Дослідження впливу хімічної будови вказаних похідних на їх антимікробну активність показало, що найоптимальнішими параметрами молекули, яка забезпечує антибактеріальну та протигрибкову дію, є наявність у її складі в положенні 1 арильного замісника без ліпофільних груп, відсутність у положенні 2 атома хлору за умови наявності в положенні 5 метилкарбінольного угруповання.

3.4 Скринінгові дослідження антимікробної активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти

Для скринінгового дослідження антимікробних властивостей відібрано 12 нових сполук хімічного синтезу - похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти наступної загальної формули:



Хімічні формули досліджуваних сполук наведені в табл. 3.6., в якій наведені також результати дослідження їх антибактеріальної та протигрибкової активності. Досліджені похідні проявляють помірну антимікробну активність. Так, МБсК переважної більшості цих сполук знаходилась в межах 31,25 – 62,5 мкг/мл.

При цьому слід зазначити, що досліджені сполуки в переважній більшості

випадків проявляли вищу антибактеріальну активність стосовно *E. coli* ATCC 25922 порівняно з *S. aureus* ATCC 25923. МБсК цих сполук стосовно *E. coli* ATCC 25922 становила 31,25 - 62,5 мкг/мл (за винятком сполуки 1575, МБсК якої була на рівні 15,62 мкг/мл), а стосовно *S. aureus* ATCC 25923 - 62,5 мкг/мл (за винятком сполук 1575 та 2618, МБсК яких встановлено на рівні 31,25 мкг/мл).

МБцК вказаних похідних була в два - вісім разів більшою від відповідної МБсК і знаходилася в межах 62,5 – 500 мкг/мл для *S. aureus* ATCC 25923 та 62,5 – 250 мкг/мл для *E. coli* ATCC 25922.

Дослідження антикандидозної активності цих похідних виявило їх дію дещо вищу порівняно з антибактеріальною - МФсК вказаних сполук знаходилась у межах від 15,62 до 62,5 мкг/мл, а МФцК - від 15,62 до 250 мкг/мл. При цьому МФцК переважної більшості досліджених сполук була в два рази більшою від МФсК. Винятком були лише сполуки 1861 та 1862 (у них перевищення склало вісім разів), і сполука 2618, МФсК та МФцК якої знаходились на рівні 15,62 мкг/мл.

Встановлено, що на величину антимікробної дії синтезованих похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти більшою мірою впливає присутність певних замісників у положенні 2 та 4 імідазольного циклу, ніж замісників в ароматичному заміснику положення 1 імідазолу. Зокрема, найвищу бактерицидну активність виявляє сполука 1575, що містить у положенні 4-імідазольного циклу атом Хлору. Заміна Хлору на фрагмент тіогліколевої кислоти призводить до зниження активності вдвічі. Аналогічний результат отримано і при заміні атома Гідрогену в положенні 2 імідазольного циклу на арильний фрагмент або атом Хлору (сполуки 1861 та 1587). Ймовірно, причиною такого впливу є зниження біодоступності досліджуваних сполук внаслідок збільшення молекулярної маси і, як наслідок, зниження розчинності у воді та ліпідах. Слід зауважити, що заміна імідазольного циклу на піразольний (сполука 2618) не приводить до значного посилення активності, що свідчить про переважаючий вплив фрагменту ізонікотинової кислоти на антибактеріальну та протигрибкову дію досліджуваних сполук.

Таким чином, похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти проявляють помірну антимікробну активність (МБсК їх переважної більшості знаходиться в межах 31,25 – 62,5 мкг/мл, а МФсК - від 15,62 до 62,5 мкг/мл). Дослідження залежності «структура-активність» цих похідних виявило, що, у цілому, на величину атибактеріальної дії суттєво впливає тип замісника в положенні 2 та 4 імідазольного циклу, а також молекулярна маса досліджуваних сполук.

3.5. Порівняльний аналіз антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів

Для обґрунтування рекомендацій щодо наступного цілеспрямованого синтезу нових хімічних сполук з вираженими протимікробними властивостями проведено порівняння антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Для вказаного порівняльного аналізу використано наведені в попередніх підрозділах результати вивчення *in vitro* антибактеріальних властивостей 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штамів грамположитивних (*S. aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) та їх антикандидозної активності щодо референс-штаму дріжджоподібних грибів (*C. albicans* ATCC 885-653) (табл. 3.1 – 3.6).

Для аналізу відібрано 75 нових сполук хімічного синтезу, що належать до 6 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів: 13 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (група 1), 8 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 2), 8 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів (група 3), 9 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (група 4), 12 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти (група 5) та 25 тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних (група 6).

Порівняння антимікробної дії проведено окремо стосовно кожного з трьох різних референс-штамів (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 і *C. albicans* ATCC 885-653), при цьому окремо проведено аналіз як бактеріостатичної (фунгістатичної), так бактерицидної (фунгіцидної) активності досліджуваних

сполук. Для кожного з 6 типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів розраховувалися середнє значення (X) та стандартна помилка середнього значення (Sx) бактеріостатичних (фунгістатичних) та бактерицидних (фунгіцидних) концентрацій.

При порівнянні антибактеріальної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів встановлено наступне. Середні значення МБСК цих сполук щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в широкому діапазоні (рис. 3.2). Найнижчі середні значення МБСК ($57,29 \pm 3,51$ мкг/мл) мають похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти (група 5), а найвищі ($244,80 \pm 106,50$ мкг/мл) - похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (група 4). Звертає на себе увагу, що сполуки, які формують групу 4, проявляють антибактеріальну активність щодо *S. aureus* ATCC 25923 у досить широких межах – від 15,62 до 1000 мкг/мл. Вказане зумовлює досить велике значення стандартної помилки середнього значення МБСК для даної групи в результаті істотного впливу замісників на активність досліджуваних сполук.

Похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів (група 3) та тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 6) також проявляють більшу антибактеріальну активність щодо *S. aureus* ATCC 25923 (рис. 3.2). Їх середні значення МБСК становлять відповідно $70,31 \pm 12,87$ та $71,25 \pm 9,11$ мкг/мл. Значно меншу активність проявили похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (група 1) та похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 2), середні значення МБСК яких становлять відповідно $182,69 \pm 17,99$ та $234,37 \pm 15,63$ мкг/мл.

Подібні закономірності виявлено і при порівнянні бактерицидної активності досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (рис. 3.3). Найвищу бактерицидну активність проявляють представники груп 3, 5 та 6 – середні значення їх МБЦК знаходяться в межах від $157,50 \pm 20,45$ до $179,70 \pm 27,54$ мкг/мл. Навпаки, у представників груп 1, 2 та 4 виявлено значно меншу бактерицидну дію - від $340,30 \pm 97,22$ до $468,75 \pm 31,25$ мкг/мл становили середні значення їх МБЦК.

Закономірності, виявлені при порівнянні антибактеріальної дії різних типів імідазолів щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923, були характерними і щодо референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 (рис. 3.4 та 3.5). Щодо *E.coli* ATCC 25922 найактивнішими були похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів (група 3), похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти (група 5) та тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 6). Середні значення їх МБсК становили від $35,16 \pm 3,91$ (група 5) до $77,50 \pm 11,71$ (група 6) мкг/мл (рис. 3.4), а МБцК - від $151,00 \pm 17,97$ (група 5) до $171,90 \pm 22,87$ (група 3) мкг/мл (рис. 3.5).

Похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (група 1), 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 2), 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (група 4), як і у випадку з *S. aureus* ATCC 25923 проявили значно меншу антибактеріальну активність щодо *E.coli* ATCC 25922. Середні значення їх МБсК становили від $218,80 \pm 20,46$ до $230,77 \pm 27,76$ мкг/мл (рис. 3.4), а МБцК - від $298,60 \pm 97,59$ до $451,93 \pm 59,27$ мкг/мл (рис. 3.5).

При дослідженні антикандидозної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів встановлено, що представники 4 з 6 досліджених груп мають МФсК стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 нижчі за 50 мкг/мл (рис. 3.6). Найвищу протигрибкову дію проявляють похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів (група 3) та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти (група 5) - середні значення їх МФсК становили $21,48 \pm 2,86$ та $23,43 \pm 4,08$ мкг/мл (рис. 3.6). Дещо нижчу антикандидозну активність виявили похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (група 1) та тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 6) - середні значення їх МФсК становили $37,27 \pm 8,58$ та $36,25 \pm 9,41$ мкг/мл. А для похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (група 2) та 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (група 4) середні значення МФсК встановлено на рівні $187,50 \pm 23,62$ та $239,60 \pm 143,70$ мкг/мл (рис. 3.6).

Середні значення МФцК різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів наведено на рис. 3.7. Найвищу фунгіцидну активність проявляють представники груп 3, 6, 5 та 1 – середні значення їх МФцК знаходилися в межах від $60,55 \pm 27,45$ до $93,75 \pm 25,76$ мкг/мл. Навпаки, у представників груп 4 та 2 виявлено значно меншу фунгіцидну дію - відповідно $303,80 \pm 140,90$ та $406,20 \pm 45,75$ мкг/мл становили середні значення їх МФцК.

Звертає на себе увагу, що досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють, у цілому, протигрибкову (антикандидозну) дію вищу порівняно з їх антибактеріальною активністю. Так, наприклад, середні значення МФсК усіх шести груп досліджених сполук стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 становили $90,92 \pm 32,04$ мкг/мл, тоді як їх середні значення МБсК - $139,20 \pm 29,71$ мкг/мл стосовно *E.coli* ATCC 25922 та $143,45 \pm 27,60$ мкг/мл стосовно *S. aureus* ATCC 25923. Подібні закономірності виявлено і у відношенні фунгіцидних та бактерицидних концентрацій досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів – середні їх значення були відповідно $167,14 \pm 46,33$, $279,73 \pm 42,57$ та $284,66 \pm 41,26$ мкг/мл.

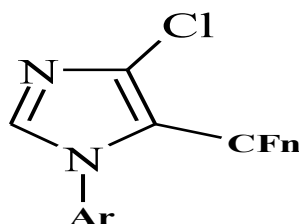
Таким чином, проаналізовані 5-карбофункціоналізовані імідазоли можна віднести до хімічних сполук із широким спектром антимікробної дії, оскільки вони проявляють антимікробну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів. При цьому антикандидозна активність цих сполук перевищує їх антибактеріальну дію. МФцК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів у середньому в 1,84 раза, а МБцК у середньому в 2 рази перевищували їх МФсК та МБсК.

Проведені на даному етапі дослідження дозволили підтвердити перспективність пошуку ефективних антимікробних засобів серед 5-карбофункціоналізованих імідазолів, а порівняння антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів дозволили відібрати їх найперспективніші типи і представники та обґрунтувати рекомендації щодо наступного цілеспрямованого синтезу нових хімічних сполук з вираженими протимікробними властивостями. Синтезовані в результаті цього нові хімічні

сполуки були в подальшому досліджені на наявність та вираженість антимікробних властивостей, результати вивчення яких наведені в наступних підрозділах цього розділу.

3.6. Експрес-оцінка антимікробної дії 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазолів

Досліджувалися шість нових сполук хімічного синтезу - 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазоли наступної загальної формули:



Структурні формули досліджуваних сполук та результати вивчення їх антибактеріальної та протикандидозної дії наведені в табл. 3.7. МБсК досліджених імідазолів стосовно *S. aureus* ATCC 25923 знаходилась у досить широких межах - від 15,62 до 250 мкг/мл. Однак, переважна більшість (66,67 %) досліджених сполук мала МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 15,62 мкг/мл. І лише сполуки 2841 та 2842 мали МБсК щодо *S. aureus* ATCC 25923 на рівні 31,25 та 250 мкг/мл.

МБсК вказаних сполук стосовно *E. coli* ATCC 25922 при цьому також знаходилась у досить широких межах - від 31,25 до 250 мкг/мл. Однак, переважна більшість (83,33 %) сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 31,25 - 62,5 мкг/мл. Показово, що сполука 2841 знову проявила нижчу антибактеріальну активність - її МБсК щодо *E. coli* ATCC 25922 була на рівні 250 мкг/мл.

МБцК цих імідазолів знаходилися на рівні 31,25 - 500 мкг/мл та перевищували їх МБсК у два рази в 41,67 % випадків, у чотири рази – у 16,67 %, у вісім разів – у 25,0 %. У 16,67 % випадків МБцК досліджених сполук були рівними їх МБсК.

При дослідженні антикандидозної активності 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазолів встановлено, що вона перевищує їх

антибактеріальну дію. Так, МФсК для переважної більшості (83,33 %) досліджених сполук щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилась на рівні 15,62 мкг/мл. Лише сполука 2820 не проявила протигрибкової дії – її МФсК та МФцК перевищували 1000 мкг/мл.

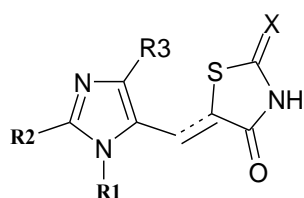
МФцК цих імідазолів також знаходилися в широких межах - від 15,62 до 500 мкг/мл. При цьому в половині випадків МФцК дорівнювали МФсК.

При дослідженні впливу хімічної будови 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазолів на їх антимікробну дію встановлено, що похідні імідазолу 1723 та 1725, які містять у положенні 5 дифторометильний фрагмент, виявляють вдвічі більший протимікробний ефект по відношенню до переважної більшості штамів порівняно з їх трифторометильними аналогами.

Таким чином, 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазоли проявляють помірну протимікробну активність щодо референс-штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів. Дослідження впливу хімічної будови цих сполук на їх антимікробну дію встановило, що дифторометильні похідні виявляють вищу активність, ніж їх трифторометильні аналоги.

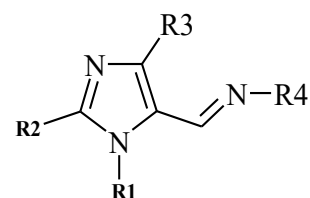
3.7. Експрес дослідження антимікробної дії (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів, 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів

Експрес дослідженню антимікробної дії підлягало 9 нових (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів та 6 нових 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів наступної загальної формули:



(імідазол-5-

іл)іліден(метилен)тіазолідони



1,2,4-тризаміщені імідазоліл-5-

метиленазини та гідразони

Структурні формули досліджуваних (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів та результати вивчення їх антибактеріальної та протикандидозної дії наведені в табл. 3.8. МБсК досліджених сполук щодо референс-штаму *S. aureus*

АТСС 25923 знаходилися в досить широких межах - від 7,81 до 250 мкг/мл. Найвищу активність стосовно цього референс-штаму грампозитивної бактерії проявили сполуки 2393 та 1980 – величини їх МБсК встановлені на рівні 7,81 мкг/мл. Дещо менша (МБсК рівна 15,62 мкг/мл) активність встановлена в сполуки 1969, ще менша (МБсК рівна 31,25 мкг/мл) – у сполук 2175 та 2675. Навпаки, найнижча активність щодо *S. aureus* АТСС 25923 виявлена в сполук 2719, 2003 та 1971.

При аналізі МБцК досліджених (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів стосовно вказаного референс-штаму звертає на себе увагу, що ці величини для переважної більшості сполук були рівними їх МБсК. Лише у випадку сполук 1969 та 2719 вони перевищували МБсК удвічі.

МБсК вказаних сполук стосовно *E. coli* АТСС 25922 також знаходились у досить широких межах - від 7,81 (сполука 1969) до 500 мкг/мл (сполука 2393). При цьому весь цей діапазон концентрацій був майже рівномірно представлений величинами МБсК окремих сполук – 31,25 мкг/мл (сполуки 2175 та 2675), 62,5 мкг/мл (сполука 2719), 125 мкг/мл (сполука 2718) та 250 мкг/мл (сполуки 2003, 1971 та 1980).

МБцК цих сполук стосовно *E. coli* АТСС 25922 перевищували їх МБсК у два рази в 11,11 % випадків, у чотири рази – у 44,44 % випадків. У 4 з 9 випадків МБцК досліджених сполук були рівними їх МБсК.

При дослідженні антикандидозної активності (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів встановлено, що МФсК для переважної більшості (77,77 %) досліджених сполук щодо *C. albicans* АТСС 885-653 знаходилась на рівні 15,62 – 31,25 мкг/мл. Сполука 2393 як і у випадку з референс-штамом *S. aureus* АТСС 25923 проявила найвищу активність – її МФсК та МФцК встановлено на рівні 7,81 мкг/мл, а сполука 2675 – навпаки найнижчу - її МФсК та МФцК встановлено на рівні 62,5 мкг/мл.

МФцК також знаходилися в широких межах - від 7,81 до 125 мкг/мл. При цьому в більше половини випадків МФцК дорівнювали МФсК (табл. 3.8).

Таким чином, (імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідони проявляють помірну

протимікробну активність, при чому в першу чергу щодо референс-штамів дріжджоподібних грибів та грампозитивних бактерій.

Результати скринінгового дослідження антимікробної активності нових 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів представлені в табл. 3.9. У ході цих досліджень встановлено, що вказані сполуки проявляють антимікробну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів. Це дозволяє їх віднести до хімічних сполук із широким спектром антимікробної дії.

При скринінгових дослідженнях антимікробної дії нових 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів встановлено, що антикандидозна активність досліджуваних сполук у переважній кількості випадків перевищує їх антибактеріальну дію, особливо стосовно грамнегативних бактерій (табл. 3.9). Так, наприклад, середні значення МФсК досліджених сполук стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 становили $44,27 \pm 8,47$ мкг/мл, тоді як їх середні значення МБсК - $239,58 \pm 153,2$ мкг/мл по відношенню до *E.coli* ATCC 25922 та $92,45 \pm 38,19$ мкг/мл стосовно *S. aureus* ATCC 25923. Подібні закономірності виявлено і для мінімальних фунгіцидних та бактерицидних концентрацій сполук – їх середні значення були відповідно $200,52 \pm 160,13$, $260,41 \pm 148,37$ та $296,88 \pm 144,76$ мкг/мл.

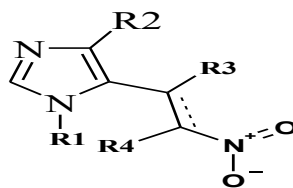
Серед досліджених 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів найвищу антимікробну активність виявлено в сполук 1575 (МБсК щодо *S. aureus* ATCC 25923 рівна 7,81 мкг/мл) та 1587 (МБсК щодо *S. aureus* ATCC 25923 та МФсК щодо *C.albicans* ATCC 885-653 були рівними 15,62 мкг/мл).

Таким чином, проведені порівняння антимікробної активності 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів дозволили відібрати їх найперспективніших представників для наступних поглиблених досліджень їх антимікробних властивостей.

3.8. Антимікробна активність 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів)

Для дослідження антибактеріальної та протикандидозної активності

відібрано 15 нових 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів) наступної загальної формули:



Хімічні формули вказаних сполук наведені в табл. 3.10.

Проведені *in vitro* дослідження дозволили встановити, що синтезовані сполуки проявляють протимікробну активність у першу чергу щодо референс-штамів грампозитивних бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (табл. 3.10). Переважна більшість сполук проявляє досить високу антибактеріальну активність щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 – їх МБсК встановлено на рівні 0,24 – 15,62 мкг/мл. Так, найвищу активність щодо цього референс-штаму проявили сполуки 2398 (МБсК рівна 0,24 мкг/мл), 2287 (МБсК рівна 0,97 мкг/мл) та 2385 (МБсК рівна 3,90 мкг/мл). Ще 40 % сполук мали МБсК на рівні 7,81 – 15,62 мкг/мл. І лише 4 сполуки з 15 досліджених мали МБсК від 125 до 500 мкг/мл.

Досить висока антибактеріальна дія 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів) щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 підтверджена і при аналізі їх МБцК. Так, для 60 % сполук цієї групи МБцК встановлено на рівні 0,24 – 31,25 мкг/мл. Найвищі величини МБцК щодо цього референс-штаму проявили сполуки 2398 (МБцК рівна 0,24 мкг/мл), 2287 (МБцК рівна 0,97 мкг/мл) та 2385 (МБцК рівна 7,81 мкг/мл). Слід звернути увагу, що в найактивніших сполук (2398 та 2287) величини їх МБцК були рівними відповідним МБсК, а в інших сполук групи ці величини також були рівними чи відрізнялись удвічі (табл. 3.10).

Встановлено, що досліджені 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетени(етани) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропени(пропани) також володіють і вираженою антикандидозною активністю. Так, 40 % з них мали МФсК від 3,90 до 7,81 мкг/мл, а решта 60 % - від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Найвища антикандидозна активність виявлена в сполуки 2385 – її як МФсК, так і МФцК становили 3,90 мкг/мл. Слід

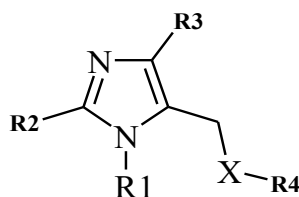
звернути увагу, що вказана сполука була і однією з трьох найактивніших сполук щодо *S. aureus* ATCC 25923. МФцК цих сполук в 53,33 % випадків відповідали їх МФсК, а в 33,33 % випадків перевищували їх удвічі (табл. 3.10).

На відміну від високої антибактеріальної дії щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 та вираженої їх антикандидозної активності щодо референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 ці сполуки проявляли стосовно референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 лише помірну антибактеріальну дію. При цьому їх МБсК та МБцК щодо цього штаму коливалися в межах від 31,25 до 1000 мкг/мл, хоча для більшості сполук даної групи МБсК становили 31,25 – 62,5 мкг/мл, а МБцК – 62,5 – 125 мкг/мл. Найнижчу антибактеріальну активність щодо цієї грамнегативної бактерії проявили сполука 2287 (МБсК та МБцК рівні 1000 мкг/мл) та сполуки 2359 і 2485, для яких МБсК становила 250 мкг/мл, а МБцК - 500 мкг/мл.

Таким чином, дослідження антимікробної активності 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів) дозволили встановити, що ці сполуки проявляють високу протимікробну активність у першу чергу щодо грампозитивних бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Також проведений аналіз дозволив відібрати їх найперспективніших представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протикандидозних властивостей.

3.9. Дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів

У даному дослідженні вивчено протибактеріальну та протигрибкову активність 18 нових функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів наступної загальної формули:



Результати експрес-вивчення антимікробних властивостей цих сполук наведені в табл. 3.11. Аналізуючи отримані результати антибактеріальної активності досліджених сполук стосовно *S. aureus* ATCC 25923 слід зауважити,

що величини їх МБсК знаходилися в досить широких межах - від 1,95 до 1000 мкг/мл. 38,89 % досліджених сполук цієї групи мали МБсК щодо даного штаму на рівні 31,25 - 62,5 мкг/мл, а 27,78 % - на рівні 250 – 500 мкг/мл. Мінімальну активність (МБсК рівна 1000 мкг/мл) виявлено в сполук 1896, 2333 та 2275. Навпаки, проявили високу антибактеріальну активність щодо *S. aureus* ATCC 25923 сполуки 2424, 1947 та 2459, МБсК яких встановлено на рівні відповідно 1,95, 7,81 та 15,62 мкг/мл.

МБцК сполук щодо *S. aureus* ATCC 25923 у третині випадків були рівними їх МБсК, ще в третині випадків були вищими удвічі (табл. 3.11).

Подібні закономірності виявлено і при вивченні антибактеріальної дії цих сполук стосовно *E. coli* ATCC 25922. МБсК при цьому знаходилися в досить широких межах - від 7,81 до 1000 мкг/мл. Однак, більшість (61,11 %) сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 125 - 250 мкг/мл. Встановлено, що сполуки 2424, 2333 та 2599 проявили найвищу активність - їх МБсК щодо *E. coli* ATCC 25922 були рівними відповідно 7,81, 15,62 та 31,25 мкг/мл. МБцК щодо цього штаму в 83,33 % випадків були рівними або вдвічі перевищували їх МБсК.

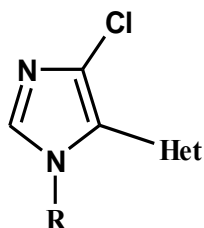
При дослідженні антикандидозної активності встановлено, що для переважної кількості досліджених сполук вона перевищує їх антибактеріальну дію (табл. 3.11). Так, крім сполуки 1896 (МФсК рівна 250 мкг/мл) МФсК сполук даної групи щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилися в межах від 15,62 до 62,5 мкг/мл. При цьому для третини сполук МФсК була рівною 15,62 мкг/мл, ще для однієї третини – 31,25 мкг/мл. МФцК сполук знаходилися в межах від 15,62 до 250 мкг/мл. При цьому в 66,67 % випадків МФцК були рівними МФсК, а в 22,22 % переважали їх у 2 рази, і лише в 11,11 % випадків були більшими в 4 рази.

Таким чином, проведені дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів дозволили встановити, що ці сполуки проявляють різною мірою виражену протимікробну активність як щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та і стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Проведений аналіз ступеня вираженості антимікробної дії досліджених сполук дозволив відібрати їх

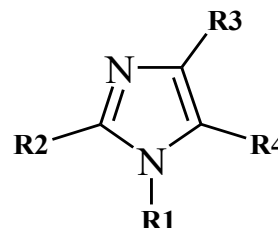
найперспективніших представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протикандидозних властивостей.

3.10. Скринінгове вивчення антимікробної активності бігетероциклічних похідних імідазолу та 5-функціоналізованих імідазолів

Для дослідження антимікробної активності відібрано 32 нові сполуки хімічного синтезу: 14 бігетероциклічних похідних імідазолу та 18 5-функціоналізованих імідазолів наступної загальної формули:



бігетероциклічні похідні імідазолу



5-функціоналізовані імідазоли

Хімічні формули вказаних сполук наведені в табл. 3.12 та 3.13.

Результати скринінгового дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності бігетероциклічних похідних імідазолу наведені в табл. 3.12. МБсК цих похідних імідазолу стосовно *S. aureus* ATCC 25923 знаходилась у досить широких межах - від 3,9 до >500 мкг/мл. При цьому 35,71 % досліджених сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні 15,62 – 32,25 мкг/мл, а ще 35,71 % - на рівні 62,5 – 250 мкг/мл. Найактивнішими щодо *S. aureus* ATCC 25923 виявилися сполуки 2548 та 2549, які мали МБсК рівні відповідно 3,90 та 7,81 мкг/мл. Навпаки, найнижчу активність проявили сполуки 2814 та 2441, МБсК яких встановлена на рівні відповідно 500 та >500 мкг/мл.

МБцК цих сполук щодо *S. aureus* ATCC 25923 також знаходилися в широкому діапазоні - від 7,81 мкг/мл (сполука 2548) до >500 мкг/мл (сполука 2441), однак у 71,43 % випадків величини МБцК становили 62,5 – 250 мкг/мл. МБцК перевищували їх МБсК у 2 рази в 57,14 % випадків, у 4 та 8 разів – по 7,14 % випадків. У 28,57 % випадків МБцК досліджених сполук щодо цього штаму були рівними їх МБсК (табл. 3.12).

МБсК вказаних сполук стосовно *E. coli* ATCC 25922 при цьому також знаходилась у досить широких межах - від 31,25 до >500 мкг/мл. Однак, у цілому

виявлена менша антибактеріальна дія бігетероциклічних похідних імідазолу на цей штам грамнегативної бактерії порівняно з попереднім штамом грампозитивної бактерії. Так, більшість (57,14 %) досліджених сполук мали МБсК щодо даного референс-штаму на рівні лише 31,25 - 125 мкг/мл, а решта проявили ще меншу активність – МБсК становили від 250 до >500 мкг/мл.

МБцК бігетероциклічних похідних імідазолу щодо *E. coli* ATCC 25922 знаходилися на рівні 62,5 - >500 мкг/мл. У 64,29 % випадків вони становили 125 – 500 мкг/мл. У 57,14 % випадків МБцК досліджених сполук щодо цього штаму були рівними їх МБсК, а в 28,57 % випадків перевищували в два рази.

При дослідженні антикандидозної активності бігетероциклічних похідних імідазолу встановлено, що вона перевищує їх антибактеріальну дію як щодо грампозитивної бактерії, так і особливо, грамнегативної бактерії. Так, для переважної більшості (71,43 %) досліджених сполук МФсК щодо *S. albicans* ATCC 885-653 знаходилась на рівні 3,9 – 31,25 мкг/мл. Найактивнішими щодо *S. albicans* ATCC 885-653 як і у випадку з *S. aureus* ATCC 25923 виявилися сполуки 2548 та 2549, які мали МБсК рівні відповідно 3,90 та 7,81 мкг/мл. Навпаки, найнижчу активність проявили сполуки 2771 та 2444, МФсК яких встановлено на рівні відповідно 250 та >500 мкг/мл.

МФцК бігетероциклічних похідних імідазолу знаходилися в межах від 7,81 до 125 мкг/мл (крім сполук 2771 та 2444). При цьому в половині випадків МФцК сполук даної групи були рівними їх МФсК (табл. 3.12).

Вказані вище закономірності, що були виявлені при скринінговому вивченні антимікробних властивостей бігетероциклічних похідних імідазолу, у цілому були характерними і для 5-функціоналізованих імідазолів, результати вивчення антибактеріальної та антикандидозної активності яких наведено в табл. 3.13. Синтезовані сполуки проявляють різною мірою виражену протимікробну активність. Так, проведені дослідження дозволили встановити, що МБсК двох третіх досліджених 5-функціоналізованих імідазолів стосовно грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) знаходилась у межах від 7,81 до 62,5 мкг/мл, з них у кожному другому випадку не перевищувала 15,62 мкг/мл. Найактивнішими

щодо даного штаму були сполуки 1633 та 1804, які мали МБсК на рівні 7,81 мкг/мл.

Встановлено, що в 55,56 % випадків МБцК досліджених 5-функціоналізованих імідазолів були рівними їх мінімальним бактеріостатичним концентраціям, у 16,67 % - перевищували їх у 2 рази, а в 27,78 % - перевищували їх у 4 рази.

Як і у випадку бігетероциклічних похідних імідазолу, встановлено значно нижчу (порівняно з штамом грампозитивних бактерій *S. aureus* ATCC 25923) антибактеріальну активність 5-функціоналізованих імідазолів щодо референс-штаму грамнегативних бактерій *E. coli* ATCC 25922. Так, найвищий результат МБсК щодо даного штаму був лише 31,25 мкг/мл, а більше половини досліджених сполук даної групи мали МБсК рівне/більше 125 мкг/мл. МБсК 5-функціоналізованих імідазолів знаходилися в межах від 62,5 мкг/мл до >500 мкг/мл. При цьому 5 з 18 досліджених сполук мали МБцК >500 мкг/мл. У 44,44 % випадків величини МБцК та МБсК співпадали, а ще в 44,44 % випадків – перевищували їх у 2-4 рази.

При дослідженні антикандидозної активності 5-функціоналізованих імідазолів встановлено, що вона перевищує їх антибактеріальну дію як щодо *S. aureus* ATCC 25923, так і особливо, *E. coli* ATCC 25922. Так, для переважної більшості (88,89 %) досліджених сполук МФсК щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилась на рівні 7,81 – 31,25 мкг/мл. Найактивнішою щодо *C. albicans* ATCC 885-653 виявилася сполука 5507, яка мала МБсК рівну 7,81 мкг/мл. Навпаки, найнижчу активність проявили сполуки 5456 та 2001, МФсК яких встановлено на рівні відповідно 62,5 та 250 мкг/мл.

Встановлено, що МФцК 5-функціоналізованих імідазолів знаходилися в межах від 7,81 до 62,5 мкг/мл (крім сполуки 2001). При цьому в 72,22 % випадків МФцК сполук даної групи були рівними їх МФсК (табл. 3.13).

Таким чином, проведені скринінгові дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії бігетероциклічних похідних імідазолу та 5-функціоналізованих імідазолів дозволили встановити, що ці сполуки проявляють різною мірою

виражену протимікробну активність у першу чергу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грампозитивних бактерій. Проведений аналіз ступеня вираженості антимікробної дії сполук двох досліджених груп дозволив відібрати їх найактивніших представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протикандидозних властивостей.

Висновки до розділу 3

1. Встановлена за експрес-оцінкою антимікробна активність 161 нової сполуки хімічного синтезу, що належить до різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, стосовно референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653) залежить від хімічної будови сполуки, а також таксону мікроба.

2. Результати дослідження підтверджують перспективність пошуку ефективних антимікробних засобів серед 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Порівняння антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів дозволили відібрати їх найперспективніші типи і представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протигрибкових властивостей.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Świżak V., Dejneka Ś., Chornous V., Świżak V., Azarov A. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe 5-funkcjonalizowanych pochodnych imidazolu. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia*. 2017. V. 69. P. 143 – 161 [369].

Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Azarov O.I., Svizhak V.J. Antimicrobial properties of new derivatives of imidazole. *Мікробіол. журн.* 2017. Т. 79, № 5. С. 46-56 [366].

Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Експрес-оцінка антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 4. С. 509-516 [83].

Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Скринінг антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI, № 1 (59). С. 135-139 [90].

Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 126-131 [91].

Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Svizhak V.J. Antimicrobial action of 1-aryl-4-chloro-5-difluoro(trifluoro) methyl-1H-imidazoles. *The Unity of Science*. 2017. October. P. 70-73 [367].

Dejneka S.Y., Svizhak V.K., Chornous V.O. Search of substances with antimicrobial properties among the derivatives of 2,4-disubstitutive 3-(1-aryl-imidazole-5-yl)propen-1-ions and propane-1-ions. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017 [185].

Svizhak V.K., Chornous V.O., Deyneka S.Y. Dependence of structure-al-antimicrobial activity of a number of new 2,4-disubstitutive 1-aryl-imidazole-5-methylcarbonyls and 5-carbaldehydes. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 201-203 [365].

Свижак В.К. Антимикробная активность новых производных 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов. Материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». Самарканд: СамГосМИ, 2017. С. 451 [76].

Svizhak V.K., Dejneka S.Y., Chornous V.O., Svizhak V.Y. Screening examination of antimicrobial action of new 1,2,4-trisubstituted imidazolil-5-methylenazines and hydrazones. *Chernivtsi international medical conference (CIMEC) 2017'1* : матеріали

міжнародної наук.–практ. інтернет–конференції. Чернівці, 02–03 червня 2017 р. Чернівці: Технодрук, 2017. С. 21-22 [368].

Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Порівняльна характеристика антимікробної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 93 [89].

РОЗДІЛ 4

АНТИМІКРОБНА ДІЯ НАЙАКТИВНІШИХ ПРЕДСТАВНИКІВ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ ЩОДО РОЗШИРЕНОГО ПЕРЕЛІКУ МУЗЕЙНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

Проведені експрес-дослідження протибактеріальної та протикандидозної дії 5-карбофункціоналізованих імідазолів дозволили виявити в них різною мірою виражену протимікробну активність та відібрати їх найактивніших представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протигрибкових властивостей. Результати вказаних поглиблених досліджень, які проведено з використанням як музейних, так і клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, наведено в даному розділі.

Як найактивніші представники 5-карбофункціоналізованих імідазолів для поглиблених досліджень відібрано сполуки 2287, 2385, 2393, 2424, 2548, 3061 та 3062, МБсК яких стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 встановлено на рівні 0,24 - 7,8 мкг/мл, а МФсК для переважної більшості з них щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилися в межах від 3,9 до 15,62 мкг/мл. Вказані сполуки належать до різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Так, сполука 2287 належить до 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів, сполука 2385 - до 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів, сполука 2393 - до (імідазол-5-іл)ілідентіазолідонів, сполука 2424 - до функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, сполука 2548 - до 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів, а сполуки 3061 та 3062 належать до біс-четвертинних амонієвих солей, що містять 5-карбофункціоналізований фрагмент. Для вказаних сполук характерна доступність напівпродуктів для синтезу та малостадійність самого синтезу.

Як антимікробні лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, використано серійні промислові зразки шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь: Біфонал (діюча речовина біфоназол, I покоління імідазолів), Клотримазол (діюча речовина клотримазол, I покоління імідазолів), Мікогель (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів), Еконазол (діюча

речовина еконазол, II покоління імідазолів), Ломексин (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів) та Кетодін (діюча речовина кетоконазол, III покоління імідазолів).

4.1. Дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії окремих 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів

Вивчення протибактеріальної та протигрибкової дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів проведено стосовно 38 музейних штамів різних за таксономічним положенням як грампозитивних (14 штамів), так і грамнегативних бактерій (12 штамів), а також дріжджоподібних грибів роду *Candida* (6 штамів) та грибів (6 штамів), що належать до різних родів (*Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton*).

Результати дослідження антибактеріальної дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій наведено в табл. 4.1., а в табл. 4.2 наведені результати вивчення відповідної антибактеріальної дії лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння.

МБсК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій знаходяться в досить широких межах – від 0,24 мкг/мл до 250 мкг/мл. При цьому жодна з вивчених сполук не проявляла найвищу антибактеріальну активність щодо всіх 14 досліджених штамів. Однак, у 64,29 % випадків сполука 3062 демонструвала найнижчі величини МБсК стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій (42,86 %) або мала ці величини на рівні інших найактивніших сполук (21,43 %).

Найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій проявила сполука 3062, середнє значення МБсК якої стосовно всіх цих штамів становило $5,04 \pm 2,15$ мкг/мл, а МБсК знаходилися в діапазоні від 0,24 мкг/мл до 16,62 мкг/мл. Середні значення МБсК сполук 2287 та 2548 становили відповідно $6,59 \pm 1,50$ мкг/мл та $12,90 \pm 4,56$ мкг/мл.

Таблиця 4.1

Антибактеріальна дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3,9/7,8	3,9/7,8	3,9/3,9	0,97/0,97	1,95/3,9	0,24/0,97	1,95/3,9
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	31,25/ 31,25	62,5/ 125	125/ 125	3,9/7,8	7,8/7,8	0,97/7,8	125/ 125
<i>S. aureus</i> 209	15,62/ 15,62	31,25/ 125	125/ 250	7,8/ 15,62	7,8/ 15,62	0,97/ 3,9	250/ 250
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	62,5/ 125	62,5/ 125	125/ 125	7,8/ 15,62	125/ 125	7,8/7,8	125/ 125
<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	15,62/ 31,25	62,5/ 125	62,5/ 62,5	7,8/ 15,62	250/ 500	15,62/ 31,25	125/ 125
<i>M. luteus</i> var. <i>lysodecticus</i> ATCC 9341	3,9/3,9	15,62/ 31,25	3,9/7,8	7,8/15,62	0,97/1,95	3,9/7,8	1,95/3,9
<i>M. luteus</i> ATCC 4698	3,9/31,25	31,25/ 62,5	7,8/ 15,62	0,97/1,95	3,9/7,8	0,48/0,97	31,25/ 31,25
<i>M. luteus</i> 10240	1,95/3,9	7,8/15,62	7,8/ 15,62	0,48/0,97	0,97/0,97	0,48/0,97	7,8/15,62
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0,97/0,97	3,9/7,8	1,95/3,9	1,95/3,9	1,95/3,9	0,97/1,95	7,8/15,62
<i>B. antracoides</i> 297	15,62/ 15,62	125/500	125/250	15,62/ 15,62	62,5/125	1,95/3,9	125/250
<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> 537	1,95/3,9	15,62/ 31,25	3,9/3,9	1,95/1,95	31,25/ 31,25	3,9/7,8	15,62/ 31,25
<i>B. cereus</i> 10702	15,62/ 15,62	31,25/ 62,5	31,25/ 62,5	3,9/7,8	31,25/ 31,25	7,8/62,5	62,5/125
<i>B. stearothermophilus</i> 718	3,9/15,62	7,8/31,25	3,9/ 15,62	15,62/ 31,25	0,97/3,9	7,8/15,62	3,9/7,8
<i>B. licheniformis</i> ATCC 14580	3,9/7,8	15,62/ 15,62	1,95/3,9	15,62/ 31,25	1,95/1,95	1,95/3,9	1,95/1,95

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

Навпаки, найнижчу протибактеріальну дію проявили сполуки 2393 та 2424, середні значення МБсК яких були відповідно $44,92 \pm 14,70$ та $63,20 \pm 20,21$ мкг/мл.

МБсК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій знаходяться в досить широких межах – від 0,24 мкг/мл до 250 мкг/мл. При цьому жодна з вивчених сполук не проявляла найвищу антибактеріальну активність щодо всіх 14 досліджених штамів. Однак, у 64,29 % випадків сполука 3062 демонструвала найнижчі величини МБсК стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій (42,86 %) або мала ці величини на рівні інших найактивніших сполук (21,43 %).

Найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій проявила сполука 3062, середнє значення МБсК якої стосовно всіх цих штамів становило $5,04 \pm 2,15$ мкг/мл, а МБсК знаходилися в діапазоні від 0,24 мкг/мл до 16,62 мкг/мл. Середні значення МБсК сполук 2287 та 2548 становили відповідно $6,59 \pm 1,50$ мкг/мл та $12,90 \pm 4,56$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу протибактеріальну дію проявили сполуки 2393 та 2424, середні значення МБсК яких були відповідно $44,92 \pm 14,70$ та $63,20 \pm 20,21$ мкг/мл.

Водночас, у досліджених 14 музейних штамів грампозитивних бактерій виявлено різну чутливість до вивчених сполук.

Так, найчутливішими до 5-карбофункціоналізованих імідазолів були штами *S. aureus* АТСС 25923 (середнє значення МБсК $2,40 \pm 0,57$ мкг/мл) та *B. subtilis* АТСС 6633 (середнє значення МБсК $2,79 \pm 0,92$ мкг/мл), а найнижчу антибактеріальну дію ці сполуки проявили стосовно штамів *E. faecalis* АТСС 29212 (середнє значення МБсК $73,66 \pm 20,02$ мкг/мл) та *E. faecalis* АТСС 6783 (середнє значення МБсК $79,24 \pm 32,10$ мкг/мл).

МБцК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій у переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МБсК (62,25 % випадків) або рівними їм (29,59 % випадків).

Таблиця 4.2

Антибактеріальна дія лікарських засобів порівняння стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	15,62/ 31,25	1,95/7,8	15,62/ 31,25	3,9/15,62	0,97/15,62	0,97/62,5
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	15,62/ 31,25	0,48/0,48	0,24/0,48	0,24/0,48	0,48/0,48	0,24/0,97
<i>S. aureus</i> 209	31,25/125	0,97/3,9	1,95/7,8	3,9/15,62	0,97/3,9	15,62/31,25
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	62,5/125	0,48/0,48	0,48/0,97	0,48/0,48	0,97/1,95	0,48/0,97
<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	125/125	15,62/ 31,25	125/125	250/250	3,9/15,62	125/125
<i>M. luteus var.</i> <i>lysodecticus</i> ATCC 9341	31,25/62,5	0,97/1,95	0,48/0,97	0,48/0,48	0,24/0,48	0,48/3,9
<i>M. luteus</i> ATCC 4698	31,25/125	0,48/0,97	0,97/1,95	0,48/0,97	0,48/3,9	0,97/0,97
<i>M. luteus</i> 10240	1,95/3,9	0,12/0,48	0,24/0,24	0,24/0,48	0,24/0,97	0,97/1,95
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	31,25/62,5	0,12/0,24	0,48/0,97	0,24/0,48	0,48/0,97	0,24/0,48
<i>B. antracoides</i> 297	125/250	3,9/3,9	3,9/7,8	15,62/62,5	3,9/7,8	15,62/62,5
<i>B. cereus var.</i> <i>mycoides</i> 537	62,5/125	0,48/1,95	1,95/7,8	1,95/3,9	1,95/7,8	7,8/31,25
<i>B. cereus</i> 10702	62,5/125	3,9/15,62	15,62/31,25	3,9/7,8	1,95/3,9	7,8/15,62
<i>B. stearother-</i> <i>mophilus</i> 718	31,25/62,5	1,95/7,8	0,97/3,9	0,97/3,9	0,48/1,95	0,48/1,95
<i>B. licheniformis</i> ATCC 14580	31,25/62,5	0,24/0,48	0,97/0,97	0,48/0,97	0,24/0,48	0,24/0,48

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація;

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

Звертає на себе увагу порівняно висока антибактеріальна активність досліджених лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь щодо

музейних штамів грамполозитивних бактерій. Їх МБсК стосовно цих штамів становили від 0,12 мкг/мл до 250 мкг/мл і в 71,83 % випадків були не вищими 3,92 мкг/мл. Найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грамполозитивних бактерій проявили Клотримазол, Мікогель, Біфонал та Ломексин, середні значення МБсК яких стосовно всіх вивчених штамів були від $1,23 \pm 0,34$ до $12,64 \pm 8,77$ мкг/мл. Найнижчу антибактеріальну дію проявили Еконазол та Кетодін, середні значення МБсК яких були від $20,21 \pm 7,71$ та $47,01 \pm 10,05$ мкг/мл.

Найчутливішими до дії лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, були штами *M. luteus* 10240 (середнє значення МБсК $0,63 \pm 0,29$ мкг/мл), *S. aureus* АТСС 6538 (середнє значення МБсК $2,88 \pm 0,54$ мкг/мл), а найнижчу антибактеріальну дію ці засоби проявили стосовно штаму *E. faecalis* АТСС 6783 (середнє значення МБсК $107,42 \pm 36,69$ мкг/мл).

МБцК лікарських засобів стосовно музейних штамів грамполозитивних бактерій, як і у випадку з вивченими 5-карбофункціоналізованими імідазолами, у переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МБсК або рівними їм.

Порівнюючи антибактеріальну дію найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів (табл. 4.1) та лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння (табл. 4.2), стосовно музейних штамів грамполозитивних бактерій встановлено, що сполука 3060 переважає в 2,38 – 9,33 рази досліджені серійні промислові зразки лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь. Винятками є лише Клотримазол та Мікогель, які проявляли вищу за сполуку 3062 бактеріостатичну дію.

МБсК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій знаходяться в досить широких межах – від 1,95 мкг/мл до 500 мкг/мл (табл. 4.3).

При цьому величину МБсК визначають як самі досліджувані сполуки, так і використані музейні штами, оскільки, з однієї сторони, жодна з вивчених сполук не проявляла найвищу антибактеріальну активність щодо більшості штамів, а, з іншої

сторони, чутливість різних штамів мікроорганізмів до досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів суттєво відрізнялась.

Таблиця 4.3

Антибактеріальна дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>E. coli</i> ATCC 25922	125/125	125/125	31,25/ 62,5	500/ 1000	125/250	3,9/7,8	7,8/ 15,62
<i>E. coli</i> ATCC 25928	125/125	62,5/ 125	250/500	250/500	125/250	31,25/ 62,5	62,5/ 125
<i>S. typhimurium</i> 441	31,25/ 31,25	15,62/ 15,62	15,62/ 31,25	31,25/ 62,5	15,62/ 15,62	31,25/ 62,5	31,25/ 62,5
<i>S. flexneri</i> 1a 8516	7,8/ 15,62	7,8/ 15,62	7,8/ 31,25	15,62/ 31,25	7,8/ 15,62	15,62/ 62,5	1,95/ 7,8
<i>P. mirabilis</i> 410	31,25/ 31,25	31,25/ 31,25	62,5/ 62,5	31,25/ 62,5	125/ 125	31,25/ 125	62,5/ 125
<i>P. vulgaris</i> 4636	31,25/ 31,25	31,25/ 62,5	31,25/ 62,5	62,5/ 125	31,25/ 62,5	62,5/ 250	15,62/ 31,25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	62,5/ 62,5	62,5/ 62,5	62,5/ 125	62,5/ 125	125/ 125	125/ 250	62,5/ 125
<i>H. alvei</i> 3188	15,62/ 31,25	7,8/ 31,25	31,25/ 31,25	31,25/ 31,25	15,62/ 62,5	31,25/ 62,5	31,25/ 62,5
<i>S. marcescens</i> 4150-1	7,8/ 15,62	7,8/ 7,8	7,8/ 15,62	15,62/ 31,25	7,8/ 7,8	15,62/ 15,62	31,25/ 62,5
<i>Y. pseudotuberculosis</i> 623	1,95/7,8	3,9/7,8	7,8/7,8	7,8/15,62	3,9/7,8	31,25/ 62,5	7,8/ 15,62
<i>Y. enterocolitica</i> 1466	7,8/7,8	15,62/ 15,62	3,9/7,8	3,9/7,8	15,62/ 15,62	15,62/ 62,5	31,25/ 62,5
<i>A. faecalis</i> 415	125/250	250/500	250/500	125/250	250/500	125/250	250/500

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

Так, як мінімум стосовно третини досліджених музейних штамів грамнегативних бактерій демонструють найвищу бактеріостатичну дію сполуки 2287, 2385, 2548 та 3062. При чому, найнижчі величини МБсК стосовно окремих музейних штамів грамнегативних бактерій встановлено у сполук 3062, 2385, 2393,

2287 та 3061 на рівні 3,9 мкг/мл, а в сполук 2548 та 2424 - 1,95 мкг/мл. Середні значення МБсК сполук 3062 та 2548 становили відповідно $43,29 \pm 11,77$ мкг/мл та $48,34 \pm 14,11$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу протибактеріальну дію проявили сполуки 2393 та 3061, середні значення МБсК яких були відповідно $63,48 \pm 25,80$ та $70,64 \pm 22,54$ мкг/мл.

Водночас, у досліджених 12 музейних штамів грамнегативних бактерій виявлено різну чутливість до вивчених сполук. Наприклад, МБсК для переважної більшості досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно *S. flexneri* 1a 8516 та *Y. pseudotuberculosis* 623 знаходилися на рівні 1,95 – 7,8 мкг/мл, стосовно *Y. enterocolitica* 1466 - 3,9 – 15,6 мкг/мл, стосовно *S. marcescens* 4150-1 - 7,8 – 15,6 мкг/мл, а стосовно *E. coli* ATCC 25928 - 62,5 – 250 мкг/мл і стосовно *A. faecalis* 415 - 125 - 250 мкг/мл.

МБцК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій у переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МБсК або рівними їм.

Звертає на себе увагу порівняно низька антибактеріальна активність досліджених лікарських засобів щодо музейних штамів грамнегативних бактерій - їх МБсК стосовно цих штамів становили від 31,25 мкг/мл до 250 мкг/мл і в 70,83 % випадків були на рівні 31,25 мкг/мл – 62,5 мкг/мл, а найнижчу антибактеріальну дію проявили Еконазол, Ломексин та Клотримазол, середні значення МБсК яких були від $98,96 \pm 22,04$ до $109,38 \pm 26,23$ мкг/мл. (табл. 4.4).

Найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 12 досліджених музейних штамів грамнегативних бактерій проявили Кетодін, Мікогель та Біфонал, середні значення МБсК яких стосовно всіх вивчених штамів були від $70,31 \pm 7,81$ до $80,73 \pm 17,82$ мкг/мл.

Найчутливішими до дії лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, були штами *Y. enterocolitica* 1466 (середнє значення МБсК $52,8 \pm 6,59$ мкг/мл), *S. marcescens* 4150-1 (середнє значення МБсК $52,8 \pm 6,59$ мкг/мл), *Y. pseudotuberculosis* 623 (середнє значення МБсК $57,3 \pm 14,91$ мкг/мл) та *S typhimurium* 441 (середнє значення МБсК $57,3 \pm 5,21$ мкг/мл), а найнижчу

антибактеріальну дію ці засоби проявили стосовно штамів *E. coli* ATCC 25928 (середнє значення МБсК 156,3±31,25 мкг/мл) та *A. faecalis* 415 (середнє значення МБсК 177,1±46,11 мкг/мл).

Таблиця 4.4

Антибактеріальна дія лікарських засобів порівняння стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>E. coli</i> ATCC 25922	62,5/125	125/250	62,5/125	62,5/125	62,5/125	62,5/125
<i>E. coli</i> ATCC 25928	125/250	62,5/125	125/250	125/250	250/250	250/500
<i>S. typhimurium</i> 441	62,5/125	62,5/125	62,5/125	62,5/125	31,25/62,5	62,5/62,5
<i>S. flexneri</i> 1a 8516	62,5/125	62,5/250	31,25/62,5	125/125	62,5/62,5	31,25/62,5
<i>P. mirabilis</i> 410	125/250	125/125	62,5/125	62,5/125	125/125	125/250
<i>P. vulgaris</i> 4636	62,5/62,5	62,5/125	62,5/125	250/500	125/125	125/125
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	62,5/250	62,5/62,5	62,5/125	62,5/62,5	250/250	31,25/62,5
<i>H. alvei</i> 3188	62,5/62,5	250/250	62,5/125	62,5/125	31,25/62,5	31,25/62,5
<i>S. marcescens</i> 4150-1	62,5/125	62,5/62,5	62,5/125	62,5/250	31,25/62,5	31,25/62,5
<i>Y. pseudotuberculosis</i> 623	62,5/62,5	31,25/62,5	62,5/125	31,25/62,5	31,25/62,5	125/125
<i>Y. enterocolitica</i> 1466	62,5/62,5	31,25/62,5	62,5/62,5	31,25/62,5	62,5/62,5	62,5/125
<i>A. faecalis</i> 415	31,25/62,5	31,25/62,5	250/500	250/500	250/500	250/500

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

МБцК препаратів порівняння стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій, як і у випадку з вивченими 5-карбофункціоналізованими імідазолами, у переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МБсК або рівними їм.

Порівнюючи результати дослідження антибактеріальної дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій (табл. 4.3) та результати вивчення відповідної антибактеріальної дії лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння (табл. 4.4), слід зазначити, що досліджені сполуки проявляють вищу активність ніж препарати порівняння. Так, якщо досліджені серійні промислові зразки шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь проявляли бактеріостатичну дію щодо окремих музейних штамів грамнегативних бактерій у найефективніших випадках на рівні 31,25 мкг/мл, то досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли - на рівні 1,95 мкг/мл - 3,9 мкг/мл. Тобто досліджені імідазоли проявили антибактеріальну дію стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій у 8 – 16 разів вищу порівняно з лікарськими засобами, включеними у дослідження для порівняння.

Встановлено, що досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють різною мірою виражені антикандидозні властивості – їх МФсК стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* становили від 0,97 мкг/мл до 125 мкг/мл, хоча в третині випадків вони не перевищували 15,6 мкг/мл (табл. 4.5).

Найвищу антикандидозну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів кандид проявила сполука 2548, середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів кандидат становило $2,11 \pm 0,59$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,97 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Середні значення МФсК сполук 2287 та 2385 становили відповідно $18,88 \pm 4,33$ мкг/мл та $20,18 \pm 8,70$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу антикандидозну дію проявили сполуки 3062 та 3061, середні значення МФсК яких були відповідно $78,13 \pm 15,63$ та $104,17 \pm 13,18$ мкг/мл.

Найчутливішими до 5-карбофункціоналізованих імідазолів були штами *C. albicans* АТСС 885/653 (середнє значення МФсК $24,55 \pm 9,97$ мкг/мл) та *C. albicans* 669/1080 (середнє значення МФсК $38,64 \pm 17,68$ мкг/мл), а найнижчу антикандидозну дію ці сполуки проявили стосовно штамів *C. parapsilosis* ВКПГУ 448/10 (середнє значення МФсК $54,13 \pm 14,48$ мкг/мл) та *C. krusei* АТСС 6258 (середнє значення МФсК $61,52 \pm 22,71$ мкг/мл).

Таблиця 4.5

**Антикандидозна дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів
стосовно музейних штамів (МФсК/МФцК, мкг/мл)**

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполук а 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>C. albicans</i> АТСС 885/653	3,9/3,9	3,9/3,9	7,8/7,8	15,62/ 15,62	62,5/62,5	62,5/62,5	15,62/ 15,62
<i>C. albicans</i> 815	1,95/3,9	15,62/ 31,25	7,8/31,25	15,62/ 31,25	125/125	62,5/125	62,5/62,5
<i>C. albicans</i> 669/1080	0,97/0,97	7,8/15,62	7,8/15,62	3,9/7,8	125/250	62,5/250	62,5/62,5
<i>C. tropicalis</i> АТСС 20336	0,97/3,9	15,62/ 31,25	31,25/ 31,25	15,62/ 31,25	125/250	125/125	62,5/125
<i>C. krusei</i> АТСС 6258	0,97/0,97	15,62/ 15,62	7,8/31,25	31,25/ 125	125/250	125/250	125/250
<i>C. parapsilosis</i> ВКПГУ 448/10	3,9/7,8	62,5/125	125/250	31,25/ 62,5	62,5/250	31,25/ 62,5	62,5/125

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

МФцК досліджених сполук стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* були рівними або вдвічі більшими за їх МФсК.

Лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, проявили виражену антикандидозну дію стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* – їх МФсК становили від 0,24 мкг/мл до 31,25 мкг/мл, а середні значення їх МФсК стосовно всіх вивчених штамів кандид знаходилися в діапазоні від $2,19 \pm 0,77$ мкг/мл (Клотримазол) до $14,32 \pm 3,73$ мкг/мл (Біфонал) (табл. 4.6).

Найвищу чутливість до вивчених лікарських препаратів проявили штами *C. parapsilosis* ВКПГУ 448/10 (середнє значення МФсК становило $1,74 \pm 1,22$ мкг/мл) та *C. krusei* АТСС 6258 (середнє значення МФсК $2,66 \pm 1,17$ мкг/мл). Навпаки, *C. albicans* 815 була найбільш стійкою, хоча середнє значення її МФсК встановлено на рівні лише $17,54 \pm 4,70$ мкг/мл.

Таблиця 4.6

Антикандидозна дія лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, стосовно музейних штамів (МФсК/МФцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	0,48/0,97	0,97/62,5	15,62/62,5	3,9/62,5	3,9/62,5	15,62/62,5
<i>C. albicans</i> 815	31,25/ 62,5	7,8/15,62	31,25/31,25	15,62/ 31,25	3,9/7,8	15,62/62,5
<i>C. albicans</i> 669/1080	15,62/ 31,25	0,97/1,95	7,8/15,62	3,9/15,62	0,97/1,95	7,8/15,62
<i>C. tropicalis</i> ATCC 20336	7,8/31,25	7,8/15,62	15,62/15,62	15,62/ 31,25	3,9/7,8	7,8/15,62
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	1,95/1,95	0,12/0,48	7,8/7,8	1,95/3,9	0,24/1,95	3,9/3,9
<i>C. parapsilosis</i> ВКПГУ 448/10	0,24/0,48	0,24/0,48	7,8/15,62	0,97/3,9	0,24/0,48	0,97/0,97

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

МФцК досліджених препаратів порівняння стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* у переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МФсК або були рівними їм.

Проведене порівняння антикандидозної активності досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів та лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, дозволило встановити, що препарати порівняння виявили вищу фунгістатичну та фунгіцидну дію порівняно з дослідженими 5-карбофункціоналізованими імідазолами. Винятком була лише сполука 2548, середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених музейних штамів кандид (2,11±0,59 мкг/мл) було приблизно рівним середньому значенню МФсК Клотримазолу (2,19±0,77 мкг/мл), дещо нижчим за середнє значення МФсК Мікогелю (2,99±1,53 мкг/мл) та значно нижчим за середні значення МФсК інших препаратів порівняння (від 7,00±2,77 мкг/мл до 14,32±3,73 мкг/мл).

Таким чином, встановлено, що сполука 2548 проявляє антикандидозну активність стосовно музейних штамів кандид на рівні Клотримазолу та переважає

за нею решту досліджених лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь в 1,42 – 6,79 раза.

Дослідження протигрибкової дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грибів, що належать до різних родів (*Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton*), встановило наявність у цих сполук протигрибкової активності (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Протигрибкова дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів (МФсК/МФцК, мкг/мл)

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>A. niger</i> K9	0,48/ 0,48	7,8/7,8	62,5/ 62,5	7,8/7,8	62,5/ 62,5	125/125	62,5/ 62,5
<i>A. amtelodali</i> K12	1,95/ 1,95	7,8/7,8	125/125	15,62/ 15,62	250/250	125/125	125/125
<i>A. fumigatus</i> K 11	0,12/ 0,12	0,12/ 0,12	15,62/ 15,62	0,12/ 0,12	3,9/3,9	3,9/3,9	7,8/7,8
<i>M. gypseum</i> 33/Mi 12	15,62/ 15,62	31,25/ 31,25	62,5/ 62,5	31,25/ 31,25	62,5/ 62,5	62,5/ 62,5	125/125
<i>T. interdigitale</i> ATCC 9533	0,12/ 0,12	0,97/ 0,97	7,8/7,8	0,48/ 0,48	31,25/ 31,25	7,8/7,8	3,9/3,9
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i> 97	0,12/ 0,12	0,97/ 0,97	15,62/ 15,62	0,97/ 0,97	15,62/ 15,62	1,95/ 1,95	3,9/3,9

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

МФсК найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грибів знаходилися в широких межах (від 0,12 мкг/мл до 250 мкг/мл), хоча в 52,38 % випадків вони не перевищували 7,8 мкг/мл. Найвищу фунгістатичну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів грибів проявила сполука 2548, середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів становило $3,07 \pm 2,53$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,12

мкг/мл до 15,62 мкг/мл. При чому, у половині випадків величини МФсК цієї сполуки були рівними 0,12 мкг/мл, і по одному випадку - відповідно 0,48 мкг/мл, 1,95 мкг/мл та 15,62 мкг/мл. Дещо нижчу протигрибкову дію встановлено в сполук 2385 та 2287, середні значення МФсК яких становили відповідно $8,15 \pm 4,83$ мкг/мл та $9,38 \pm 5,02$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу протигрибкову дію проявила сполука 3061, середнє значення МФсК якої було рівним $70,96 \pm 37,12$ мкг/мл.

Найчутливішими до 5-карбофункціоналізованих імідазолів були штами *A. fumigatus* К 11 (середнє значення МФсК $4,51 \pm 2,14$ мкг/мл), *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97 (середнє значення МФсК $5,59 \pm 2,63$ мкг/мл) та *T. interdigitale* АТСС 9533 (середнє значення МФсК $7,48 \pm 4,15$ мкг/мл). Найнижчу протигрибкову дію ці сполуки проявили стосовно штаму *A. amtelodali* К12 (середнє значення МФсК $92,91 \pm 34,24$ мкг/мл). МФцК сполук стосовно музейних штамів грибів були рівними їх МФсК.

Лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, проявили виражену фунгістатичну дію стосовно музейних штамів грибів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Протигрибкова дія лікарських засобів порівняння стосовно музейних штамів грибів (МФсК/МФцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>A. niger</i> К9	62,5/62,5	1,95/1,95	1,95/1,95	0,12/0,12	0,48/0,48	0,12/0,12
<i>A. amtelodali</i> К12	125/125	7,8/7,8	1,95/1,95	0,12/0,12	1,95/1,95	3,9/3,9
<i>A. fumigatus</i> К 11	7,8/7,8	0,97/0,97	1,95/1,95	3,9/3,9	1,95/1,95	1,95/1,95
<i>M. gypseum</i> 33/Мі 12	125/125	0,12/0,12	1,95/1,95	0,97/0,97	0,48/0,48	1,95/1,95
<i>T. interdigitale</i> АТСС 9533	1,95/1,95	0,06/0,06	0,06/0,06	0,12/0,12	0,24/0,24	0,03/0,03
<i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i> 97	0,03/0,03	0,12/0,12	0,06/0,06	0,06/0,06	0,24/0,24	0,12/0,12

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

Їх МФсК стосовно цих штамів знаходилися в широких межах (від 0,03 мкг/мл до 125 мкг/мл), хоча у 86,11 % випадків вони не перевищували 3,9 мкг/мл. Так, для Еконазолу та Ломексину найбільше значення МФсК стосовно всіх 6 досліджених штамів становило 3,9 мкг/мл, а для Біфоналу та Клотримазолу - 1,95 мкг/мл.

Найвищу протигрибкову дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів грибів проявили Клотримазол та Еконазол, середні значення МФсК яких стосовно всіх вивчених штамів становили $0,89 \pm 0,34$ мкг/мл та $0,88 \pm 0,62$ мкг/мл. При чому, у двох з трьох випадків величини МФсК цих сполук не перевищували 0,12 мкг/мл (у випадку Еконазолу) та 0,48 мкг/мл (у випадку Клотримазолу). Дещо нижчу протигрибкову дію встановлено в Біфоналу, Ломексину та Мікогелю, середні значення МФсК яких становили від $1,32 \pm 0,40$ мкг/мл до $1,84 \pm 1,23$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу протигрибкову дію проявив Кетодін, середнє значення МФсК якого було рівним $53,71 \pm 24,43$ мкг/мл.

Найчутливішими до препаратів порівняння були штами *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97 (середнє значення МФсК $0,11 \pm 0,03$ мкг/мл) та *T. interdigitale* ATCC 9533 (середнє значення МФсК $0,41 \pm 0,31$ мкг/мл). Найнижчу протигрибкову дію лікарські засоби, що включені в дослідження для порівняння, проявили стосовно штаму *A. amtelodali* K12 (середнє значення МФсК $23,46 \pm 10,34$ мкг/мл).

Проведене порівняння протигрибкової активності досліджених лікарських засобів з групи імідазолів та найактивнішої серед вивчених 5-карбофункціоналізованих імідазолів сполуки 2548 дозволило встановити наступне. За величиною середнього значення МФсК ($3,07 \pm 2,53$ мкг/мл) сполука 2548 переважала лише Кетодін, середнє значення МФсК якого було рівним $53,71 \pm 24,43$ мкг/мл, та поступалася іншим препаратам порівняння, середні значення МФсК яких становили від $0,88 \pm 0,62$ мкг/мл до $1,84 \pm 1,23$ мкг/мл. Водночас, результати порівняльного аналізу протигрибкової дії досліджених лікарських засобів та сполуки 2548 стосовно окремих музейних штамів грибів дозволили виявити ряд інших переваг цієї сполуки. Так, сполука 2548 за величиною МФсК стосовно штаму *A. niger* K9 переважає Кетодін, Мікогель, Біфонал та

знаходиться на рівні Клотримазолу, стосовно штаму *A. amtelodali* К12 переважає Кетодін, Мікогель, Ломексин та знаходиться на рівні Біфоналу і Клотримазолу, стосовно штаму *A. fumigatus* К 11 переважає всі досліджені препарати порівняння, стосовно штаму *M. gypseum* 33/Мі 12 переважає лише Кетодін, стосовно штаму *T. interdigitale* АТСС 9533 переважає Кетодін і Клотримазол та знаходиться на рівні Еконазолу, а стосовно штаму *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97 переважає Клотримазол та знаходиться на рівні Мікогелю, Еконазолу та Ломексину.

Таким чином, вивчення протибактеріальної та протигрибкової дії 5-карбофункціоналізованих імідазолів, яке проведене з використанням 38 музейних штамів різних за таксономічним положенням грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грибів, що належать до різних родів (*Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton*), дозволило виявити найактивніші сполуки. Такими сполуками стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій є сполука 3062 (середнє значення МБсК якої в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій становило $5,04 \pm 2,15$ мкг/мл, а МБсК знаходилися в діапазоні від 0,24 мкг/мл до 31,25 мкг/мл.), стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій – сполуки 3062 та 2548 (середні значення МБсК яких становили відповідно $43,29 \pm 11,77$ мкг/мл та $48,34 \pm 14,11$ мкг/мл), стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* - сполука 2548 (середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів кандид становило $2,11 \pm 0,59$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,97 мкг/мл до 3,9 мкг/мл), стосовно музейних штамів грибів родів *Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton* – сполука 2548 (середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів грибів становило $3,07 \pm 2,53$ мкг/мл, а МФсК - від 0,12 мкг/мл до 15,62 мкг/мл).

4.2. Вивчення протимікробної активності 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів

Перед проведенням досліджень з клінічними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів ми вважали за доцільне та необхідне здійснити аналіз видового складу основних збудників інфекцій, які виділяються практичними

бактеріологічними лабораторіями міста Чернівці й області, та провести аналіз рівня чутливості до антибіотиків цих клінічних штамів мікроорганізмів.

Беручи до уваги, що широке розповсюдження гнійно-запальних захворювань різного генезу є важливою проблемою сучасної медицини, оскільки спостерігається ріст їх кількості серед усіх вікових груп та наявність тяжкості перебігу, висока летальність та складність лікування, метою даного етапу дослідження було провести аналіз таксономічного складу мікробіоти, що формував запальний процес гнійних ран хворих у Міській клінічній дитячій лікарні м. Чернівці у 2012-2015 роках, та провести аналіз рівня чутливості до антибіотиків різних фармакологічних груп клінічних штамів бактерій, ізольованих та ідентифікованих упродовж цих років із вмісту гнійних ран.

У результаті проведеного при цьому аналізу встановлено, що в період із 2012 р. по 2014 р. із виділень гнійних ран було виділено та ідентифіковано 419 штамів мікроорганізмів-збудників: 173 штами – у 2012 році, 84 штами – у 2013 році, 162 штами – у 2014 році.

Із загальної кількості штамів умовно патогенних мікроорганізмів-збудників гнійно-запальних інфекцій - 290 (69,21%) складали грампозитивні та 129 (30,79%) грамнегативні мікроорганізми. Вказані результати співпадають з даними наукової літератури - у більшості регіонів України серед збудників гнійно-запальних інфекцій переважали грампозитивні бактерії, а для Чернівецької області цей відсоток становив 65,1 (Марієвський В.Ф. та співав., 2010).

Результати проведеного аналізу видового складу мікроорганізмів, виділених із вмісту гнійних ран, наведені в табл. 4.9.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження виділень гнійних ран свідчить, що впродовж 3-х років виділялись, значною мірою, стафілококи - домінуючим видом був *S. aureus*. Так, упродовж 3-х років виділено 251 штам цього мікроорганізму, що складає 59,90 % від усіх виділених штамів. Із вказаної кількості штамів 110 виділено в 2012 році, 38 – у 2013 році, 103 – у 2014 році.

На другому місці за індексом постійності, частотою зустрічання, індексом видового багатства Маргалефа та індексом видового домінування Сімпсона була

Таблиця 4.9

Видовий склад мікробіоти вмісту гнійних ран хворих, які знаходились на лікуванні в Міській клінічній дитячій лікарні м.Чернівці

Мікроорганізми	Обстежено зразків	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового багатства Маргалєфа	Індекс видового домінування Сімпсона
<i>S. aureus</i>	419	251	59,90	0,60	0,597	0,358
<i>Acinetobacter spp.</i>	419	6	1,43	0,01	0,012	< 0,001
<i>E. faecalis</i>	419	39	9,31	0,09	0,091	0,008
<i>E. coli</i>	419	42	10,02	0,10	0,098	0,010
<i>Enterobacter spp.</i>	419	13	3,10	0,03	0,029	0,001
<i>K. pneumoniae</i>	419	19	4,53	0,05	0,043	0,002
<i>P. aeruginosa</i>	419	49	11,69	0,12	0,115	0,013

синьогнійна паличка – упродовж 3-х років виділено 49 штамів *P. aeruginosa*, що складає 11,69 % від усіх виділених штамів. При цьому спостерігалася чітка тенденція зменшення щорічної кількості виділених штамів псевдомонад – якщо в 2012 році виділено 28 штамів, 2013 році - 18, то в 2014 році - лише 3.

На третьому місці за частотою виділення були штами *E. coli*, оскільки упродовж 3-х років виділено 42 штами *E. coli* (10,02 % від усіх виділених штамів). При аналізі динаміки щорічної кількості виділених штамів ешерихій також виявлена чітка тенденція до її зменшення – якщо в 2012 році виділено 21 штам кишкової палички, 2013 році - 11, то в 2014 році – 10. Водночас, слід зазначити, що встановлена нами частота виявлення *E. coli* (10,02 % від усіх виділених штамів) знаходиться на близькому рівні з питомою вагою кишкової палички в загальній структурі збудників гнійно-запальних інфекцій у хірургічних стаціонарах України - 12,4 % від усіх виділених клінічних штамів у цілому по Україні та 10,5 % від виділених у Чернівецькій області.

Дещо менший порівняно з *E.coli* відсоток виділених штамів мав *E. faecalis* - 9,32 % від усіх виділених штамів (упродовж 3-х років виділено 39 штамів ентерококів). Однак, на відміну від *P. aeruginosa* та *E. coli*, кількість виділених

штамів яких упродовж 2012-2014 років зменшувалась, кількість виділених штамів *E. faecalis*, навпаки, різко зростала. Так, якщо в 2013 р. виділено 10 штамів цієї бактерії, то в 2014 р. – уже 29.

Відсоток виділених штамів інших мікроорганізмів (*Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*) був незначним і складав відповідно 1,43, 3,10 та 4,53 % від усіх виділених штамів (упродовж 3-х років виділено відповідно 6, 13 та 19 штамів цих мікроорганізмів). Порівнюючи отримані нами результати з аналізом етіологічної структури збудників гнійно-запальних інфекцій у хірургічних стаціонарах України, слід зазначити, що співпадають відсотки виділених штамів *Acinetobacter spp.* (1,43 у нашому дослідженні та 1,9 у цілому по Україні) та *Enterobacter spp.* (3,10 у нашому дослідженні та 3,3 по Чернівецькій області). Водночас, відсоток виділених нами штамів *K. pneumoniae* був вищим ніж у цілому по Україні – 1,9.

Таким чином, результати проведеного аналізу свідчать, що провідними збудниками запального процесу гнійних ран у 2012-2014 роках були *S. aureus* (59,90 %), *P. aeruginosa* (11,69 %), *E. coli* (10,02 %) та *E. faecalis* (9,32 %). Інші мікроорганізми - *K. pneumoniae* (4,53 %), *Enterobacter spp.* (3,10 %) та *Acinetobacter spp.* (1,43 %) є другорядними у формуванні запального процесу пацієнтів даного лікувального закладу.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження виділень гнійних ран засвідчив, що в 2015 році виділялися, значною мірою, стафілококи - домінуючим видом був *S. aureus*. Так, виділено 50 штамів цього мікроорганізму, що складає 84,75 % від усіх виділених штамів. На другому місці за частотою виділення була *K. pneumoniae* (5,08 % від усіх виділених штамів), а третє та четверте місце розділили *E. coli* та *E. faecalis* - 3,39 % від усіх виділених штамів. 1,69 % від усіх виділених штамів становили *Enterobacter spp.* та *P. aeruginosa*. Інші мікроорганізми, у тому числі і *Acinetobacter* у 2015 році не були виділені.

Проведене нами порівняння з аналогічними показниками, отриманими за період 2012-2014 років, виявило наступне. Домінуючим видом у виділеннях гнійних ран був і залишається *S. aureus* – відсоток виділених штамів цього

мікроорганізму зріс з 59,90 % у 2012-2014 роках до 84,75 % у 2015 році. *P.aeruginosa* втратила другу позицію, оскільки її виявлено лише в 1,69 % від усіх виділених штамів. При цьому продовжується спостерігатись чітка тенденція зменшення щорічної кількості виділених штамів цих бактерій – якщо в 2012 році виділено 28 штамів, 2013 році - 18, 2014 році - 3, то в 2015 році - лише 1. Знизилися відсотки виявлення й інших мікроорганізмів – *E. coli* (з 10,02 % від усіх виділених штамів до 3,39 %), *E. faecalis* – (з 9,32 % до 3,39 %). Навпаки, виявлено зростання відсотка виявлення у виділеннях гнійних ран *K. pneumonia* – з 4,53 % до 5,08 %.

З метою визначення стійкості вказаних клінічних штамів бактерій до антимікробних препаратів проведено аналіз їх чутливості до 13 антибіотиків, що належать до різних фармакологічних груп: оксациліну (пеніциліназорезистентний антибіотик групи напівсинтетичних пеніцилінів), ампіциліну (антибіотик групи напівсинтетичних пеніцилінів широкого спектру дії), амоксиклаву (антибіотик групи захищених пеніцилінів широкого спектру дії – комбінація напівсинтетичного амоксициліну з інгібітором бета-лактамаз – клавулановою кислотою), цефуроксиму (напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик другого покоління), цефтріаксону (цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектру дії), цефтазидиму (цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектру дії), меропенему (β -лактамний антибіотик групи карбапенемів), азитроміцину (макролідний антибіотик третього покоління широкого спектру дії підгрупи азалідів), гентаміцину (аміноглікозидний антибіотик другого покоління широкого спектру дії), амікацину (аміноглікозидний антибіотик третього покоління широкого спектру активності), ванкоміцину (антибіотик із групи трициклічних глікопептидів), фосфоміцину (антибіотик широкого спектру дії, похідне фосфонової кислоти) та ципрофлоксацину (протимікробний засіб широкого спектру дії першого покоління фторхінолонів). Вказані антимікробні засоби найчастіше використовувалися в даному лікувальному закладі при лікуванні гнійних ран.

Аналіз чутливості до антимікробних препаратів провідних збудників гнійно-запальних інфекцій, виділених із гнійних ран у 2012 році, засвідчив, що

серед усіх виділених мікроорганізмів не було жодного, всі штами якого були б чутливі до всіх досліджених антибіотиків – хоча б частина штамів була нечутливою до одного чи декількох антибіотиків. У 2013 та 2014 роках лише незначна частина виділених бактерій була чутливою до всіх досліджених антимікробних засобів. Так, у 2013 році такими бактеріями були *S. aureus*, *E. faecalis* та *E. coli*, а в 2014 році - лише *S. aureus*. Слід зазначити, що в 2013 та 2014 роках переважна більшість виділених мікроорганізмів були резистентними до двох та більше антибіотиків. Особливу увагу слід звернути на те, що долучений до дослідження в 2014 цефуроксим виявився неактивним стосовно всіх 100 % досліджених штамів *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *E. coli*.

Результати аналізу чутливості виділених штамів золотистого стафілокока до антибіотиків різних фармакологічних груп наведені на рис. 4.1.

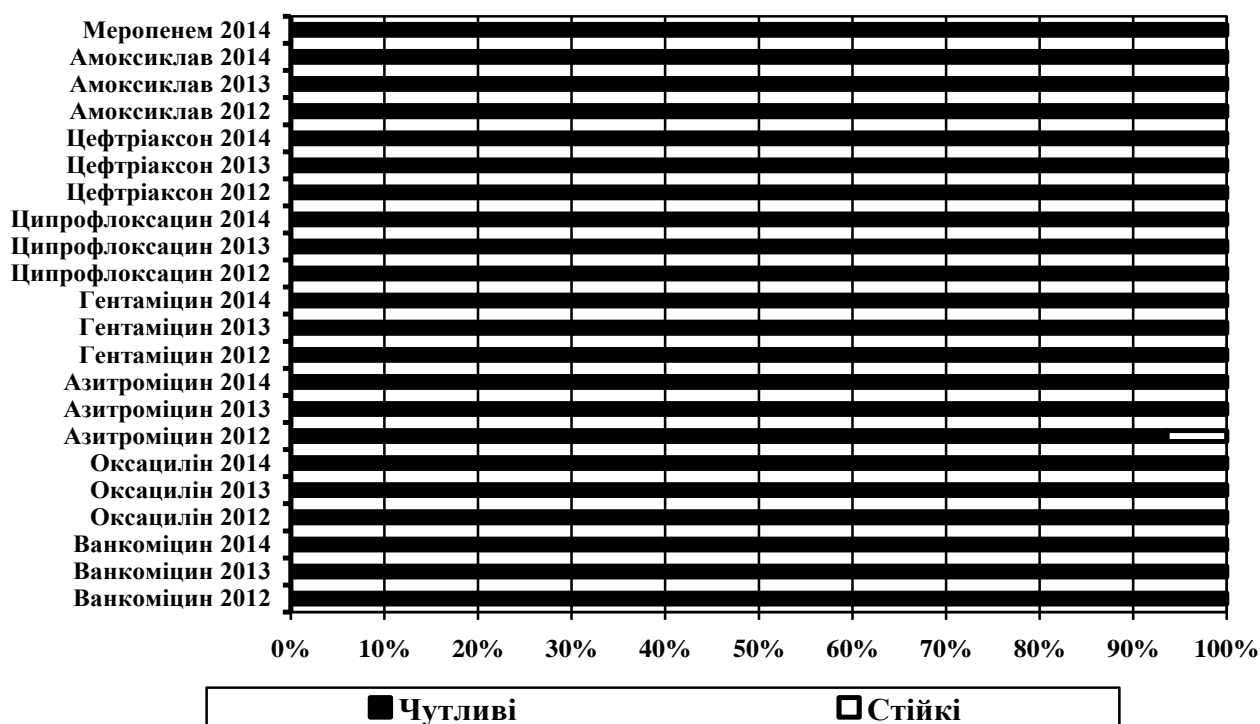


Рис. 4.1 Чутливість клінічних штамів *S.aureus* до антимікробних препаратів (2012 рік - n = 110, 2013 рік - n = 38, 2014 рік - n = 103)

Як видно з даних, наведених на рис. 4.1, стійкістю до антибіотиків володіли лише 6,36 % штамів *S. aureus*, які були виділені в 2012 році. Вказані штами були нечутливими до азитроміцину. При цьому в 2012-2014 роках всі дослідженні

штами *S.aureus* були чутливі до амоксиклаву, цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, оксациліну, ванкоміцину та меропенему. З позитивної сторони слід зазначити, що в ході дослідження метицилінорезистентних штамів *S.aureus* (MRSA) не виділено, 100 % штамів *S.aureus* були чутливими до ванкоміцину, а також усі виділені штами були чутливі до оксациліну, який вважається еталонним препаратом для лікування інфекцій, викликаних стафілококами.

Результати аналізу чутливості клінічних штамів *E.coli*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, до антибіотиків наведено на рис. 4.2.

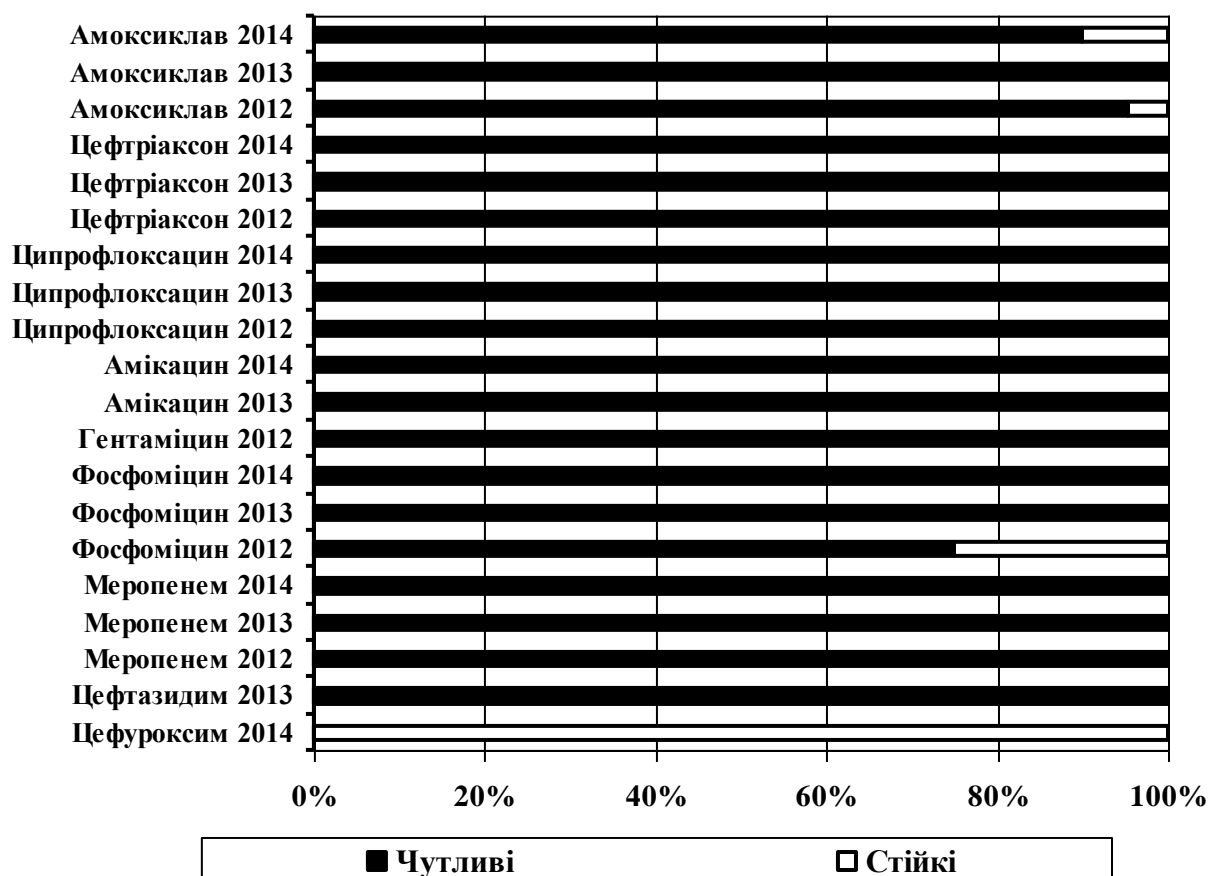


Рис. 4.2. Чутливість клінічних штамів *E.coli* до антимікробних препаратів (2012 рік - n = 21, 2013 рік - n = 11, 2014 рік - n = 10)

Як видно з даних, наведених на рис. 4.2, у 2012-2014 роках всі дослідженні 42 штами кишкової палички були чутливі до цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, фосфоміцину та меропенему. Водночас, у 2013 році 4,76 % виділених штамів цієї бактерії були нечутливі до амоксиклаву, а в 2014 році вже 10,0 % виділених штамів *E.coli* були стійкими до цього антибіотика. Усі 100 % штамів кишкової палички в 2014 році виявилися нечутливими до цефуроксиму.

Результати аналізу чутливості до антибіотиків клінічних штамів *Enterobacter spp.*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, наведені на рис. 4.3.

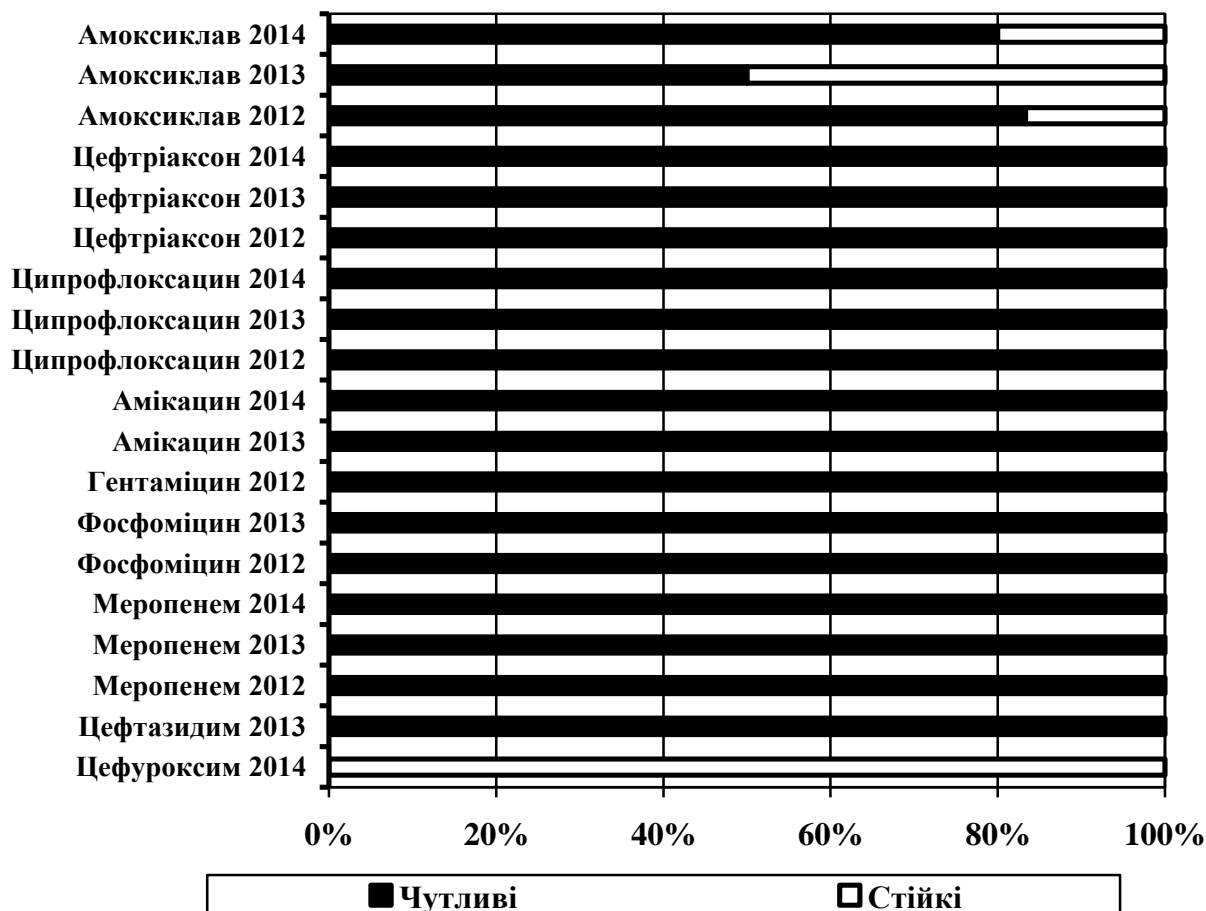


Рис. 4.3. Чутливість клінічних штамів *Enterobacter spp.* до антимікробних препаратів (2012 рік - n = 6, 2013 рік - n = 2, 2014 рік - n = 5)

Як видно з даних, наведених на рис. 4.3, у 2012-2014 роках всі дослідженні штами *Enterobacter spp.* були чутливі до цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, фосфоміцину та меропенему. Водночас, у 2013 році 16,67 % виділених штамів цих бактерій були нечутливі до амоксиклаву, а в 2014 році вже 20,0 % виділених штамів *Enterobacter spp.* проявили стійкість до цього антибіотика. Усі штами *Enterobacter spp.* у 2014 році виявилися також нечутливими до цефуроксиму.

Результати аналізу антибіотикочутливості штамів *K. pneumoniae*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, наведені на рис. 4.4.

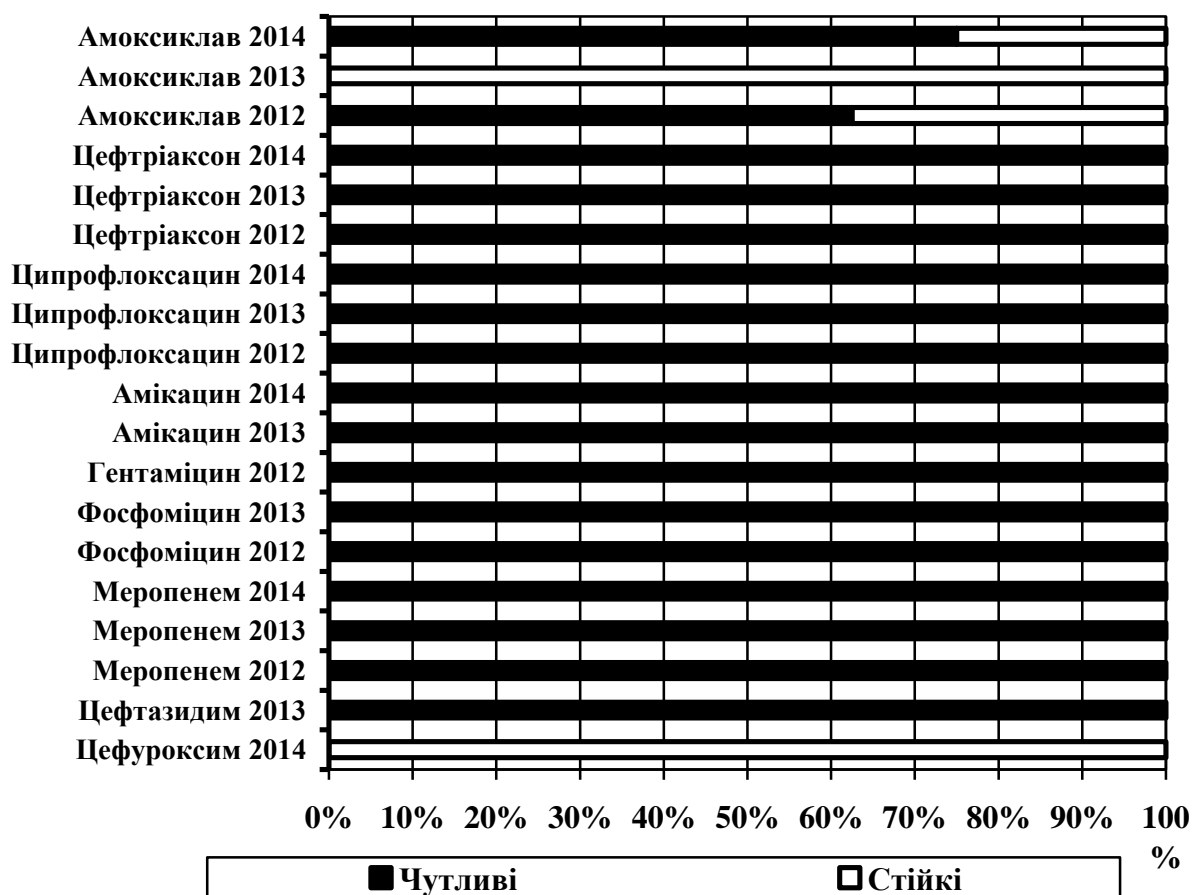


Рис. 4.4. Чутливість клінічних штамів *K. pneumoniae* до антимікробних препаратів (2012 рік - n = 8, 2013 рік - n = 3, 2014 рік - n = 8)

Як видно з даних, наведених на рис. 4, у 2012-2014 роках усі дослідженні штами *K. pneumoniae* були чутливі до цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, фосфоміцину та меропенему. Водночас, у 2012 році 37,50 % виділених штамів цих бактерій були нечутливі до амоксиклаву, а в 2013 та 2014 роках відповідно вже 100,0 та 25,0 % виділених штамів *K. pneumoniae* проявили стійкість до цього антибіотика. Усі штами *K. pneumoniae* в 2014 році також виявилися нечутливими до цефуроксиму.

Результати аналізу чутливості до антимікробних препаратів клінічних штамів *P. aeruginosa*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, наведені на рис. 4.5.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.5, у 2012 році всі дослідженні штами *P. aeruginosa* були чутливі лише до меропенему. У цьому ж році 7,14 % виділених штамів псевдомонад проявляли стійкість до цефтріаксону, ципрофлоксацину,

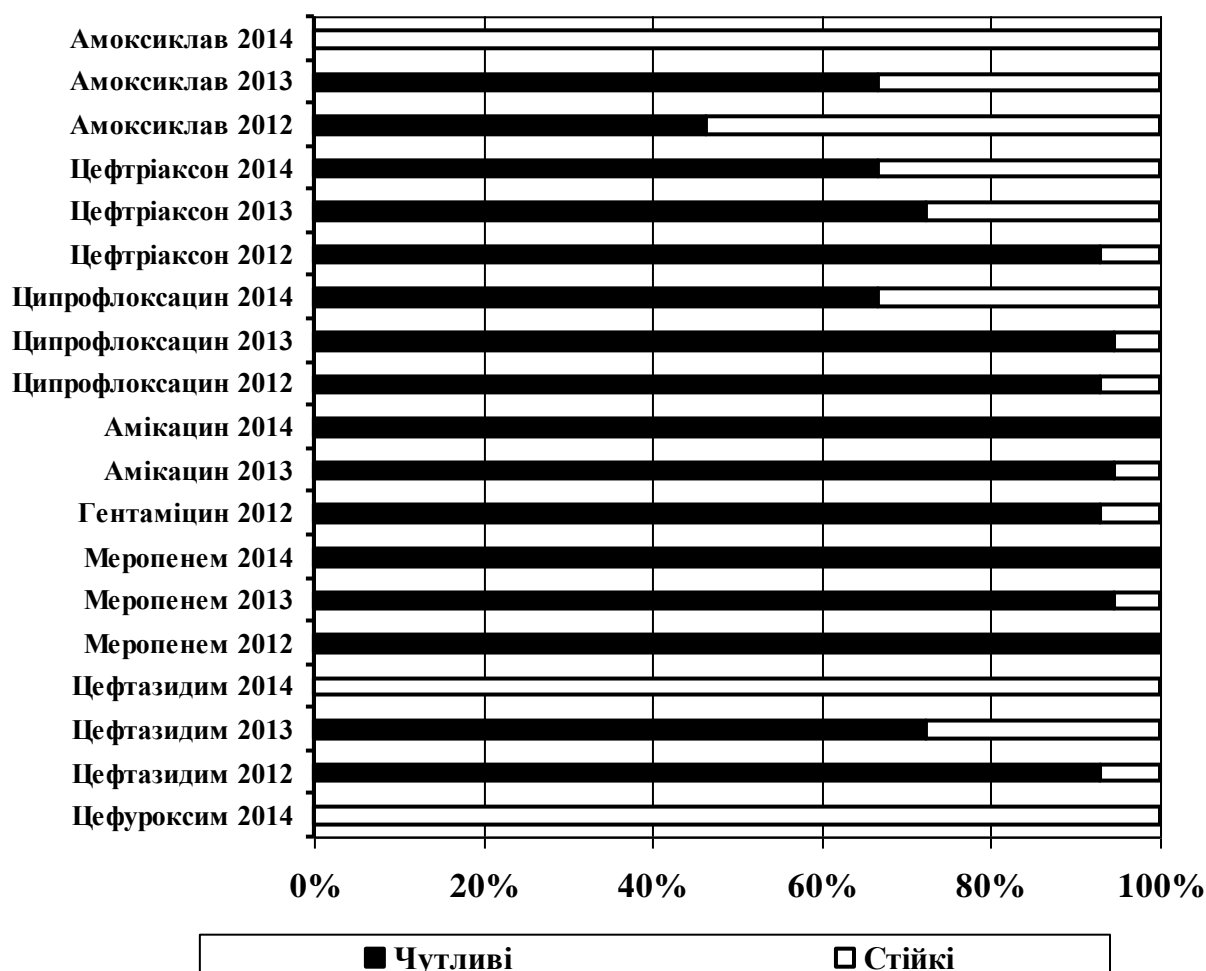


Рис. 4.5. Чутливість клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків (2012 рік - n = 28, 2013 рік - n = 18, 2014 рік - n = 3)

гентаміцину та цефтазидиму. Водночас, у 2012 році більше половини (53,57 %) виділених штамів цих бактерій були нечутливі до амоксиклаву.

У 2013 році не виявлено 100 % чутливості виділених штамів *P. aeruginosa* хоча б до одного антибіотика - 5,56 % штамів синегнійної палички проявили стійкість до меропенему, ципрофлоксацину та амікацину, 27,78 % - до цефтріаксону та цефтазидиму, 33,33 % - до амоксиклаву. У 2014 році всі дослідженні штами *P. aeruginosa* були чутливі до амікацину та меропенему. Водночас, у 2014 році 33,33 % виділених штамів цих бактерій були нечутливі до цефтріаксону та ципрофлоксацину. Усі штами *P. aeruginosa* в 2014 році виявилися нечутливими до амоксиклаву, цефтазидиму та цефуроксиму.

Результати аналізу антибіотикочутливості штамів *E. faecalis*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, наведені на рис. 4.6.

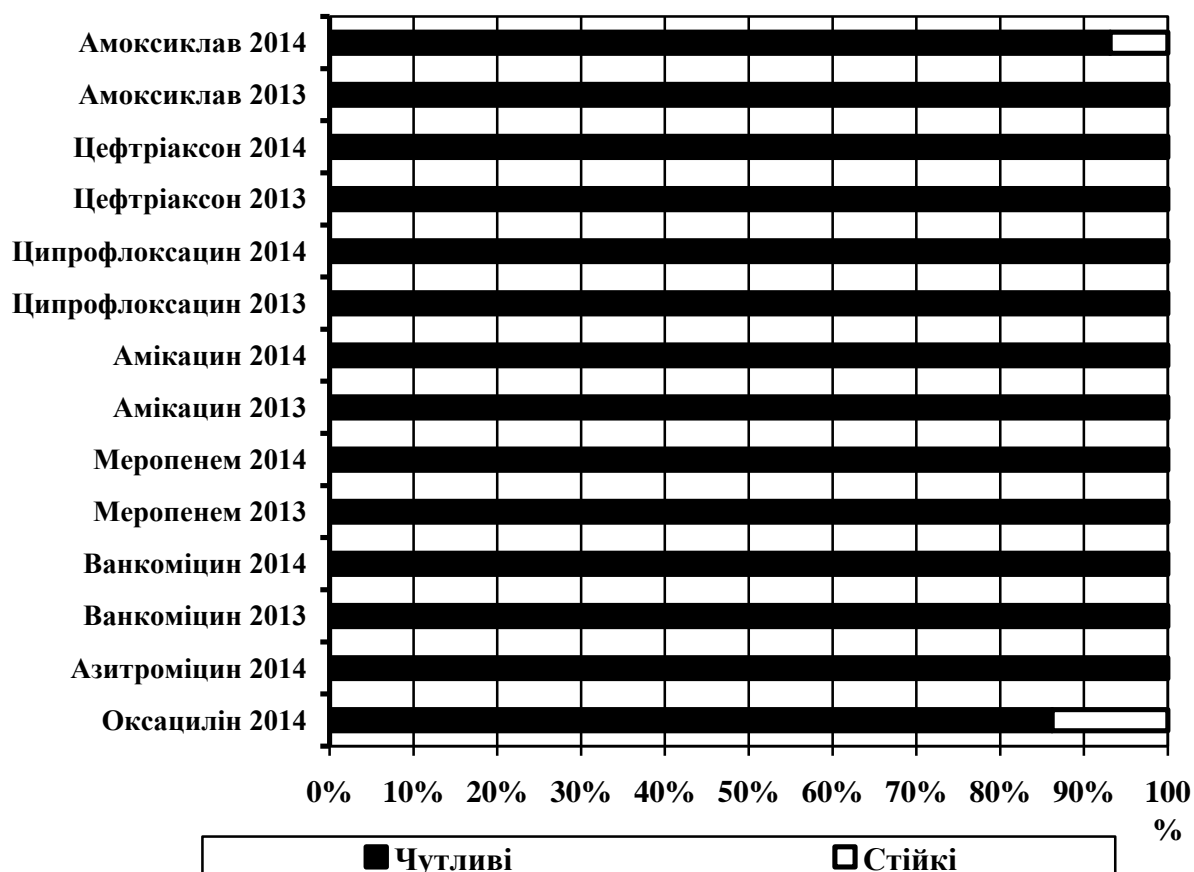


Рис. 4.6. Чутливість клінічних штамів *E. faecalis* до антимікробних препаратів (2013 рік - n = 10, 2014 рік - n = 29)

Як видно з наведених на рис. 4.6 даних, у 2013 році всі дослідженні штами *E. faecalis* були чутливі до амоксиклаву, цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, ванкоміцину та меропенему. Водночас, у 2014 році 13,79 % виділених штамів цих бактерій були нечутливі до оксациліну, а 6,90 % - до амоксиклаву. До інших досліджених антибіотиків (цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, азитроміцину, ванкоміцину та меропенему) у 2014 році всі 100,0 % виділених штамів *E. faecalis* проявили чутливість.

Результати аналізу антибіотикочутливості клінічних штамів *Acinetobacter spp.*, виділених із гнійних ран у 2012-2014 роках, наведені на рис. 4.7.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.7, у 2013 році всі дослідженні штами *Acinetobacter spp.* були чутливі лише до меропенему. У цьому році 50 % виділених штамів цього мікроорганізму були стійкими до амоксиклаву, цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, цефтазидиму та цефатоксиму. Усі

виділені штами *Acinetobacter spp.* у 2013 році були нечутливими до ампіциліну.

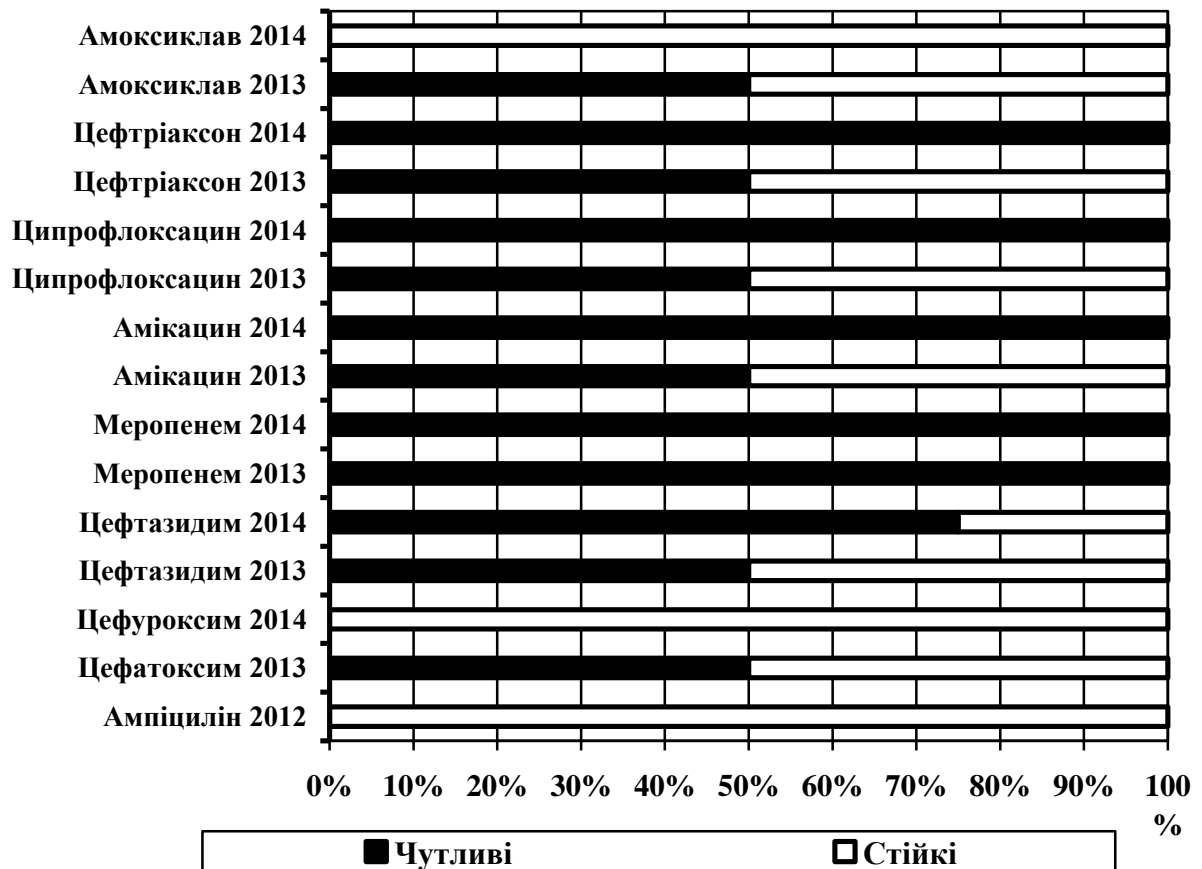


Рис. 4.7. Чутливість клінічних штамів *Acinetobacter spp.* до антимікробних препаратів (2013 рік - n = 2, 2014 рік - n = 4)

Водночас, у 2014 році цей збудник проявив стійкість лише до трьох досліджених антибіотиків - 25,0 % виділених штамів були нечутливі до цефтазидиму, 100 % штамів були стійкими до амоксиклаву та цефуроксиму. У 2014 році всі виділені штами *Acinetobacter spp.* проявили чутливість до інших досліджених антибіотиків (цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину та меропенему).

З позитивної точки зору слід зазначити, що впродовж трьох років дослідження (2012-2014 роки) не виявлено не лише метицилінорезистентних штамів *S.aureus* (MRSA), а й мікроорганізмів-продуцентів AmpC бета-лактамаз та бета-лактамаз розширеної дії (БЛРС).

У 2015 р. усі виділені штами *K. pneumoniae* були чутливими лише до 71,43 % досліджених антибіотиків (цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, азитроміцину, фосфоміцину та меропенему). До цефуроксиму проявили стійкість

100 % вказаних штамів, а до амоксиклаву – 66,66 %. У 2015 році всі виділені штами *E. coli* були чутливими лише до 85,71 % досліджених антибіотиків, а стійкими до цефуроксиму виявилися 100 % вказаних штамів. Подібна картина виявлена і у виділених штамів *E. faecalis*, які були чутливими лише до 75,0 % досліджених антибіотиків, а стійкими до оксациліну (100 % вказаних штамів) та до амоксиклаву (50,0 % виявлених штамів). Виділений штам *Enterobacter spp.* був стійким до цефуроксиму.

Звертає на себе увагу стійкість до досліджених антибіотиків виділеного в 2015 році штаму *P. aeruginosa*. Так, він виявився стійким до всіх семи досліджених антибіотиків - амоксиклаву, цефтріаксону, ципрофлоксацину, амікацину, меропенему, цефтазидиму та ампіциліну. Лід резюмувати, що в 2015 році лише виділені штами *S. aureus* були чутливими до всіх досліджених антимікробних засобів. Водночас виділені штами *E. faecalis*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* були резистентними до двох та більше антибіотиків.

Беручи до уваги, що домінуючим видом у виділеннях гнійних ран був і залишається *S. aureus* (як показав проведений нами аналіз відсоток виділених штамів цього мікроорганізму навіть зріс з 59,90 % у 2012-2014 роках до 84,75 % у 2015 році), нами на наступному етапі наших досліджень проведено насамперед вивчення саме антистафілокової дії відібраних нами 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів стафілококів. Результати цих досліджень наведені в табл. 4.10.

Як видно з даних, наведених у табл. 4.10, досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли в переважній більшості випадків проявляють стосовно клінічних штамів помірну антистафілокову активність. Їх МБсК встановлено в широких межах – від 0,97 мкг/мл до 250 мкг/мл, хоча ці межі відрізнялись у різних сполук. Так, для сполуки 2548 вони становили від 0,97 мкг/мл до 62,5 мкг/мл, для сполуки 2385 - від 7,8 мкг/мл до 125 мкг/мл, для сполук 2393 та 3061 - від 7,8 мкг/мл до 250 мкг/мл, для сполук 2287 - від 1,95 мкг/мл до 125 мкг/мл, для сполуки 3062 - від 0,97 мкг/мл до 250 мкг/мл, а для сполуки 2424 - від 31,25 мкг/мл до 250 мкг/мл.

Таблиця 4.10

**Антистафілококова дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів
стосовно клінічних штамів (МБсК/МБцК, мкг/мл)**

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>S. aureus</i> 127	62,5/125	125/250	7,8/62,5	7,8/15,62	31,25/ 31,25	15,62/ 31,25	250/500
<i>S. aureus</i> 146	15,62/ 31,25	62,5/125	31,25/ 62,5	15,62/ 31,25	62,5/125	31,25/ 62,5	62,5/125
<i>S. aureus</i> 150	7,8/15,62	31,25/ 62,5	62,5/125	15,62/ 31,25	62,5/125	31,25/ 62,5	125/250
<i>S. aureus</i> 181	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	31,25/ 125	125/250	62,5/125	125/250
<i>S. aureus</i> 182	62,5/ 62,5	125/250	125/125	62,5/62,5	250/250	250/250	125/125
<i>S. aureus</i> 189	0,97/1,95	15,62/ 31,25	125/250	1,95/3,9	15,62/ 31,25	0,97/ 1,95	125/125
<i>S. aureus</i> 192	31,25/ 62,5	62,5/125	125/62,5	62,5/125	125/250	62,5/125	125/250
<i>S. aureus</i> 197	62,5/125	125/250	250/500	62,5/125	15,62/ 31,25	1,95/3,9	125/250
<i>S. aureus</i> 198	3,9/7,8	31,25/ 62,5	15,62/ 31,25	3,9/7,8	31,25/ 62,5	7,8/ 15,62	31,25/ 62,5
<i>S. aureus</i> 216	62,5/125	125/125	125/250	125/250	250/500	31,25/ 62,5	125/250
<i>S. aureus</i> 223	0,97/1,95	7,8/15,62	125/125	3,9/7,8	31,25/ 62,5	1,95/3,9	125/125
<i>S. aureus</i> 258	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	31,25/ 62,5	125/250	62,5/125	125/250
<i>S. aureus</i> 265	62,5/125	125/125	125/250	7,8/15,62	7,8/15,62	3,9/7,8	125/250
<i>S. aureus</i> 286	15,62/ 31,25	62,5/125	62,5/125	31,25/ 62,5	125/250	31,25/ 62,5	125/250
<i>S. aureus</i> 406	125/125	125/250	125/250	125/125	250/250	31,25/ 125	125/250

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна
бактерицидна концентрація

Найвищу антистафілококову дію в цілому щодо всіх 15 досліджених штамів проявили сполуки 2548, 2287 та 3062, середні значення МБсК яких стосовно всіх вивчених клінічних штамів стафілококів становили від $38,41 \pm 8,87$ мкг/мл до $41,73 \pm 15,93$ мкг/мл. Найнижчу антистафілококову дію проявили сполуки 3061 та 2424, середні значення МБсК яких становили $100,52 \pm 22,86$ мкг/мл та $122,92 \pm 11,60$ мкг/мл.

Найчутливішим до 5-карбофункціоналізованих імідазолів був штам *S. aureus* 198 (середнє значення МБсК $17,85 \pm 4,96$ мкг/мл), а найнижчу антистафілококову дію ці сполуки проявили стосовно штаму *S. aureus* 182 (середнє значення МБсК $142,86 \pm 29,61$ мкг/мл).

МБцК вивчених сполук стосовно клінічних штамів стафілококів були рівними або вдвічі більшими за їх МБсК.

Лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, проявили стосовно клінічних штамів у переважній більшості випадків помірну антистафілококову активність (табл. 4.11).

Для Кетодіну МБсК стосовно всіх 15 досліджених штамів знаходилися в діапазоні від 7,8 мкг/мл до 250 мкг/мл, для Мікогелю та Еконазолу - від 0,48 мкг/мл до 250 мкг/мл, для Біфоналу - від 1,95 мкг/мл до 250 мкг/мл, для Клотримазолу - від 0,48 мкг/мл до 125 мкг/мл, а для Ломексину - від 0,97 мкг/мл до 250 мкг/мл.

Найвищу антистафілококову дію в цілому щодо всіх 15 досліджених штамів проявив Клотримазол, середнє значення МБсК якого стосовно всіх вивчених клінічних штамів стафілококів становило $48,99 \pm 12,89$ мкг/мл. Найнижчу антистафілококову дію проявили Кетодін та Еконазол, середні значення МБсК яких становили $82,81 \pm 15,55$ мкг/мл та $90,66 \pm 17,05$ мкг/мл.

Найчутливішим до препаратів порівняння був штам *S. aureus* 189 (середнє значення МБсК $11,14 \pm 1,27$ мкг/мл), а найнижчу антистафілококову дію ці лікарські засоби проявили стосовно штамів *S. aureus* 216 (середнє значення МБсК

166,67±26,35 мкг/мл) та *S. aureus* 406 (середнє значення МБсК 187,50±27,95 мкг/мл)

Таблиця 4.11

Антистафілококова дія лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, стосовно клінічних штамів (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>S. aureus</i> 127	62,5/125	7,8/3,9	7,8/62,5	15,62/62,5	15,62/31,25	31,25/62,5
<i>S. aureus</i> 146	62,5/125	125/250	62,5/125	125/250	125/250	62,5/125
<i>S. aureus</i> 150	15,62/31,25	62,5/125	15,62/31,25	62,5/125	31,25/62,5	15,62/31,25
<i>S. aureus</i> 181	62,5/31,25	31,25/62,5	62,5/125	125/250	31,25/62,5	31,25/62,5
<i>S. aureus</i> 182	125/250	125/250	125/250	125/250	125/250	125/250
<i>S. aureus</i> 189	62,5/125	0,48/0,97	1,95/3,9	0,48/0,97	0,48/1,95	0,97/1,95
<i>S. aureus</i> 192	62,5/125	62,5/125	31,25/62,5	125/250	62,5/125	31,25/62,5
<i>S. aureus</i> 197	62,5/125	3,9/7,8	3,9/3,9	15,62/31,25	7,8/15,62	7,8/15,62
<i>S. aureus</i> 198	7,8/15,62	15,62/31,25	31,25/62,5	62,5/125	15,62/31,25	7,8/15,62
<i>S. aureus</i> 216	125/250	250/250	125/250	125/250	125/125	250/250
<i>S. aureus</i> 223	125/125	7,8/15,62	125/250	125/125	3,9/7,8	125/125
<i>S. aureus</i> 258	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	125/250	31,25/62,5	15,62/31,25
<i>S. aureus</i> 265	250/250	3,9/7,8	1,95/3,9	15,62/31,25	3,9/7,8	62,5/125
<i>S. aureus</i> 286	62,5/125	31,25/62,5	31,25/62,5	62,5/125	31,25/62,5	31,25/62,5
<i>S. aureus</i> 406	125/125	250/250	250/500	250/250	125/250	125/250

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

Проведене порівняння антибактеріальної дії досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів та лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, засвідчило перевагу сполук імідазолів. Так, якщо найактивніший серед препаратів порівняння Клотримазол мав середнє значення МБсК стосовно всіх вивчених клінічних штамів стафілококів 48,99±12,89 мкг/мл, то ряд вивчених нами імідазолів мали менші величини середнього значення МБсК. Наприклад, у сполук 2548, 2287 та 3062 середні значення МБсК стосовно всіх вивчених

клінічних штамів стафілококів становили відповідно $38,41 \pm 8,87$ мкг/мл, $39,19 \pm 10,58$ мкг/мл та $41,73 \pm 15,93$ мкг/мл. При цьому сполука 2548 за величиною середнього значення МБСК переважала Клотримазол у 1,28 раза, Ломексин у 1,6 раза, Біфонал у 1,63 раза, Мікогель у 1,8 раза, Кетодін у 2,16 раза та Еконазол у 2,36 раза. Сполука 2287 за величиною середнього значення МБСК переважала Клотримазол у 1,25 раза, Ломексин у 1,57 раза, Біфонал у 1,59 раза, Мікогель у 1,77 раза, Кетодін у 2,11 раза та Еконазол у 2,31 раза. А сполука 3062 за величиною середнього значення МБСК переважала Клотримазол у 1,17 раза, Ломексин у 1,47 раза, Біфонал у 1,49 раза, Мікогель у 1,66 раза, Кетодін у 1,98 раза та Еконазол у 2,17.

Таким чином, антибактеріальна дія сполуки 2548 стосовно клінічних штамів стафілококів перевищувала відповідну дію досліджених серійних промислових зразків шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь у 1,28 – 2,36 раза, а сполуки 2287 та 3062 – відповідно 1,25 – 2,31 раза і 1,17 – 2,17 раза.

Беручи до уваги, що *E. coli* є одним з провідних збудників запального процесу гнійних ран, проведено вивчення антибактеріальної дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів ешерихій, результати якого наведено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Антибактеріальна дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів грамнегативних бактерій (МБСК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>E. coli</i> 198	62,5/125	125/250	250/500	62,5/125	125/125	62,5/125	250/500
<i>E. coli</i> 267	31,25/125	125/250	125/250	62,5/125	125/250	62,5/125	125/250
<i>E. coli</i> 286	62,5/125	125/250	125/250	62,5/125	125/250	62,5/125	250/500
<i>E. coli</i> 300	31,25/62,5	125/250	125/250	62,5/125	125/250	125/250	7,8/15,62
<i>E. coli</i> 435	62,5/62,5	125/250	125/250	62,5/125	125/125	125/250	125/250

Дослідження антибактеріальної дії похідних імідазолів стосовно клінічних штамів ешерихій виявило їх помірну як бактеріостатичну так і бактерицидну дію. МБсК для цих сполук становили від 7,8 мкг/мл до 250 мкг/мл, хоча в 73,81 % випадків вони були рівними або більшими 62,5 мкг/мл. При цьому найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених штамів ешерихій проявила сполука 2548, середнє значення МБсК якої становило $50,0 \pm 7,65$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу дію стосовно цих клінічних штамів проявили сполуки 2393 та 2424, середні значення МБсК яких становили відповідно $150,0 \pm 25,00$ мкг/мл та $151,56 \pm 45,53$ мкг/мл.

Найчутливішим до 5-карбофункціоналізованих імідазолів був штам *E. coli* 267 (середнє значення МБсК $93,75 \pm 15,25$ мкг/мл), а найнижчу антибактеріальну дію ці сполуки проявили стосовно клінічного штаму *E. coli* 198 (середнє значення МБсК $133,93 \pm 31,77$ мкг/мл).

МБцК вивчених сполук стосовно клінічних штамів ешерихій у переважній більшості випадків були вдвічі більшими за їх МБсК.

Лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, проявили стосовно клінічних штамів *E. coli* в переважній більшості випадків також помірну антибактеріальну дію (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Антибактеріальна дія лікарських засобів порівняння стосовно клінічних штамів грамнегативних бактерій (МБсК/МБцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>E. coli</i> 198	125/250	125/250	62,5/125	250/250	125/250	62,5/125
<i>E. coli</i> 267	125/250	62,5/125	125/250	125/250	62,5/125	62,5/125
<i>E. coli</i> 286	62,5/125	125/250	125/250	125/250	62,5/125	62,5/125
<i>E. coli</i> 300	62,5/125	125/250	62,5/125	125/250	125/250	62,5/125
<i>E. coli</i> 435	125/250	125/250	125/250	125/125	250/250	500/500

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

МБсК препаратів порівняння стосовно клінічних штамів ешерихій знаходилися в діапазоні від 62,5 мкг/мл до 500 мкг/мл, а середні значення їх МБсК становили від $100,0 \pm 15,31$ мкг/мл (Кетодін та Біфонал) до $150,0 \pm 25,00$ мкг/мл (Еконазол та Ломексин).

Порівняння антибактеріальної дії лікарських засобів порівняння та досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів засвідчило перевагу останніх. Так, якщо найактивніші серед препаратів порівняння Кетодін та Біфонал мали середні значення МБсК стосовно всіх вивчених клінічних штамів ешерихій $100,0 \pm 15,31$ мкг/мл, то ряд вивчених нами імідазолів мали менші величини середніх значень МБсК. Наприклад, у сполук 2548, 2287 та 3062 середні значення МБсК стосовно всіх вивчених клінічних штамів ешерихій становили відповідно $50,0 \pm 7,65$ мкг/мл, 62,5 мкг/мл та $87,5 \pm 15,30$ мкг/мл. При цьому сполука 2548 за величиною середнього значення МБсК переважала Кетодін та Біфонал у 2 рази, Мікогель у 2,25 рази, Клотримазол у 2,5 рази, а Ломексин та Еконазол у 3 рази. Сполука 2287 за величиною середнього значення МБсК переважала Кетодін та Біфонал у 1,6 рази, Мікогель у 1,8 рази, Клотримазол у 2 рази, а Ломексин та Еконазол у 2,4 рази. А сполука 3062 за величиною середнього значення МБсК переважала Кетодін та Біфонал у 1,14 рази, Мікогель у 1,29 рази, Клотримазол у 1,43 рази, а Ломексин та Еконазол у 1,71 рази.

Таким чином, антибактеріальна дія сполуки 2548 стосовно клінічних штамів ешерихій перевищувала відповідну дію досліджених серійних промислових зразків шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь у 2 – 3 рази, а сполуки 2287 та 3062 – відповідно 1,6 – 2,4 рази і 1,14 – 1,7 рази.

Беручи до уваги, що кандидоз є найрозповсюдженішою грибовою інфекцією в світі, а її збудники – *Candida spp.* займають 4 місце серед найрозповсюдженіших мікроорганізмів, нами досліджено протигрибкову дію 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів *C. albicans*. Результати цього дослідження наведено в табл. 4.14.

Встановлено, що досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють різною мірою виражені антикандидозні властивості стосовно клінічних штамів

дріжджоподібних грибів роду *Candida* – їх МФсК знаходилися в досить широких межах - від 0,48 мкг/мл до 250 мкг/мл, хоча лише в 15% випадків вони не перевищували 15,6 мкг/мл.

Таблиця 4.14

Антикандидозна дія найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів (МФсК/МФцК, мкг/мл)

Штами	Сполука 2548	Сполука 2385	Сполука 2393	Сполука 2287	Сполука 3061	Сполука 3062	Сполука 2424
<i>C. albicans</i> 127	125/250	125/250	125/125	125/250	250/500	250/250	125/250
<i>C. albicans</i> 151	62,5/125	62,5/125	62,5/125	62,5/125	62,5/250	125/250	62,5/125
<i>C. albicans</i> 180	3,9/7,8	31,25/62,5	125/125	31,25/62,5	250/500	15,62/62,5	125/125
<i>C. albicans</i> 184	62,5/125	62,5/125	125/125	62,5/125	125/250	125/125	62,5/125
<i>C. albicans</i> 186	7,8/7,8	31,25/62,5	62,5/125	15,62/31,25	31,25/62,5	7,8/7,8	31,25/62,5
<i>C. albicans</i> 189	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	31,25/62,5	62,5/62,5	62,5/125	125/250
<i>C. albicans</i> 192	0,97/3,9	7,8/7,8	62,5/250	7,8/15,62	125/250	31,25/62,5	31,25/125
<i>C. albicans</i> 243	0,48/0,97	7,8/15,62	125/250	15,62/15,62	250/500	15,62/31,25	125/250
<i>C. albicans</i> 247	62,5/125	62,5/125	125/250	125/125	250/500	125/125	125/250
<i>C. albicans</i> 248	62,5/125	62,5/125	125/125	62,5/125	250/500	125/250	125/250
<i>C. albicans</i> 256	15,62/31,25	62,5/125	125/125	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	125/250
<i>C. albicans</i> 265	15,62/31,25	62,5/125	62,5/31,25	31,25/62,5	125/250	62,5/125	62,5/125
<i>C. albicans</i> 266	62,5/125	125/125	125/250	125/250	125/250	125/125	125/250
<i>C. albicans</i> 315	3,9/7,8	15,62/31,25	125/125	15,62/31,25	125/250	31,25/31,25	125/250
<i>C. albicans</i> 319	1,95/3,9	31,25/62,5	125/125	31,25/62,5	125/250	125/250	125/125
<i>C. albicans</i> 358	31,25/62,5	62,5/62,5	125/250	15,62/31,25	62,5/125	62,5/62,5	125/250
<i>C. albicans</i> 406	7,8/15,62	62,5/125	125/250	15,62/31,25	62,5/62,5	31,25/62,5	62,5/125
<i>C. albicans</i> 440	62,5/125	125/125	125/250	125/250	125/125	125/125	125/250
<i>C. albicans</i> 442	62,5/125	125/125	125/250	62,5/125	125/250	62,5/62,5	125/250

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

Найвищу антикандидозну дію в цілому щодо всіх 19 досліджених клінічних штамів кандид проявила сполука 2548, середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів кандид становило $35,5 \pm 7,84$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,48 мкг/мл до 125 мкг/мл. Середні значення МФсК сполук 2287 та 2385 становили відповідно $52,22 \pm 9,75$ мкг/мл та $62,50 \pm 8,84$ мкг/мл. Навпаки, найнижчу антикандидозну дію проявили сполуки 2393 та 3061, середні значення МФсК яких були відповідно $108,55 \pm 6,49$ та $136,51 \pm 17,43$ мкг/мл.

Найчутливішими до 5-карбофункціоналізованих імідазолів були штами *C. albicans* 186 (середнє значення МФсК $26,78 \pm 7,20$ мкг/мл) та *C. albicans* 102 (середнє значення МФсК $38,08 \pm 16,51$ мкг/мл), а найнижчу антикандидозну дію ці сполуки проявили стосовно штамів *C. albicans* 247 (середнє значення МФсК $125,13 \pm 23,62$ мкг/мл) та *C. albicans* 127 (середнє значення МФсК $160,71 \pm 23,05$ мкг/мл). МФцК досліджених сполук стосовно клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* були рівними або вдвічі більшими за їх МФсК.

Лікарські засоби порівняння проявили різною мірою виражену антикандидозну дію стосовно клінічних штамів грибів роду *Candida* (табл. 4.15).

МФсК препаратів порівняння стосовно клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* становили від 3,9 мкг/мл до 500 мкг/мл, а середні значення їх МФсК стосовно всіх вивчених штамів кандид знаходилися в діапазоні від $74,83 \pm 17,80$ мкг/мл (Клотримазол) до $109,58 \pm 25,66$ мкг/мл (Кетодін).

Найвищу чутливість до вивчених лікарських препаратів проявили штами *C. albicans* 186 (середнє значення МФсК становило $14,32 \pm 4,12$ мкг/мл) та *C. albicans* 189 (середнє значення МФсК $20,83 \pm 4,80$ мкг/мл). Навпаки, *C. albicans* 266 була найбільш стійкою - середнє значення її МФсК встановлено на рівні $333,33 \pm 52,70$ мкг/мл.

МФцК препаратів порівняння стосовно клінічних штамів грибів роду *Candida* в переважній кількості випадків були вдвічі більшими за їх МФсК.

Таблиця 4.15

Антикандидозна дія лікарських засобів порівняння стосовно клінічних штамів (МФсК/МФцК, мкг/мл)

Штами	Кетодін	Мікогель	Біфонал	Еконазол	Клотримазол	Ломексин
<i>C. albicans</i> 127	125/250	125/125	125/250	125/250	125/250	125/250
<i>C. albicans</i> 151	125/250	62,5/125	62,5/125	125/250	250/250	125/250
<i>C. albicans</i> 180	250/500	7,8/15,62	62,5/125	125/250	7,8/15,62	31,25/ 62,5
<i>C. albicans</i> 184	125/250	125/250	125/125	125/250	125/250	125/250
<i>C. albicans</i> 186	3,9/7,8	15,62/ 31,25	15,62/ 31,25	3,9/7,8	31,25/15,62	15,62/ 31,25
<i>C. albicans</i> 189	15,62/ 31,25	31,25/ 62,5	31,25/ 31,25	7,8/15,62	31,25/62,5	7,8/15,6 2
<i>C. albicans</i> 192	62,5/125	15,62/ 15,62	15,62/ 31,25	62,5/62,5	7,8/15,62	7,8/15,6 2
<i>C. albicans</i> 243	125/250	125/125	62,5/125	125/250	7,8/15,62	3,9/7,8
<i>C. albicans</i> 247	125/250	125/250	31,25/62,5	62,5/125	62,5/125	62,5/62, 5
<i>C. albicans</i> 248	125/125	62,5/62,5	125/250	125/250	125/250	62,5/125
<i>C. albicans</i> 256	31,25/ 62,5	62,5/125	62,5/62,5	31,25/ 62,5	62,5/125	125/125
<i>C. albicans</i> 265	31,25/ 62,5	62,5/125	62,5/125	31,25/ 62,5	125/250	31,25/ 62,5
<i>C. albicans</i> 266	500/500	250/500	250/250	250/500	250/500	500/500
<i>C. albicans</i> 315	125/250	62,5/125	62,5/125	125/250	15,62/31,25	15,62/ 62,5
<i>C. albicans</i> 319	62,5/125	125/250	31,25/62,5	125/250	15,62/62,5	62,5/125
<i>C. albicans</i> 358	62,5/125	125/250	31,25/62,5	62,5/125	31,25/31,25	31,25/ 62,5
<i>C. albicans</i> 406	31,25/ 62,5	15,62/ 31,25	62,5/125	62,5/125	15,62/15,62	31,25/ 62,5
<i>C. albicans</i> 440	31,25/ 62,5	62,5/125	250/500	250/250	125/250	62,5/125
<i>C. albicans</i> 442	125/250	31,25/ 62,5	31,25/62,5	62,5/125	7,8/15,62	15,62/ 15,62

Примітки: МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

Проведене порівняння антикандидозної активності досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів та лікарських засобів порівняння дозволило встановити наступне. Сполуки 2548, 2287 та 2385 виявили вищу фунгістатичну та фунгіцидну дію порівняно з дослідженими лікарськими засобами. Так, наприклад, сполука 2548 проявляє антикандидозну активність стосовно клінічних штамів кандид вищу в 2,08 – 3,05 раза за досліджені лікарські засоби групи похідних імідазолів трьох поколінь, а сполуки 2287 та 2385 – вищу відповідно в 1,43 – 2,10 раза та 1,20 – 1,75 раза.

Отже, встановлено, що за протигрибковою дією на клінічні штами кандид найактивніша з досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів сполука 2548 переважає в 2 – 3 рази вивчені лікарські засоби групи похідних імідазолів.

Таким чином, стосовно вивчених клінічних штамів стафілококів найвищу антистафілококову дію проявляють сполуки 2548, 2287 та 3062 (середні значення МБсК становили від $38,41 \pm 8,87$ мкг/мл до $41,73 \pm 15,93$ мкг/мл), стосовно досліджених клінічних штамів ешерихій найвищу антибактеріальну дію проявила сполука 2548 (середнє значення МБсК рівне $50,0 \pm 7,65$ мкг/мл), а найвищу антикандидозну дію щодо досліджених клінічних штамів кандид проявила сполука 2548 (середнє значення МФсК становило $35,5 \pm 7,84$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,48 мкг/мл до 125 мкг/мл).

4.3. Вплив різних фізико-хімічних чинників на антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та швидкість формування резистентності мікроорганізмів до досліджених сполук

Відомо, що несприятливі фізичні, хімічні та біологічні чинники впливають на специфічну дію антимікробних засобів. Наприклад, на показники протимікробної активності цих засобів можуть впливати білки сироватки крові, концентрація катіонів, хімічний і фізичний стан живильного середовища, температура, вологість, тиск різних газів, посівна доза тест-мікроорганізмів.

Важливою властивістю антимікробних засобів є їх здатність зберігати

протимікробну дію в біологічних рідинах організму людини. Беручи до уваги, що білки сироватки крові можуть змінювати активність протимікробних препаратів в організмі хворого за рахунок зв'язування з ними (Beam T.R. et al., 1996), нами з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі вивчено вплив різних концентрацій сироватки в живильних середовищах на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу. Антибактеріальну та протигрибкову активність цих сполук вивчали по відношенню до тест-культур *S.aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC 885-653. При цьому як дослідні використовували живильні середовища, що містили 5 % та 10 % сироватки крові, а посіви мікроорганізмів на середовищах без додавання сироватки, що містили такі ж концентрації досліджуваних сполук, як і дослідні, служили контролем.

Результати дослідження ступеня впливу різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі на антимікробну активність окремих 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу наведено на рис. 4.8 - 4.10.

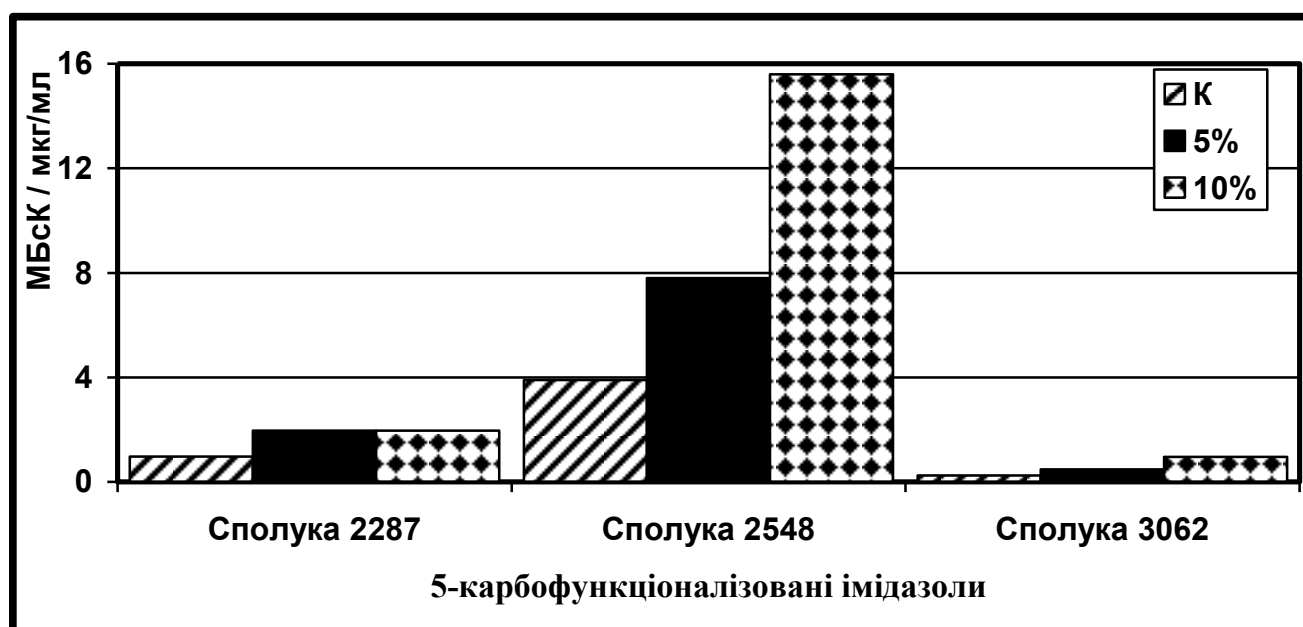


Рис. 4.8 Мінімальні бактеріостатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 за впливу різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі (мкг/мл)

Як видно з даних, наведених на рис. 4.8, додавання в МПБ 5 % сироватки крові призводить до зростання в 2 рази відносно контролю (без додавання сироватки) МБсК усіх досліджених сполук стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923. При цьому величина МБсК сполуки 2287 стосовно цього штаму стафілококу знизилася до 1,96 мкг/мл, сполуки 2548 – до 7,8 мкг/мл, а сполуки 3062 – до 0,48 мкг/мл.

Збільшення концентрації сироватки крові в МПБ до 10 % призвело до зростання в 4 рази в порівнянні з контролем МБсК сполук 2548 та 3062 - величини їх МБсК стосовно штаму стафілококу становили відповідно 15,6 мкг/мл та 0,96 мкг/мл. Водночас, величина МБсК сполуки 2287 як при концентрації сироватки 10 %, так і 5 % була вищою в 2 рази відносно контролю і залишалась на рівні 1,96 мкг/мл.

Дослідження ступеня впливу різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі на антимікробну активність окремих 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 виявило наступне (рис. 4.9).

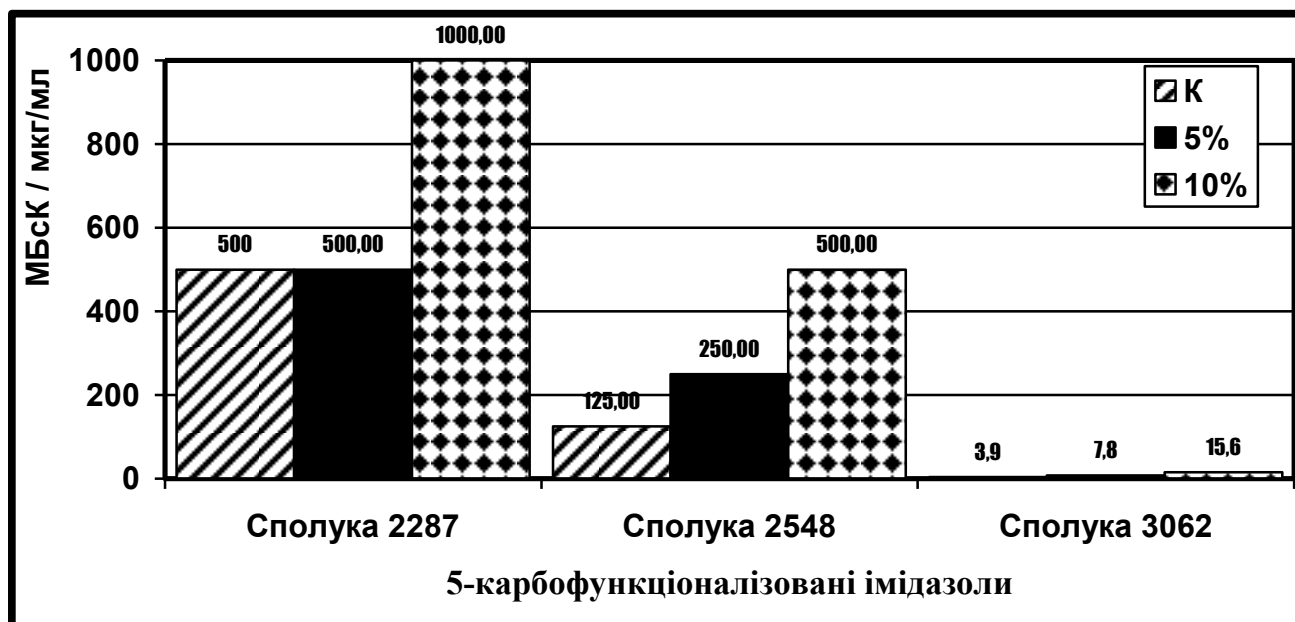


Рис. 4.9 Мінімальні бактеріостатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 за впливу різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі (мкг/мл)

Встановлено, що до зростання в 2 рази відносно контролю МБсК сполук 2548 та 3062 стосовно *E. coli* ATCC 25922 призводить додавання в МПБ 5 % сироватки крові. А збільшення концентрації сироватки крові в середовищі до 10 % призводить до зростання в 4 рази МБсК цих сполук. Водночас, величина МБсК сполуки 2287 при концентрації сироватки 10 % була вищою відносно контролю лише в 2 рази.

Виявлено і вплив різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі на антимікробну активність окремих 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 (рис. 4.10).

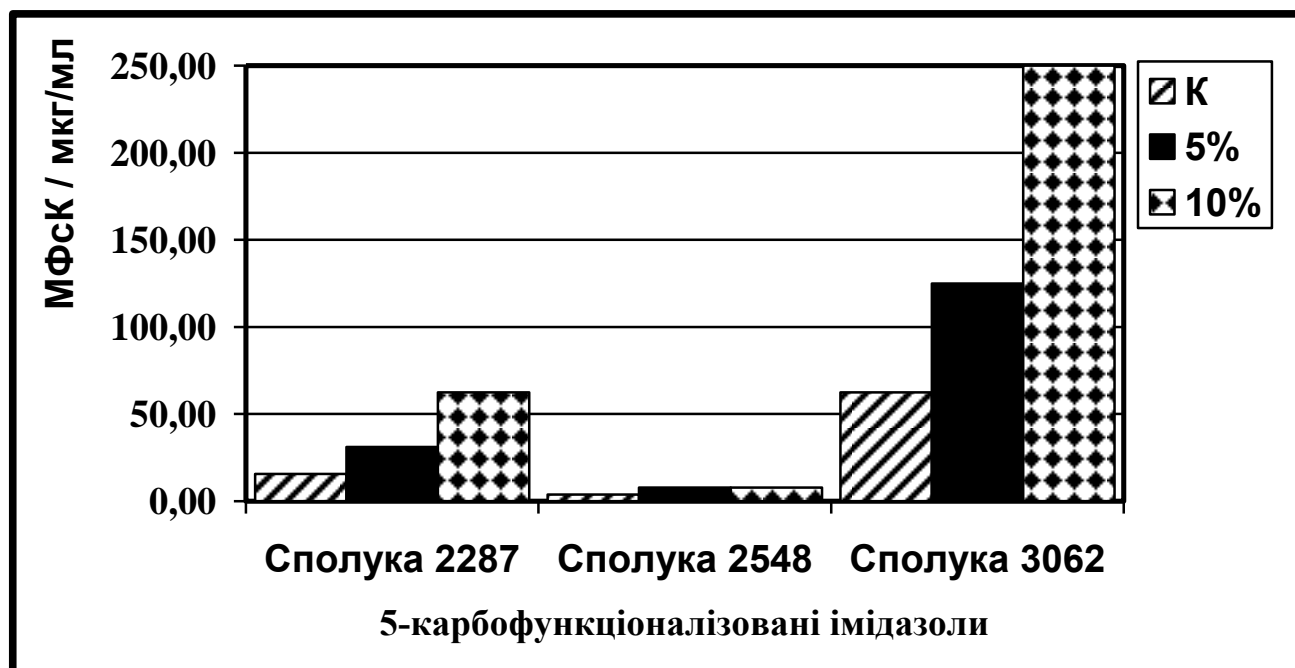


Рис. 4.10 Мінімальні фунгістатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 за впливу різних концентрацій сироватки крові в живильному середовищі (мкг/мл)

При цьому додавання до середовища 5 % сироватки спричиняє зменшення антикандидозної активності всіх досліджених сполук удвічі, а 10 % сироватки призводить до зменшення в 4 рази порівняно з контролем вказаної активності сполук 2287 та 3062.

Таким чином, вивчення впливу білків крові (5 % та 10 %) у живильному

середовищі на антимікробну активність досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів дозволило встановити, що сироватка крові впливає на їх активність, а саме збільшення концентрації білків спричиняє дозозалежне зниження антимікробної дії (у середньому в 2 – 4 рази). Однак, при вмісті 5 % та 10 % сироватки крові вивчені сполуки зберігають достатню антимікробну активність, що має важливе практичне значення.

Можливо також припустити, що подальше збільшення вмісту білків сироватки в живильному середовищі може призводити до подальшого зменшення антимікробної активності досліджуваних похідних імідазолів.

Доцільним є і вивчення протимікробної активності досліджуваних сполук за різних умов рН поживного середовища (у тому числі у слабкокислому та в слаболужному середовищах). Це пов'язано з тим, що величина рН здійснює істотний вплив на здатність сполуки проникати в клітину. Як результат коливання рН біологічних рідин у фізіологічних межах можуть впливати на антимікробну активність різних протимікробних засобів. Саме тому антимікробним препаратам для забезпечення їх протимікробної дії на збудників важливо проявляти антимікробні властивості в присутності різної концентрації іонів водню.

Вплив різних концентрацій іонів водню на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу вивчали з використанням як дослідних живильних середовищ, рН яких дорівнював 6,0 та 8,0. Контролем служили величини мінімальних бактеріостатичних (бактерицидних) концентрацій, які отримані при рН середовищ 7,2.

Результати дослідження ступеня впливу різних умов рН живильного середовища на антимікробну активність окремих 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу наведено на рис. 4.11 - 4.13.

Як видно з даних рис. 4.11 слабкоисле живильне середовище (рН 6,0) порівняно з контролем (рН 7,2) удвічі зменшувало протистафілококову дію сполук 2287 та 2548. МБсК цих сполук щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 у живильному середовищі з рН 6,0 становила відповідно 1,96 мкг/мл та 7,8 мкг/мл.

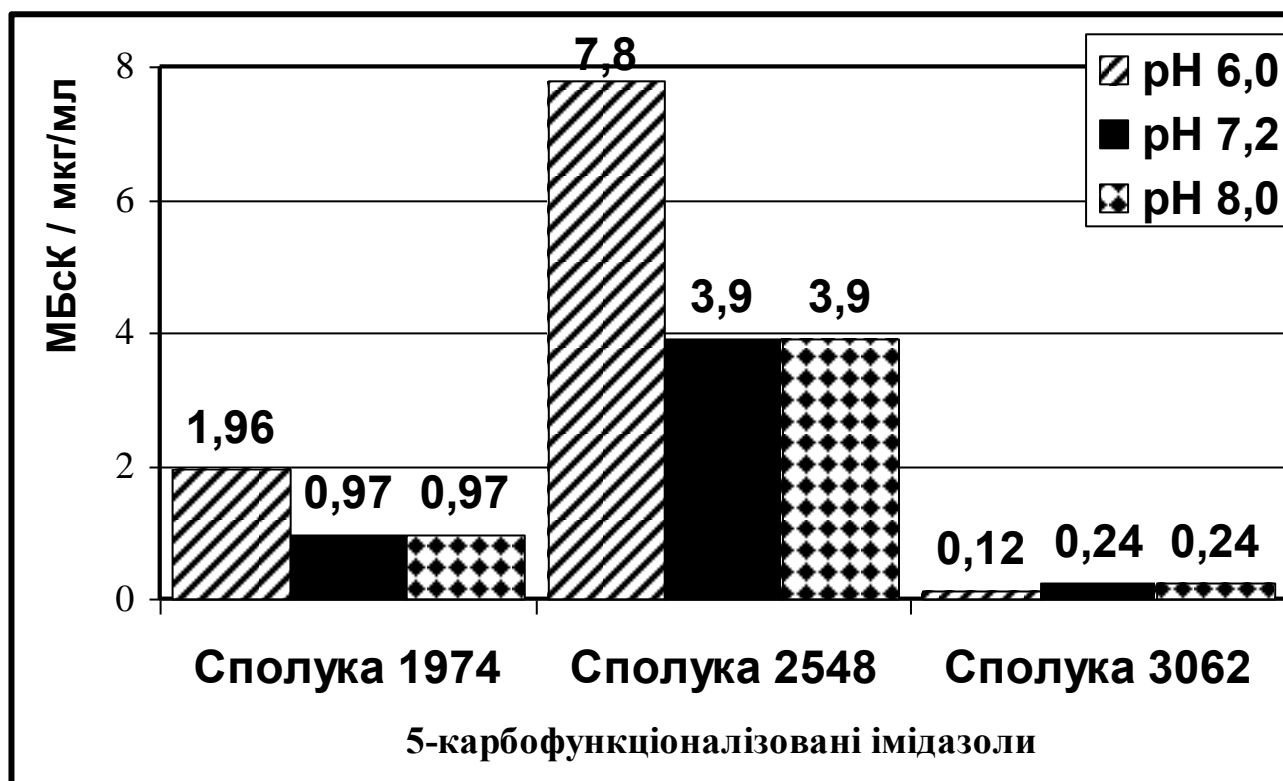


Рис. 4.11 Мінімальні бактеріостатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 за впливу різних умов рН поживного середовища (мкг/мл)

Слід звернути увагу, що закислення середовища до рН 6,0 навпаки підвищувало активність сполуки 3062 і величина її мінімальної бактеріостатичної концентрації становила 0,12 мкг/мл, що вдвічі менше контролю. Це може бути зумовлено хімічною будовою сполуки 3062, а саме тим, що вона належать до біс-четвертинних амонієвих солей, що містять 5-карбофункціоналізований фрагмент.

При зміні рН у лужний бік антистафілококова активність вивчених похідних імідазолу не змінювалась і була рівною контрольним величинам.

Не змінювалась при зміні рН у лужний бік і антибактеріальна дія досліджених сполук стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 (рис. 4.12).

А слабокисле живильне середовище порівняно з контролем удвічі зменшувало антибактеріальну дію сполук 2287 та 3062 стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922. Слід звернути увагу, що МБСК сполуки 2548 стосовно цього штаму не змінювалась при жодному значенні рН (6,0, 7,2 та 8,0).

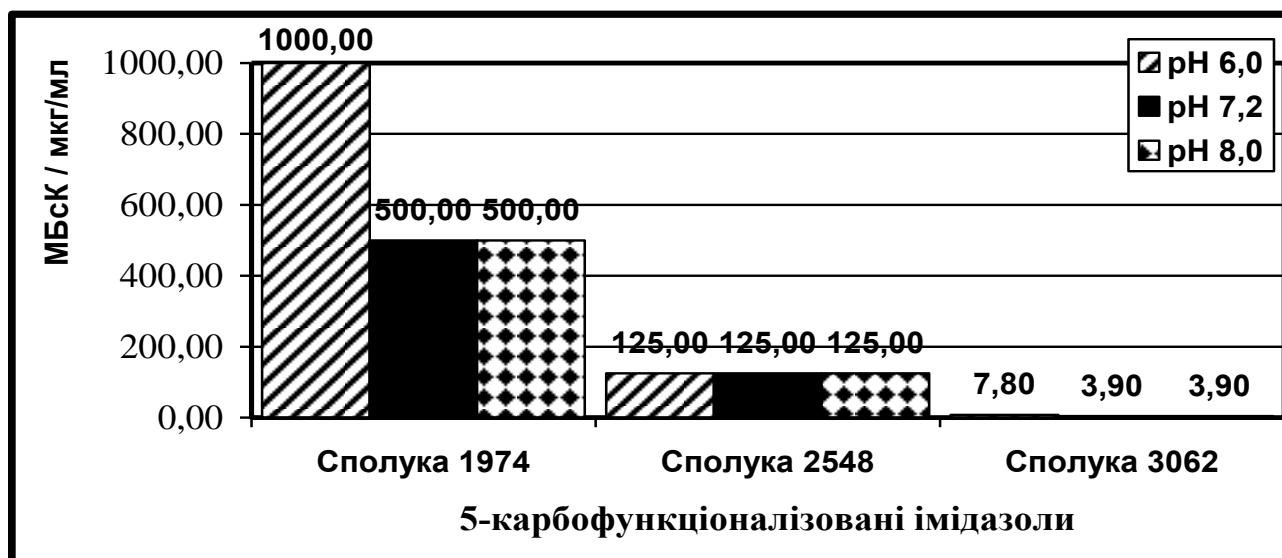


Рис. 4.12 Мінімальні бактеріостатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 за впливу різних умов рН поживного середовища (мкг/мл)

Результати вивчення ступеня впливу різних величин рН живильного середовища на антикандидозну активність окремих 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу наведено на рис. 4.13.

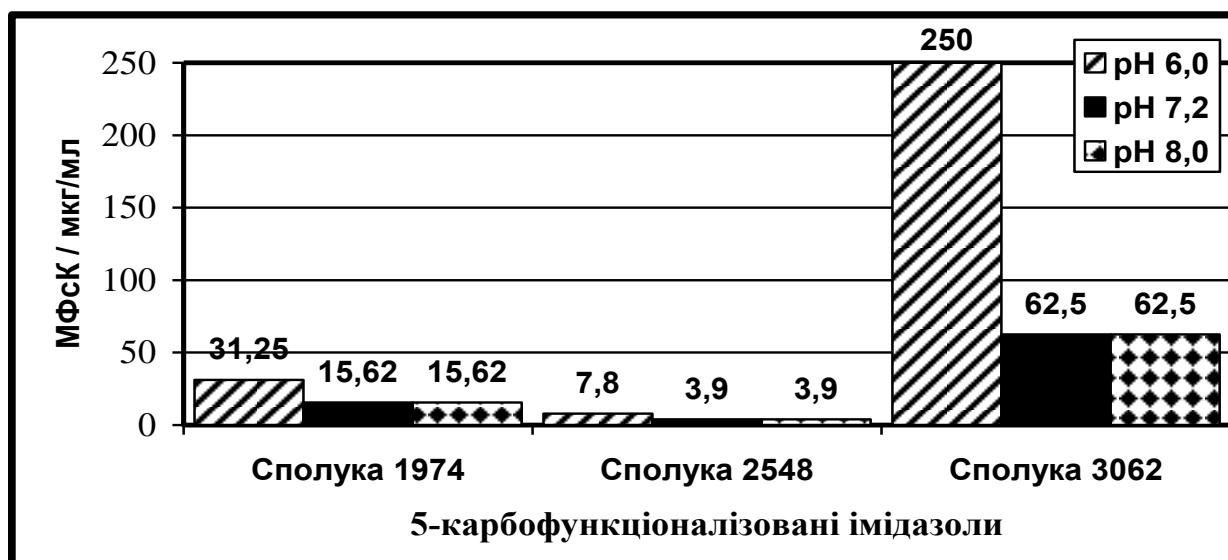


Рис. 4.13 Мінімальні фунгістатичні концентрації 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 за впливу різних умов рН поживного середовища (мкг/мл)

Як і у випадках з референс-штамами *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922 рН живильного середовища 8,0 не впливало на антикандидозну активність усіх трьох досліджених похідних імідазолу.

На відміну від цього, рН живильного середовища 6,0 призвело до зростання мінімальних фунгістатичних концентрацій сполук 2287 та 2548 у 2 рази, а сполуки 3062 – у 4 рази.

Таким чином встановлено, що як слабкокислое живильне середовище (рН 6,0), так і слабколужне живильне середовище (рН 8,0) порівняно з контролем (рН 7,2) суттєво не впливають на антимікробну активність досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що дозволяє вважати їх засобами з високою протимікробною дією в слабкокислому та слабколужному середовищах.

З моменту використання перших антибіотиків і до теперішнього часу основною проблемою застосування антибактеріальних препаратів є розвиток антибіотикорезистентності бактеріальних штамів [357]. Є переконливі докази того, що споживання антибіотиків викликає стійкість [114,238]. При цьому застосування антимікробних препаратів у клінічній практиці стає чинником відбору, що запускає в популяції мікроеволюційні процеси (які в цьому випадку можна назвати селекцією) по шляху формування резистентності [18]. Резистентність до антибіотиків може бути епідемічною, коли вона виникає внаслідок підсилення і поширення раніше відомого фенотипу, або виникати як *de novo* в організмах, резистентність яких до препарату раніше не зустрічалась [70].

У зв'язку з сказаним вище виникає необхідність дослідження швидкості утворення лікарської стійкості в бактерій до антимікробних речовин, у тому числі і нових на етапі їх дослідження ще до застосування у клініці. Оскільки резистентність до антимікробних засобів може формуватися поступово шляхом багатоступеневих мутацій, необхідно виконувати багаточисельні пасажі на поживних середовищах з наростаючими концентраціями досліджуваних антимікробних засобів. Тому шляхом пасажування стафілококів на МПБ з наростаючими концентраціями 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу вивчали формування стійких варіантів даних мікроорганізмів до досліджуваних антимікробних сполук. Для цього добові культури стафілококів пересівали на середовища, що містили суббактеріостатичні концентрації досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу – сполук 2548, 2287 та 3062, які

проявили найвищу антистафілококову дію стосовно вивчених музейних та клінічних штамів стафілококів. Культури, які давали ріст у присутності найвищої концентрації сполуки, використовували для наступного пасажу, таким чином здійснивши 30 пасажів. Дослідження МБсК досліджених сполук після кожних п'яти пасажів стафілококів дозволило встановити наступне (рис. 4.14).

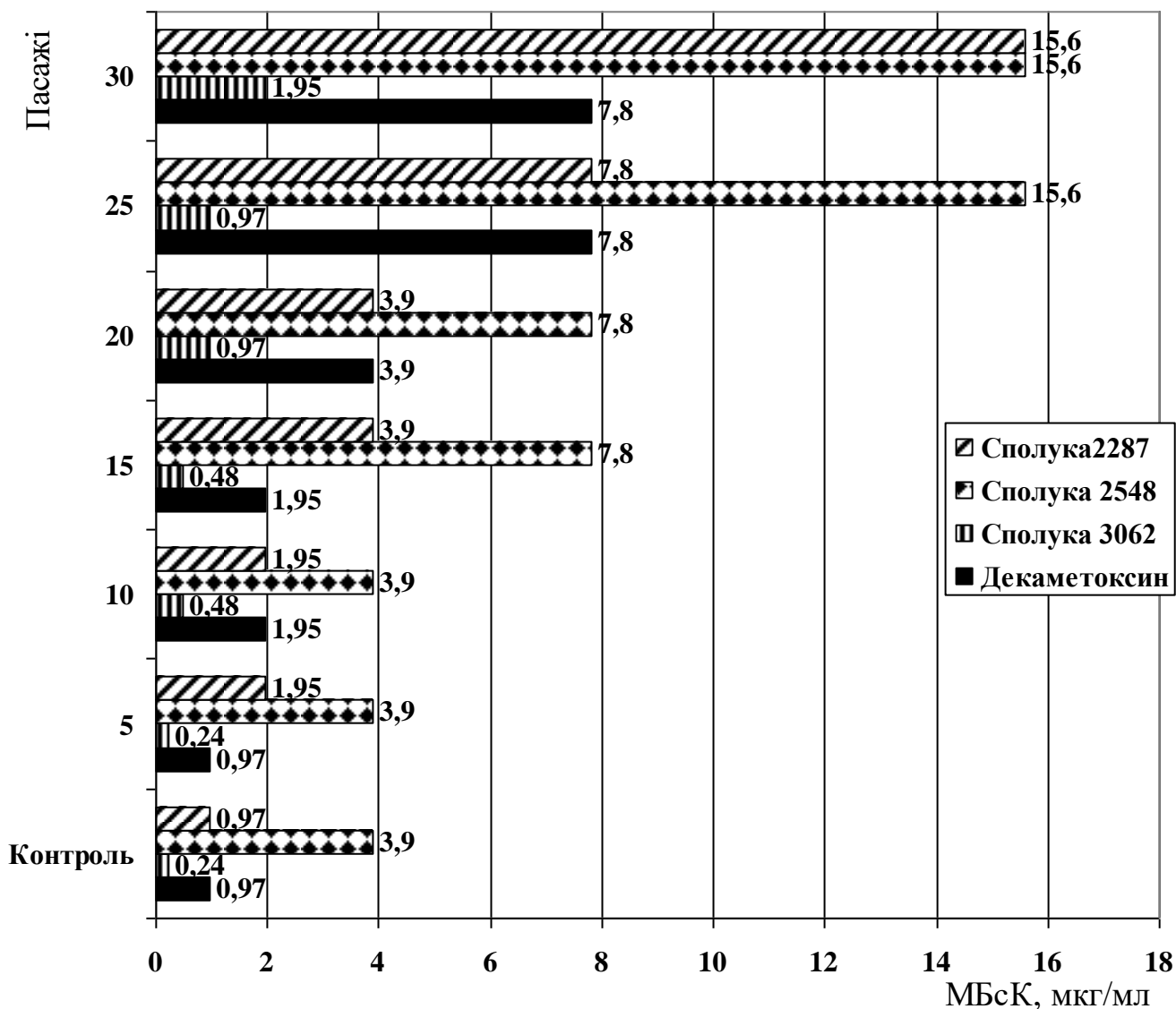


Рис. 4.14 Швидкість формування резистентності штамів *S. aureus* ATCC 25923 до досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та препарату порівняння декаметоксину

Вивчення швидкості формування стійкості у *S. aureus* ATCC 25923 до досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу показало, що в процесі пасажування резистентність до вказаних сполук розвивається повільно.

Так, встановлено, що стійкість стафілококів до сполуки 3062 після 5 пасажу не змінилась і величина МБсК становила 0,24 мкг/мл, після 10 пасажу зросла в 2 рази і МБсК становила 0,48 мкг/мл. Після 15 та 25 пасажів вона не змінилась, після 20 пасажу зросла в 4 рази порівняно з вихідним значенням і становила вже 0,97 мкг/мл, а після 30 пасажу зросла в 8 разів порівняно з вихідним значенням і величина МБсК становила 1,95 мкг/мл.

При вивченні швидкості формування стійкості у *S. aureus* ATCC 25923 до сполуки 2548 встановлено, що в процесі пасажування стійкість цього мікроорганізму не змінювалась після 5 та 10 пасажів і МБсК становила 3,9 мкг/мл, а після 15 та 25 пасажів зросла в 2 рази від попереднього значення і МБсК становила відповідно 7,8 мкг/мл та 15,6 мкг/мл. Після 30 пасажу МБсК сполуки 2548 не змінювалась порівняно з попереднім значенням і тому числі залишалася в 4 рази більшою порівняно з вихідним значенням до проведення пасажів.

На відміну від попередніх двох сполук формування резистентності стафілококу до сполуки 2287 проходило дещо швидше (рис. 4.14). Так, стійкість стафілококів до цієї сполуки вже після 5 пасажу виросла в 2 рази, після 15 пасажу - у 4 рази, після 25 пасажу - у 8 разів, та після 30 пасажу - у 16 разів порівняно з вихідним значенням до проведення пасажів і величина МБсК становила 15,6 мкг/мл проти вихідного значення 0,97 мкг/мл.

Слід зазначити, що на підставі отриманих результатів (рис. 4. 14) можна зробити і висновок про повільне формування резистентності у тест-культури *S. aureus* ATCC 25923 стосовно препарату порівняння декаметоксину. Вибір декаметоксину, що належить до біс-четвертинних амонієвих похідних, як препарату порівняння зумовлений тим, що одна з досліджуваних сполук (сполука 3062) належать до біс-четвертинних амонієвих солей, що містять 5-карбофункціоналізований фрагмент.

Вихідна МБсК декаметоксину стосовно *S. aureus* ATCC 25923 становила 0,97 мкг/мл. Після 5 пасажу ця концентрація зросла вдвічі (МБсК становила 1,95 мкг/мл) і залишалась такою впродовж 10 та 15 пасажів. Після 20 та 25 пасажів МБсК декаметоксину зростала відповідно в 4 та 8 разів порівняно з вихідною

концентрацією і становила відповідно 3,9 мкг/мл та 7,8 мкг/мл. На момент закінчення експерименту (30 пасажів) МБсК декаметоксину становила 7,8 мкг/мл.

Проведене порівняння швидкості формування резистентності штамів *S. aureus* ATCC 25923 до досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу та препарату порівняння декаметоксину засвідчило, що формування стійкості стафілококів до вивчених похідних імідазолу відбувається, у цілому, повільно, але з різною швидкістю. Так, у випадку сполуки 3062 формування резистентності стафілококів відбувалось на рівні препарату порівняння декаметоксину, а саме МБсК упродовж 30 пасажів зростала в 8 разів. А у випадку сполук 2548 та 2287 формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 відбувалось відповідно вдвічі повільніше і вдвічі швидше препарату порівняння декаметоксину, а саме МБсК упродовж 30 пасажів зростали відповідно в 4 рази та 16 разів (рис. 4. 14).

Таким чином, формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 до досліджених сполук 3062 та 2548 відбувається не швидше препарату порівняння декаметоксину.

Важливим етапом створення нового лікарського засобу є прогнозування його його токсичності, у тому числі і за допомогою інформаційних технологій. З врахуванням цього визначено вірогідні параметри гострої токсичності сполук 2548 та 3062. Вказані визначення проведено за допомогою комп'ютерної програми для аналізу кількісних співвідношень структура-активність і структура-властивість (з можливістю передбачення цих характеристик для нових речовин) GUSAR (режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acutoxpredict.html>). Програма GUSAR розроблена відповідно до принципів Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) та включає останні досягнення в області моделювання QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship / кількісні відносини структура-активність): консенсусне прогнозування, оцінка домену застосування, перевірка внутрішніх та зовнішніх моделей та чіткі інтерпретації отриманих результатів.

За допомогою вказаної програми розраховано наступні показники гострої

токсичності сполуки 2548 для білих щурів: LD_{50} при внутрішньовенному способі введення (Rat IV LD_{50}) становить 78,28 мг/кг маси тіла, LD_{50} при оральному шляху введення (Rat Oral LD_{50}) – 308,60 мг/кг маси тіла, LD_{50} при підшкірному шляху введення (Rat SC LD_{50}) – 809,90 мг/кг маси тіла. За вказаними показниками гострої токсичності сполука 2548 належить до IV класу токсичності - малотоксичних сполук.

Показники гострої токсичності сполуки 3062 для білих щурів, які також розраховано за допомогою програми GUSAR, мали наступні величини. LD_{50} сполуки 3062 при внутрішньовенному способі введення (Rat IV LD_{50}) становила 51,60 мг/кг маси тіла, LD_{50} при оральному шляху введення (Rat Oral LD_{50}) – 872,70 мг/кг маси тіла, LD_{50} при підшкірному шляху введення (Rat SC LD_{50}) – 1283,00 мг/кг маси тіла. За вказаними показниками гострої токсичності сполука 3062 також належить до IV класу токсичності - малотоксичних сполук.

Таким чином, визначення вірогідних параметрів гострої токсичності, яке проведено за допомогою комп'ютерної програми для аналізу кількісних співвідношень структура-активність і структура-властивість GUSAR, дозволило віднести досліджувані сполуки 2548 та 3062 до малотоксичних сполук (IV клас токсичності).

Висновки до розділу 4

1. Результати вивчення антимікробних властивостей нових сполук, які отримано в результаті спрямованого органічного синтезу, стосовно розширеного переліку музейних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі і в порівнянні з широко вживаними шістьма лікарськими засобами групи похідних імідазолів трьох поколінь, засвідчили, що в ряду 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу виявлені біологічно активні сполуки, які є перспективними для подальшого вивчення з метою розробки антимікробних засобів медичного призначення.

2. Формування резистентності стафілококів до досліджених 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу відбувається повільно, їх

антимікробна активність незначно змінюється під впливом різних чинників (рН, білки сироватки) і залишається досить високою для пригнічення росту і розмноження збудників захворювань, тому слід очікувати і позитивного профілактичного і лікувального ефекту в процесі їх застосування *in vivo*.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 3 (53). С. 113-116 [81].

Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 143-150 [82].

Свіжак В.К. Порівняльна антимікробна ефективність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 3 (83). С. 68-74 [77].

Дейнека С.Є., Данчук А.Г., Свіжак В.К. Аналіз структури видового складу мікроорганізмів-збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Чернівці: Медуніверситет, 2016. С. 171-172 [31].

Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». - Чернівці: Медуніверситет, 2016. - С. 180 [78].

Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості штамів *Pseudomonas aeruginosa* - збудників гнійно-запальних інфекцій. Materials of the XI

International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*». V. 14 «Medicine. Veterinary medicine. Chemistry and chemical technology». Sheffield, England, 2015. P. 25-28 [79].

Свіжак В.К., Данчук А. Г., Дейнека С.Є. Динаміка видового складу та антибіотикочутливості основних збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 189-190 [80].

Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Бліндер О.О., Сидорчук Л.І., Ротар Д.В. Етапність досліджень з пошуку нових антимікробних засобів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 186 [32].

РОЗДІЛ 5

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАЙАКТИВНІШИХ ПРЕДСТАВНИКІВ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Дослідження *in vitro* з використанням 38 музейних та 39 клінічних штамів різних за таксономічним положенням бактерій і грибів дозволили охарактеризувати антибактеріальну та протигрибкову активність 161 отриманої в результаті спрямованого органічного синтезу 5-карбофункціоналізованої похідної імідазолів, у тому числі і в порівнянні з широко вживаними антимікробними лікарськими засобами групи похідних імідазолів трьох поколінь (Біфоналом, Клотримазолом, Мікогелем, Еконазолом, Ломексином та Кетодіном). Також встановлено, що антимікробна активність 5-карбофункціоналізованих імідазолів незначно змінюється під впливом різних чинників (рН середовища, білків сироватки), формування резистентності стафілококів до них відбувається повільно, а визначення вірогідних параметрів гострої токсичності дозволило віднести досліджувані сполуки до малотоксичних сполук (IV клас токсичності). У результаті досліджень *in vitro* виявлені сполуки, що є перспективними для подальшого вивчення з метою розробки антимікробних засобів медичного призначення, у тому числі не лише з огляду виявлених їх біологічних властивостей, а й беручи до уваги доступність напівпродуктів для їх синтезу та малостадійність самого синтезу.

У зв'язку з цим доцільно було дослідити хіміотерапевтичну ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів за допомогою моделей експериментальних інфекцій, оскільки лише отримані *in vivo* позитивні результати дадуть право робити висновок про можливість використання цих сполук у подальших, у тому числі і клінічних дослідженнях.

Для з'ясування хіміотерапевтичної характеристики найактивніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу нами використано модель експериментальної трихофітії та експериментальну модель локалізованої

стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин, які моделювали на морських свинках (по 18 тварин на кожну модель, по 6 тварин у групі) масою 390-520 г.

5.1. Хіміотерапевтична ефективність сполуки 2548 при експериментальній трихофітії

Вибір моделі експериментальної трихофітії для підтвердження хіміотерапевтичної ефективності сполуки 2548, яка проявила *in vitro* найвищі серед усіх досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів протигрибкові властивості, зумовлений тим, що дерматомікози є одними з інфекційних захворювань людини, що найчастіше зустрічаються і вражають до 25 % населення земної кулі. Основною їх причиною визнають переважно *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.* Одним з збудників дерматомікозів, що більш часто себе проявляють, є *Trichophyton mentagrophytes*. Наприклад, на долю *T. mentagrophytes var. interdigitale* приходить 5 – 10 % від числа всіх збудників мікозів ступнів у містах та 40 – 50 % - у сільській місцевості. А при мікозі ступнів *T. mentagrophytes var. interdigitale* виявляється в 7-34 % хворих.

Вибір морських свинок як об'єкта дослідження зумовлений тим, що ці тварини найчастіше використовуються як експериментальна модель для оцінки ефективності протигрибкових сполук проти дерматофітів.

Для моделювання експериментальної трихофітії за добу до початку експерименту на боці безпородних морських свинок на ділянці розміром 5x5 см (25 см²) вискубували шерсть. На наступний день проводили інфікування тварин тест-культурою *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97, яку вирощували протягом 14 днів при 28 °С на твердому середовищі Сабуро.

Оцінка протигрибкової активності сполук на моделі трихофітії морських свинок проводилась за показниками інтенсивності клінічних ознак інфекції. А саме візуально оцінювали наступні ознаки інфекції: почервоніння, кіркоутворення, лущення та виразка. Залежно від інтенсивності клінічних ознак інфекції для кожної ознаки виставлявся бал: відсутність ознаки оцінювалася в 0 балів, наявність слабковираженої ознаки - 1 бал, наявність вираженої ознаки – 2 бали, наявність яскраво вираженої ознаки на локальних ділянках – 3 бали,

наявність яскраво вираженої ознаки на всій поверхні – 4 бали.

На четверту добу після зараження у всіх свинок відзначали інфільтрацію та почервоніння в осередку ураження, а на сьому - утворення кірок та ознаки ураження волосся. Надалі інфільтрація в центральній частині осередку ураження зменшувалася, однак на периферії формувалася валик запалення.

На восьму добу інтенсивність клінічних ознак наростала, у тому числі у всіх піддослідних тварин спостерігали наявність вираженого почервоніння, і сформувалася клінічна картина трихофітії (рис. 5.1).



Рис. 5.1 Зовнішній вигляд осередку ураження морської свинки на 8-й день після інфікування *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97.

Наявність грибкового ураження експериментальних тварин при цьому підтверджена шляхом мікроскопії кірок та відрослих волосин з осередків ураження. При цьому при мікроскопії матеріалу з вогнища ураження у всіх тварин спостерігали велику кількість міцелію гриба в кірочках і волоссі (рис. 5.2).

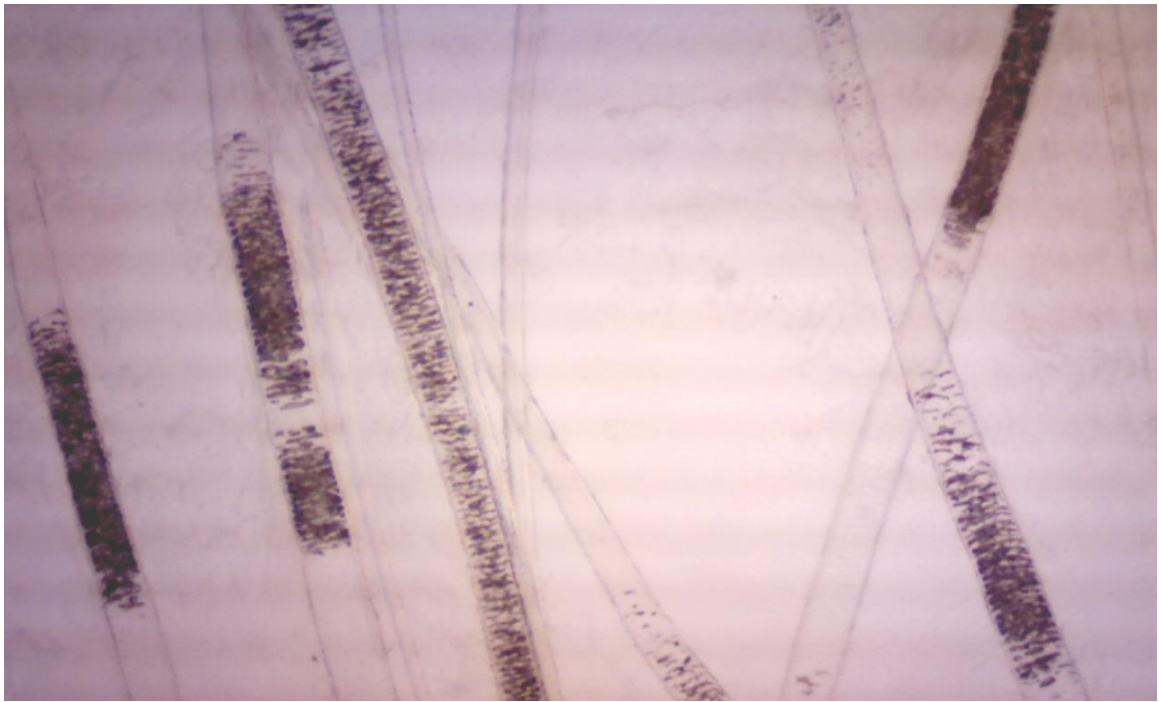


Рис. 5.2 Міцелій гриба у волосинах при мікроскопії матеріалу з вогнища ураження

З восьмої доби від моменту інфікування, коли сформувалася клінічна картина трихофітії, розпочинали лікування експериментальної трихофітії сполукою 2548 (2 % маззю на безводному ланоліні) та лікарським препаратом порівняння – Мікогелем (діюча речовина міконазол (2 %), I покоління імідазолів, фармакотерапевтична група - протигрибкові препарати для місцевого застосування, характеризується вираженою протигрибковою дією щодо дерматофітів, у т.ч. *Trichophyton spp.*).

Вказане лікування проводили щодня протягом 22 днів. Контролем служила група тварин, для лікування яких застосовували безводний ланолін. Критерієм клінічної ефективності сполуки та препарату порівняння була відмінність у термінах лікування дослідних і контрольної груп тварин, яке характеризувалося зникненням клінічних проявів дерматомікозу (лусочок, кірочок, обламаних волосин) і появою волосяного покриву на уражених ділянках, а критерієм мікологічної ефективності служили негативні результати мікологічного дослідження.

Через добу після початку лікування (9 день експерименту) у тварин усіх груп (дослідних та контрольної) інтенсивність клінічних ознак не змінювалась

порівняно з 8 днем експерименту, а ще через добу (2 доби після початку лікування, 10 день експерименту) дещо наростала за рахунок появи лушення та збільшення інтенсивності ураження волосся (2 бали) (рис. 5.3).

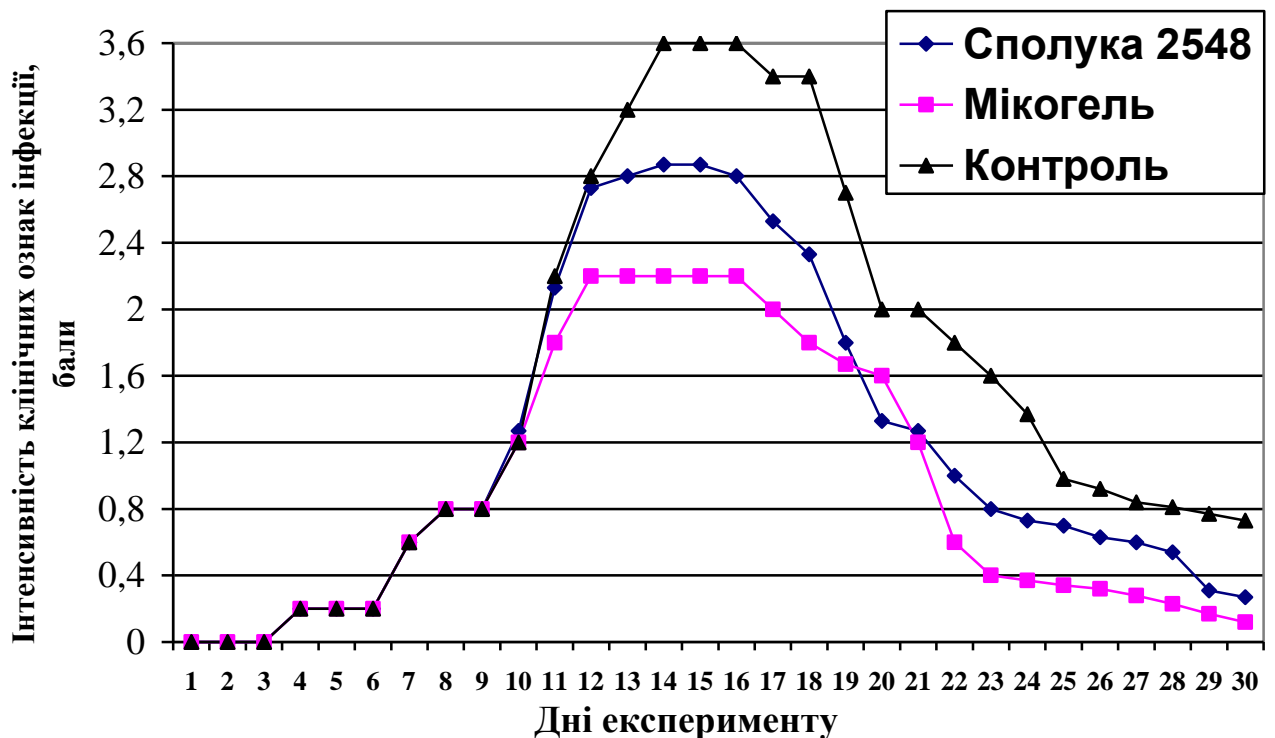


Рис. 5.3 Динаміка результатів сумарної оцінки інтенсивності клінічних ознак за умов експериментальної трихофітії (бали)

На 3 добу після початку лікування (11 день експерименту) інтенсивність клінічних ознак продовжувала наростати в тварин усіх груп за рахунок збільшення інтенсивності кіркоутворення і лушення (по 2 бали) та появи виразок (1 бал). При цьому слід підкреслити, що в контрольній групі тварин та групі, яка отримувала лікування сполукою 2548, почервоніння набувало максимальної інтенсивності (4 бали), а в групі тварин, яка отримувала лікування препаратом порівняння Мікогелем, залишалось на рівні 2 балів. За рахунок цього бали за сумарною оцінкою інтенсивності клінічних ознак у цій групі були дещо нижчими ($1,8 \pm 0,2$) порівняно з балами, розрахованими для двох інших груп (відповідно $2,2 \pm 0,49$ та $2,13 \pm 0,43$), однак вказана відмінність ще не набувала достовірних значень ($p=0,095$).

На наступну добу (4 доба після початку лікування, 12 день експерименту) у тварин усіх груп наростало кіркоутворення (3 бали) та інтенсивність виразок (2 бали), а в тварин контрольної групи й інтенсивність лущення (3 бали).

Звертає на себе увагу, що починаючи з 4 доби після початку лікування (12 день експерименту) до 8 доби після початку лікування (16 день експерименту) динаміка результатів сумарної оцінки інтенсивності клінічних ознак суттєво відрізнялась у всіх трьох групах (рис. 5.3). Так, у групі тварин, яка лікувалась Міколем, інтенсивність клінічних ознак за вказаний період практично не змінювалась (середній бал становив $2,2 \pm 0,2$), у групі тварин, яка лікувалась сполукою 2548, незначно зростала (з $2,73 \pm 0,29$ бала до $2,87 \pm 0,40$ бала), а в контрольній групі значно зростала (з $2,8 \pm 0,37$ бала до $3,6 \pm 0,24$ бала). Як результат, група, де проводилось лікування Мікогелем, за сумарною оцінкою інтенсивності клінічних ознак достовірно відрізнялась від контрольної групи (на 4 добу лікування $p < 0,01$, а на 5 – 8 добу лікування $p < 0,001$), а група, де проводилось лікування сполукою 2548, достовірно відрізнялась від контрольної групи на 6 - 8 добу лікування $p < 0,01$.

Надалі (8 – 12 доби після початку лікування, 16 - 20 день експерименту) у всіх групах, у тому числі і контрольній спостерігалось різною мірою виражене зменшення інтенсивності клінічних ознак (рис. 5.3). При цьому слід підкреслити, що в групі морських свинок, які отримували лікування сполукою 2548, вказане зменшення було більш вираженим (з $2,8 \pm 0,4$ бала до $1,33 \pm 0,52$ бала) порівняно з групою, яка лікувалась препаратом порівняння (з $2,2 \pm 0,2$ бала до $1,6 \pm 0,4$ бала). Група, де проводилось лікування Мікогелем, за сумарною оцінкою інтенсивності клінічних ознак продовжувала в цей період достовірно відрізнятися від контрольної групи ($p < 0,05$ - $p < 0,001$), як і група, де проводилось лікування сполукою 2548 ($p < 0,01$).

На 12 добу після початку лікування (20 день експерименту) у контрольній групі тварин спостерігались почервоніння, кіркоутворення та лущення інтенсивністю по 2 бали, ураження волосся (3 бали) та виразки (1 бал). Водночас, у дослідних групах тварин інтенсивність клінічних ознак була значно меншою. У

тварин, яких лікували Мікогелем, спостерігали кіркоутворення, лущення та виразки (по 1 балу), ураження волосся (3 бали) та почервоніння (2 бали), а в групі, де проводилось лікування сполукою 2548, виявлено лише виразки (1 бал), почервоніння (2 бали) та ураження волосся (3 бали). При цьому при мікроскопії кірок та відрослих волосин з осередків ураження спостерігали помірну кількість міцелію гриба.

З позитивної сторони слід відмітити, що на 12 добу після початку лікування (20 день експерименту) інтенсивність клінічних ознак за сумарною оцінкою в групі тварин, які отримували лікування сполукою 2548, була меншою ($1,33 \pm 0,52$ бала) порівняно з групою, яка лікувалась препаратом порівняння ($1,6 \pm 0,4$ бала).

Однак, надалі (з 21 по 23 день експерименту) спостерігалось більш різке зменшення інтенсивності клінічних ознак у групі тварин, які отримували лікування лікарським препаратом порівняння Мікогелем (рис. 5.3). У даній групі тварин інтенсивність клінічних ознак зменшувалась, у першу чергу, за рахунок зменшення почервоніння та зникнення кіркоутворення та лущення.

У контрольній групі в період з 21 по 30 день експерименту інтенсивність клінічних ознак також зменшувалась, але менш виражено порівняно з дослідними групами (рис. 5.3). При цьому на останній день експерименту в цій групі тварин були відсутні лущення та виразки, однак залишалися почервоніння та кіркоутворення (по 1 балу) і ознаки ураження волосся (2 бали), які підтверджувалися і мікологічно.

У групі тварин, яка отримувала лікування сполукою 2548, у період з 21 по 30 день експерименту інтенсивність клінічних ознак поступово зменшувалась (у першу чергу за рахунок зникнення виразок і зменшення почервоніння та ураження волосся) і на останній день експерименту сумарна оцінка інтенсивності клінічних ознак ($0,27 \pm 0,19$ бала) статистично вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялася від відповідного показника контрольної групи ($0,73 \pm 0,37$ бала), однак вірогідно не відрізнялася ($p = 0,11$) від сумарної оцінка інтенсивності клінічних ознак ($0,12 \pm 0,09$ бала) групи тварин, які отримували лікування лікарським препаратом порівняння Мікогелем (рис. 5.3).

Таким чином, встановлено, що сполука 2548 проявила на моделі експериментальної трихофітії протигрибкові властивості на рівні препарату порівняння - Мікогелю (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів), що дозволило підтвердити *in vivo* її хіміотерапевтичну ефективність та встановити кореляцію активності вказаної сполуки *in vitro* і *in vivo* щодо *T. mentagrophytes*.

5.2. Лікувальна дія сполуки 3062 при експериментальній локалізованій стафілококовій гнійній інфекції м'яких тканин

Вибір моделі експериментальної локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин для підтвердження хіміотерапевтичної ефективності сполуки 3062 зумовлений, з однієї сторони, тим, що стафілококова інфекція належить до інфекцій, що виникають найбільш часто, і гнійно-запальні захворювання м'яких тканин та інфекційні ускладнення, у тому числі зумовлені стафілококами, займають значне місце у структурі захворюваності та смертності. З іншої сторони вибір цієї моделі зумовлений тим, що важливим критерієм оцінки перспективності застосування нового антимікробного засобу є показник його впливу на патогенну мікрофлору в гнійному вогнищі, ефективність санації цього вогнища під впливом цього антимікробного засобу та динаміка загоєння рани.

Вибір сполуки 3062 зумовлений тим, що вона за середнім значенням мінімальних бактеріостатичних концентрацій стосовно 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій переважала *in vitro* в 2,38 – 9,33 раза досліджені як препарати порівняння лікарські засоби групи похідних імідазолів трьох поколінь, що містили в своєму складі діючі речовини біфоназол, еконазол, фентиконазол та кетоконазол, а її антибактеріальна дія стосовно клінічних штамів стафілококів перевищувала відповідну дію досліджених шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь в 1,17 – 2,17 раза. Водночас, як слабкокислое, так і слабколужне середовище суттєво не впливають на антимікробну активність цієї сполуки, а формування стійкості стафілококів до неї відбувається повільно - упродовж 30 пасажів стафілококів з наростаючими концентраціями сполуки 3062 мінімальні бактеріостатичні концентрації зростали у 8 разів (на рівні препарату порівняння). А визначення вірогідних параметрів

гострої токсичності дозволило віднести цю сполуку до малотоксичних (IV клас токсичності).

Локалізовану стафілококову гнійну інфекцію м'яких тканин моделювали на безпородних морських свинках (18 тварин, по 6 тварин у групі). Морським свинкам напередодні досліду вистригали ділянку шкіри на зовнішній поверхні стегна. На наступний день на цій ділянці з дотриманням правил асептики наносили шкірно-м'язові рани, які інфікували добовою культурою референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923.

Через 72 години рана набувала клінічних ознак гострого гнійного запалення - рановий дефект був покритий згустками гною, фібрином і крові, на окремих ділянках рани були покриті кірочками, під якими спостерігалось накопичення гною (рис. 5.4).



Рис. 5.4 Вигляд локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин морської свинки на 3 добу експерименту

Також спостерігалися гіперемія та набряк у рані й оточуючих тканинах, діагностувалася підвищена чутливість у цій ділянці тіла експериментальної тварини. Розміри рани мали тенденцію до незначного збільшення порівняно з

вихідною площею. Краї ран були гіперемовані, потовщені, спостерігалися різко виражені гіперемія та інфільтрація довкола ран.

При бактеріологічному дослідженні клінічного матеріалу (гнійного виділення ран після зняття кірочок, що покривали рану) була висіяна культура, яка відповідала штаму золотистого стафілококу.

На третій день, коли розвивалась клініка гнійно-запального ураження м'яких тканин, розпочинали лікування шляхом щоденного нанесення сполуки 3062 та лікарського препарату порівняння – Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів, фармакотерапевтична група - протимікробні та антисептичні засоби, виявляє високу фунгістатичну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів, *Candida albicans*, а також чинить антибактеріальну дію відносно грампозитивних мікроорганізмів) у вигляді 2 % мазі на безводному ланоліні. Хіміотерапевтичний ефект оцінювали за результатами перебігу раневого процесу – розміру та зовнішнього вигляду ран, наявності гнійних виділень, наявності мікрофлори при посівах виділень із ран та середніх термінів загоєння ран. Контролем служила група тварин, для лікування локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин яких застосовували безводний ланолін.

На третій день лікування (шоста доба експерименту) у піддослідних тварин спостерігалася тенденція до зменшення розміру ран (рис. 5.5).

У контрольній групі тварин, для лікування локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин яких застосовували безводний ланолін, на 2 – 5 день лікування спостерігали гіперемовані та потовщені краї рани, набряк і гіперемію довкола рани. Рана покрита кірочкою, спостерігаються значні гнійні виділення з рани. На 6 день лікування виділення змінилися на гнійно-серозні, а діаметр рани становив у середньому 14 мм. На 8 – 10 день лікування гнійно-серозні виділення з рани зменшувалися, а на 11 день зникали набряк та гіперемія довкола рани і рана покривалася зернистими грануляціями. На 9, 12 та 15 день лікування (12, 15 та 18 доба експерименту) діаметр рани становив відповідно $12,33 \pm 0,21$ мм, $10,33 \pm 0,21$ мм та $7,67 \pm 0,21$ мм.

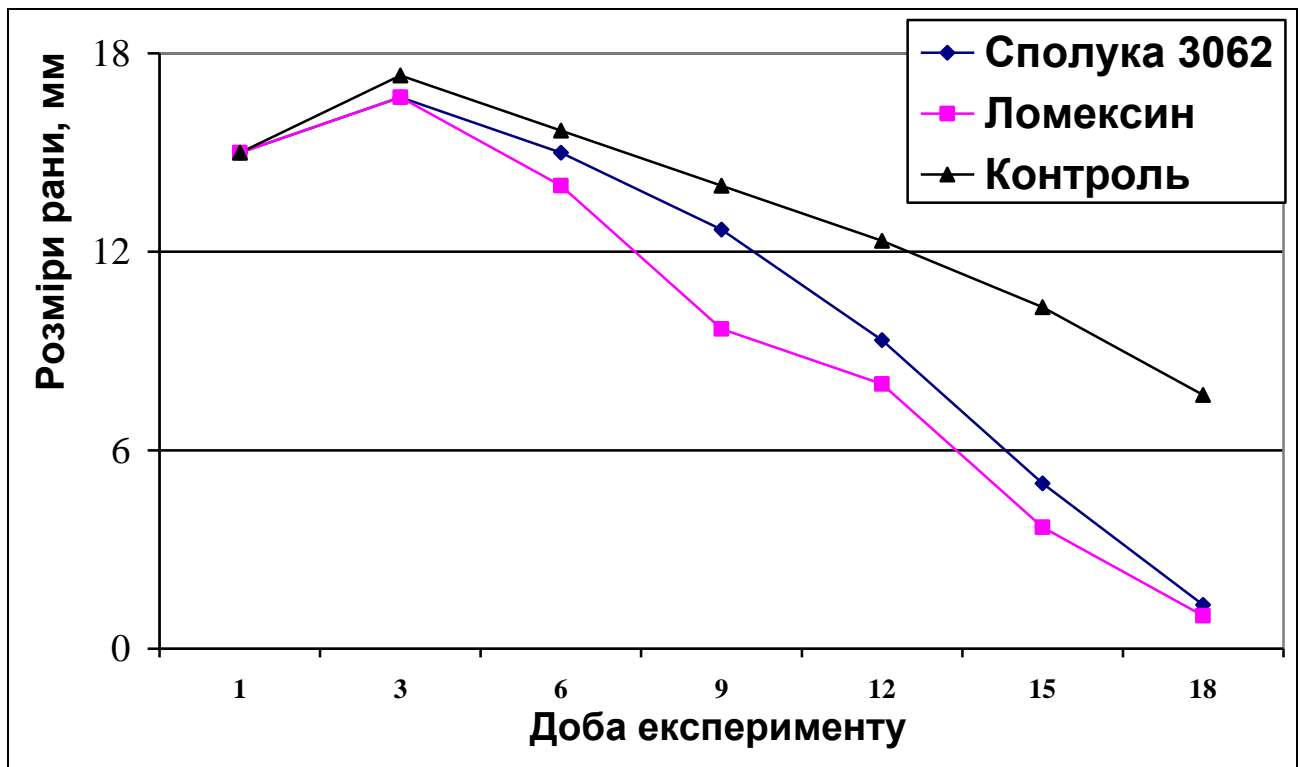


Рис. 5.5 Динаміка середніх розмірів ран за умов стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин морських свинок (мм)

У тварин, що отримували лікування лікарським препаратом порівняння Ломексином, вже на 4 день лікування зменшувалися гнійні виділення з рани, а з 6 дня лікування - гнійно-серозні виділення. На 6 день лікування (9 доба експерименту) розміри рани зменшувалися до $9,67 \pm 0,21$ мм. На 8 день лікування зникали набряк та гіперемія довкола рани і рана покривалася зернистими грануляціями, а на 10 день лікування рана повністю виповнена грануляціями червоного кольору. Розміри рани продовжували зменшуватися і на 9 та 12 день лікування (12 та 15 доба експерименту) діаметр рани становив відповідно $8,0 \pm 0,37$ мм та $3,67 \pm 0,76$ мм. На 15 день лікування (18 доба експерименту) у двох третин морських свинок даної групи спостерігалася повна епітелізація рани, і лише в третини тварин залишалися незначні рани діаметром у середньому 3 мм.

У групі тварин, що отримувала лікування сполукою 3062, також вже на 4 день лікування зменшувалися гнійні виділення з рани, а з 7 дня лікування - гнійно-серозні виділення. На 10 день лікування зникали набряк та гіперемія довкола рани і рана покривалася зернистими грануляціями. На 12 день лікування

рана повністю виповнювалася грануляціями червоного кольору. Розміри рани продовжували поступово зменшуватися і на 6, 9 та 12 день лікування (9, 12 та 15 доба експерименту) діаметр рани становив відповідно $12,33 \pm 0,21$ мм, $9,33 \pm 0,21$ мм та $5,0 \pm 0,37$ мм. На 15 день лікування (18 доба експерименту) лише в двох морських свинок залишалися незначні рани діаметром у середньому 4 мм, а в решти тварин даної групи спостерігалася повна епітелізація рани. Як результат, у групі тварин, яка отримувала лікування сполукою 3062 на останній день експерименту середні розміри ран ($1,33 \pm 0,42$ мм) статистично вірогідно ($p < 0,001$) відрізнялася від відповідного показника контрольної групи ($7,67 \pm 0,21$ мм), однак вірогідно не відрізнялася ($p = 0,31$) від середніх розмірів ран ($1,0 \pm 0,63$ мм) групи тварин, які отримували лікування лікарським препаратом порівняння Ломексином (рис. 5.5).

Таким чином, встановлено, що сполука 3062 проявила на експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин антибактеріальні властивості на рівні препарату порівняння - Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів), що дозволило підтвердити *in vivo* її хіміотерапевтичну ефективність та встановити кореляцію активності вказаної сполуки *in vitro* і *in vivo* щодо стафілококів.

Висновки до розділу 5.

1. На моделі експериментальної трихофітії та експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин підтверджена хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу, що дозволило встановити кореляцію протигрибкової активності вказаних сполук *in vitro* і *in vivo*.

2. На моделі експериментальної трихофітії сполука 2548 проявила антимікробні властивості на рівні препарату порівняння - Мікогелю (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів).

3. На експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної

інфекції м'яких тканин сполука 3062 проявила антимікробні властивості на рівні препарату порівняння Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Глобальне поширення антибіотикорезистентності мікроорганізмів стало однією з найактуальніших проблем сучасної антибактеріальної терапії [64, 245, 264, 322], є причиною глобальної кризи в галузі охорони здоров'я [142] і ставить під загрозу прогрес сучасної медицини [392], а глобальний вплив стійкості до антибіотиків на клінічні, соціальні та економічні аспекти є безпрецедентним [356].

Інтенсивно наростаюча антибіотикорезистентність мікроорганізмів диктує необхідність пошуку нових ефективних антимікробних препаратів [55, 112, 204, 377], оскільки сьогодні загально визнаною є ідея, що кардинально підвищити ефективність антибіотикотерапії можна лише впровадивши в клініку нові антибіотики [181, 262, 335]. Тому пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є надзвичайно актуальним [335] і залишається одним із головних напрямів сучасної медицини [106].

Одним із перспективних шляхів пошуку нових високоефективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи [60], у тому числі розробка хімічних модифікацій, які допоможуть антимікробним похідним уникати відомих механізмів стійкості [334]. Стійкість бактерій до антибіотиків мотивує дослідників оцінювати все нові антибактеріальні з'єднання, у тому числі похідні імідазолу [204]. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів [117, 131, 251, 316, 338, 416], у тому числі зі значним потенціалом антиінфекційної активності [204, 339]. Надзвичайно перспективною групою хімічних сполук для пошуку нових ефективних антимікробних засобів є карбофункціоналізовані похідні імідазолу, що проявляють протигрибкові та антибактеріальні властивості [168, 169]. Саме тому пошук структурно нових імідазолів з більш ефективними і менш токсичними властивостями та з меншою здатністю до формування мікробної резистентності є надзвичайно актуальним.

При цьому поряд з методом випадкового пошуку використовується ціленаправлений синтез антимікробних засобів, що базується насамперед на

накопиченні та систематизації емпіричних даних про зв'язок хімічної будови та біологічної активності речовин. Тому першим етапом таких досліджень є експрес-оцінка антимікробної дії нових хімічних сполук певного класу щодо обмеженого числа референс-штамів. Отримані на даному етапі результати залежностей структура – антимікробна дія є передумовою для наступного другого етапу досліджень - подальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями. Синтезовані в результаті цього сполуки досліджуються на наступному третьому етапі з залученням широкого переліку як референсних, так і клінічних штамів мікроорганізмів порівняно з референс-препаратами, що випускаються фармацевтичною промисловістю і широко використовуються в медичній практиці.

У зв'язку з вказаним вище, на першому етапі наших досліджень проведено експрес-оцінку антимікробної активності нових 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штамів грамположитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653) як основи для наступного цілеспрямованого синтезу нових протимікробних препаратів. На цьому етапі досліджено 75 нових сполук хімічного синтезу, що належать до 6 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів: 13 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів, 8 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, 8 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів, 9 похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів, 12 похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти та 25 тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних.

Дослідження, що проведені на даному етапі дозволили встановити наступне. Середні значення МБсК 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в широких межах. Найнижчі середні значення МБсК ($57,29 \pm 3,51$ мкг/мл) встановлено в похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти, а

найвищі ($244,80 \pm 106,50$ мкг/мл) – у похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів. Закономірності, виявлені при порівнянні антибактеріальної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів щодо референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923, були характерними і щодо референс-штаму *E. coli* ATCC 25922. Найактивнішими щодо цього референс-штаму були похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів, похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти та тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів - середні значення їх МБсК становили від $35,16 \pm 3,91$ до $77,50 \pm 11,71$ мкг/мл.

Найвищу протигрибкову дію проявили похідні 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідрозонів ізонікотинової кислоти - середні значення їх МФсК становили $21,48 \pm 2,86$ та $23,43 \pm 4,08$ мкг/мл.

Звернуто увагу на те, що досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявили, у цілому, протигрибкову (антикандидозну) дію вищу порівняно з їх антибактеріальною активністю. Так, наприклад, середні значення МФсК усіх шести типів досліджених сполук стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 становили $90,92 \pm 32,04$ мкг/мл, тоді як їх середні значення МБсК - $139,20 \pm 29,71$ мкг/мл стосовно *E. coli* ATCC 25922 та $143,45 \pm 27,60$ мкг/мл стосовно *S. aureus* ATCC 25923. Подібні закономірності виявлено і у відношенні фунгіцидних та бактерицидних концентрацій досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів – середні їх значення були відповідно $167,14 \pm 46,33$, $279,73 \pm 42,57$ та $284,66 \pm 41,26$ мкг/мл.

Встановлено, що МФцК досліджених імідазолів у середньому в 1,84 раза, а МБцК у середньому в 2 рази перевищували їх МФсК та МБсК.

Отримані нами результати при експрес-вивченні антимікробної активності 5-карбофункціоналізованих імідазолів піддано порівнянню з величинами антимікробної активності інших похідних імідазолів, які наведені в науковій літературі. Так, при порівнянні антикандидозної активності встановлено наступне.

Повідомляється [417], що аналоги Флюконазолу демонструють протигрибкову активність стосовно *C. albicans*, *C. mycoderma* та *C. utilis* із значеннями мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) на рівні 32 мкг/мл. Нами ж встановлено, що 33 з 75 досліджених представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів мають МІК стосовно референс-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 на рівні 15,62 мкг/мл, що вдвічі менше МІК аналогів Флюконазолу.

Імідазол на основі хромену показав антикандидозну дію зі значенням МІК 12,5 мкг/мл, яке рівне величині МІК кетоконазолу (12,5 мкг/мл) [370]. Вказані результати антикандидозної активності імідазолу на основі хромену є близькими до отриманих нами відповідних результатів для 5-карбофункціоналізованих імідазолів (15,62 мкг/мл).

Експериментальні значення МІК заміщених похідних імідазолу стосовно *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida albicans* (ATCC 24433) встановлено на рівні 16 – 32 мкг/мл [214]. Ці результати також є близькими до отриманих нами даних.

МІК 4-хлор-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів та продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном стосовно *C. albicans* встановлена на рівні 125 – 500 мкг/мл [169]. Проведені нами дослідження показали, що 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють у 8 – 16 раз вищу антикандидозну активність порівняно з 4-хлор-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолами та продуктами їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном.

Антикандидозна активність 5-карбофункціоналізованих імідазолів знаходиться на рівні антикандидозної активності Кетоконазолу (МІК рівна 12,5 мкг/мл) [370], однак є меншою ніж у Клотримазолу (МІК рівна 5 мкг/мл) [298] та Флуконазолу (МІК рівна 1 мкг/мл) [214].

При порівнянні антибактеріальної активності досліджених нами 5-карбофункціоналізованих імідазолів та антибактеріальної активності похідних імідазолів (за даними наукової літератури) встановлено наступне.

Повідомляється [415], що імідазоли на основі карбазолу, які несуть алкіл або аралкільний лінкер, виявляють сумісну або навіть вищу за хлорамфенікол і

норфлоксацин антибактеріальну дію зі значеннями МІК у діапазоні 1-8 мкг/мл стосовно *S. aureus*, метицилінстійкого *S. aureus* (MRSA), *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *B. proteus*. Водночас, антибактеріальна дія досліджених нами 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 є в 2 - 16 разів нижчою порівняно з вказаними імідазоли на основі карбазолу.

Похідні трифенілімідазолу можуть ефективно пригнічувати ріст *E. coli* та *S. aureus* з величинами МІК у діапазоні 500-250 мкг/мл, що можна порівняти з тетрацикліном (МІК рівна 250 мкг/мл) [329, 330]. Проведені нами дослідження показали, що 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють антибактеріальну активність у 16 – 32 рази вищу порівняно з похідними трифенілімідазолу.

Отже, проведене співставлення отриманих нами результатів з даними наукової літератури показало, що досліджені нами 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють у ряді випадків антимікробну активність вищу або рівну новим синтетичним похідним імідазолу чи препаратам, що використовуються в клініці. Однак, в частині випадків вони проявляють нижчу активність. Це з однієї сторони вказує на перспективність 5-карбофункціоналізованих імідазолів як антимікробних засобів (у першу чергу антикандидозних сполук), а з іншої сторони зумовлює потребу в подальшому пошуці нових представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів з більш вираженими антимікробними властивостями.

Таким чином, проведені на даному етапі дослідження дозволили підтвердити перспективність пошуку ефективних антимікробних засобів серед 5-карбофункціоналізованих імідазолів та обґрунтувати рекомендації щодо наступного цілеспрямованого синтезу нових хімічних сполук з вираженими протимікробними властивостями. Синтезовані в результаті цього нові хімічні сполуки були в подальшому досліджені на наявність та вираженість антимікробних властивостей.

Так, на наступному етапі досліджено 86 нових сполук цілеспрямованого хімічного синтезу: 6 1-арил-4-хлоро-5-дифторо(трифторо)метилімідазолів, 9

(імідазол-5-іл)іліден(метилен)тіазолідонів, 6 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазінів та гідразонів, 15 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів) та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів), 18 функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів, 14 бігетероциклічних похідних імідазолу та 18 5-функціоналізованих імідазолів.

Проведені скринінгові дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії вказаних 86 похідних імідазолу дозволили встановити, що ці сполуки проявляють різною мірою виражену протимікробну активність у першу чергу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грампозитивних бактерій.

Таким чином, встановлена за експрес-оцінкою антимікробна активність 161 нової сполуки хімічного синтезу, що належить до 14 різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, стосовно референс-штамів грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*C. albicans* ATCC 885/653) залежить від хімічної будови сполуки, а також таксону мікроба. Результати експрес-дослідження підтвердили перспективність пошуку ефективних антимікробних засобів серед 5-карбофункціоналізованих імідазолів, а порівняння антимікробної активності різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів дозволили відібрати їх найперспективніші типи і представників для наступних поглиблених досліджень їх антибактеріальних та протигрибкових властивостей.

Вказані поглиблені дослідження проведено з використанням як музейних, так і клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. А як найактивніші представники 5-карбофункціоналізованих імідазолів для поглиблених досліджень відібрано сполуки 2287, 2385, 2393, 2424, 2548, 3061 та 3062, мінімальні бактеріостатичні концентрації яких стосовно референс-штаму грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) встановлено на рівні 0,24 - 7,8 мкг/мл, а мінімальні фунгістатичні концентрації для переважної більшості з них щодо *C. albicans* ATCC 885-653 знаходилися в межах від 3,9 до 15,62 мкг/мл. Як антимікробні лікарські засоби, включені в дослідження для порівняння, використано серійні промислові зразки шести лікарських засобів групи похідних

імідазолів трьох поколінь: Біфонал (діюча речовина біфоназол, I покоління імідазолів), Клотримазол (діюча речовина клотримазол, I покоління імідазолів), Мікогель (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів), Еконазол (діюча речовина еконазол, II покоління імідазолів), Ломексин (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів) та Кетодін (діюча речовина кетоконазол, III покоління імідазолів).

Спочатку проведено вивчення протибактеріальної та протигрибкової дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно 38 музейних штамів різних за таксономічним положенням як грампозитивних (14 штамів), так і грамнегативних бактерій (12 штамів), а також дріжджоподібних грибів роду *Candida* (6 штамів) та грибів (6 штамів), що належать до різних родів (*Aspergillus*, *Mikrosporum* та *Trichophyton*).

У ході цих досліджень встановлено, що найвищу антибактеріальну дію в цілому щодо всіх 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій проявила сполука 3062, середнє значення МБсК якої стосовно всіх цих штамів становило $5,04 \pm 2,15$ мкг/мл, а МБсК знаходилися в діапазоні від 0,24 мкг/мл до 15,62 мкг/мл. Середні значення МБсК сполук 2287 та 2548 становили відповідно $6,59 \pm 1,50$ мкг/мл та $12,90 \pm 4,56$ мкг/мл. При порівнянні антибактеріальної дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів та лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій встановлено, що сполука 3060 переважає в 2,38 – 9,33 раза досліджені серійні промислові зразки лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь. Винятками були лише Клотримазол та Мікогель, які проявляли вищу за сполуку 3062 бактеріостатичну дію.

Показано, що МБсК досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій знаходяться в досить широких межах – від 1,95 мкг/мл до 500 мкг/мл. При цьому найнижчі величини МБсК стосовно окремих музейних штамів грамнегативних бактерій встановлено у сполук 3062, 2385, 2393, 2287 та 3061 на рівні 3,9 мкг/мл, а в сполук 2548 та 2424 - 1,95 мкг/мл. Середні значення МБсК найактивніших стосовно музейних штамів

грамнегативних бактерій сполук 3062 та 2548 становили відповідно $43,29 \pm 11,77$ мкг/мл та $48,34 \pm 14,11$ мкг/мл. Слід зазначити, що досліджені сполуки проявляють стосовно грамнегативних бактерій вищу активність ніж препарати порівняння. Так, якщо досліджені серійні промислові зразки шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь проявляли бактеріостатичну дію щодо окремих музейних штамів грамнегативних бактерій у найефективніших випадках на рівні $31,25$ мкг/мл, то досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли - на рівні $1,95$ мкг/мл - $3,9$ мкг/мл. Тобто досліджені імідазоли проявили антибактеріальну дію стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій у 8 – 16 разів вищу порівняно з лікарськими засобами, включеними у дослідження для порівняння.

Також встановлено, що досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли проявляють різною мірою виражені антикандидозні властивості – їх МФсК стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* становили від $0,97$ мкг/мл до 125 мкг/мл, хоча в третині випадків вони не перевищували $15,6$ мкг/мл. Найвищу антикандидозну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів кандид проявила сполука 2548, середнє значення МФсК якої стосовно всіх вивчених штамів кандидат становило $2,11 \pm 0,59$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від $0,97$ мкг/мл до $3,9$ мкг/мл. При цьому середнє значення МФсК сполуки 2548 було приблизно рівним середньому значенню МФсК Клотримазолу ($2,19 \pm 0,77$ мкг/мл), дещо нижчим за середнє значення МФсК Мікогелю ($2,99 \pm 1,53$ мкг/мл) та значно нижчим за середні значення МФсК інших препаратів порівняння (від $7,00 \pm 2,77$ мкг/мл до $14,32 \pm 3,73$ мкг/мл). Таким чином, встановлено, що сполука 2548 проявляє антикандидозну активність стосовно музейних штамів кандидат на рівні Клотримазолу та переважає за нею решту досліджених лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь в $1,42$ – $6,79$ рази.

Доведено, що МФсК найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно музейних штамів грибів у $52,38$ % випадків не перевищували $7,8$ мкг/мл. Найвищу фунгістатичну дію в цілому щодо всіх 6 досліджених музейних штамів грибів проявила знову ж таки сполука 2548, середнє значення МФсК якої

стосовно всіх вивчених штамів становило $3,07 \pm 2,53$ мкг/мл, а МФсК знаходилися в діапазоні від 0,12 мкг/мл до 15,62 мкг/мл. При чому, у половині випадків величини МФсК цієї сполуки були рівними 0,12 мкг/мл. Сполука 2548 за величиною МФсК стосовно штаму *A. niger* К9 переважала Кетодін, Мікогель, Біфонал та знаходилася на рівні Клотримазолу, стосовно штаму *A. amtelodali* К12 переважала Кетодін, Мікогель, Ломексин та знаходилася на рівні Біфоналу і Клотримазолу, стосовно штаму *A. fumigatus* К 11 переважала всі досліджені препарати порівняння, стосовно штаму *T. interdigitale* АТСС 9533 переважала Кетодін і Клотримазол та знаходилася на рівні Еконазолу, а стосовно штаму *T. mentagrophytes var. interdigitale* 97 переважала Клотримазол та знаходилася на рівні Мікогелю, Еконазолу та Ломексину.

Таким чином, вивчення протибактеріальної та протигрибкової дії 5-карбофункціоналізованих імідазолів, яке проведене з використанням 38 музейних штамів різних за таксономічним положенням грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грибів, що належать до різних родів (*Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton*), дозволило виявити найактивніші сполуки. Такими сполуками стосовно музейних штамів грампозитивних бактерій є сполука 3062, стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій – сполуки 3062 та 2548, стосовно музейних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* - сполука 2548, стосовно музейних штамів грибів родів *Aspergillus*, *Microsporum* та *Trichophyton* – сполука 2548.

Надалі перед проведенням досліджень з клінічними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів ми вважали за доцільне та необхідне здійснити аналіз видового складу основних збудників інфекцій, які виділяються практичними бактеріологічними лабораторіями міста Чернівці й області, та провести аналіз рівня чутливості до антибіотиків цих клінічних штамів мікроорганізмів. Результати проведеного аналізу засвідчили, що провідними збудниками запального процесу гнійних ран були *S. aureus* (59,90 %), *P. aeruginosa* (11,69 %), *E. coli* (10,02 %) та *E. faecalis* (9,32 %). Інші мікроорганізми - *K. pneumoniae* (4,53 %), *Enterobacter spp.* (3,10 %) та *Acinetobacter spp.* (1,43 %) були

другорядними у формуванні запального процесу.

Беручи до уваги, що домінуючим видом у виділеннях гнійних ран був і залишається *S. aureus* (як показав проведений нами аналіз відсоток виділених штамів цього мікроорганізму навіть зріс з 59,90 % у 2012-2014 роках до 84,75 % у 2015 році), нами на наступному етапі наших досліджень насамперед проведено вивчення саме антистафілококової дії відібраних нами 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів стафілококів. При цьому встановлено, що найвищу антистафілококову дію в цілому щодо всіх 15 досліджених штамів проявили сполуки 2548, 2287 та 3062, середні значення МБсК яких стосовно всіх вивчених клінічних штамів стафілококів становили від $38,41 \pm 8,87$ мкг/мл до $41,73 \pm 15,93$ мкг/мл. А проведене порівняння антибактеріальної дії досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів та лікарських засобів, включених у дослідження для порівняння, засвідчило перевагу сполук імідазолів. Так, сполука 2548 за величиною середнього значення МБсК переважала Клотримазол у 1,28 раза, Ломексин у 1,6 раза, Біфонал у 1,63 раза, Мікогель у 1,8 раза, Кетодін у 2,16 раза та Еконазол у 2,36 раза. Сполука 2287 за величиною середнього значення МБсК переважала Клотримазол у 1,25 раза, Ломексин у 1,57 раза, Біфонал у 1,59 раза, Мікогель у 1,77 раза, Кетодін у 2,11 раза та Еконазол у 2,31 раза. А сполука 3062 за величиною середнього значення МБсК переважала Клотримазол у 1,17 раза, Ломексин у 1,47 раза, Біфонал у 1,49 раза, Мікогель у 1,66 раза, Кетодін у 1,98 раза та Еконазол у 2,17.

Таким чином, антибактеріальна дія сполуки 2548 стосовно клінічних штамів стафілококів перевищувала відповідну дію досліджених лікарських засобів групи похідних імідазолів у 1,28 – 2,36 раза, а сполуки 2287 та 3062 – відповідно 1,25 – 2,31 раза і 1,17 – 2,17 раза.

Беручи до уваги, що *E. coli* є одним з провідних збудників запального процесу гнійних ран, проведено вивчення антибактеріальної дії найактивніших 5-карбофункціоналізованих імідазолів і стосовно клінічних штамів кишкових паличок. При цьому найвищу антибактеріальну дію проявила сполука 2548, середнє значення МБсК якої становило $50,0 \pm 7,65$ мкг/мл. Антибактеріальна дія

сполуки 2548 стосовно клінічних штамів кишкових паличок перевищувала відповідну дію досліджених серійних промислових зразків шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь у 2 – 3 рази, а сполуки 2287 та 3062 – відповідно 1,6 – 2,4 рази і 1,14 – 1,7 рази.

Беручи до уваги, що кандидоз є найрозповсюдженішою грибовою інфекцією в світі, а її збудники – *Candida spp.* займають 4 місце серед найрозповсюдженіших мікроорганізмів, нами надалі досліджено протигрибову дію 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно клінічних штамів *C. albicans*. Встановлено, що найвищу антикандидозну дію в цілому щодо всіх 19 досліджених клінічних штамів кандид проявляє сполука 2548, середнє значення МФсК якої становило $35,5 \pm 7,84$ мкг/мл. Показано, що сполука 2548 проявляє антикандидозну активність стосовно клінічних штамів кандид вищу в 2,08 – 3,05 рази за досліджені лікарські засоби групи похідних імідазолів трьох поколінь, а сполуки 2287 та 2385 – вищу відповідно в 1,43 – 2,10 рази та 1,20 – 1,75 рази.

Таким чином, стосовно вивчених клінічних штамів стафілококів найвищу антистафілококову дію проявляють сполуки 2548, 2287 та 3062, стосовно досліджених клінічних штамів ешерихій найвищу антибактеріальну дію проявила сполука 2548, а найвищу антикандидозну дію щодо досліджених клінічних штамів кандид проявила сполука 2548.

Беручи до уваги, що несприятливі фізичні, хімічні та біологічні чинники можуть впливати на специфічну дію антимікробних засобів, на наступному етапі наших досліджень вивчено вплив різних фізико-хімічних чинників на антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу. При цьому встановлено, що додавання в середовище 5 % сироватки крові призводить до зростання в 2 рази МБсК всіх досліджених сполук стосовно референс-штаму *S aureus* ATCC 25923, а збільшення концентрації сироватки крові до 10 % призводить до зростання в 4 рази МБсК сполук 2548 та 3062. Подібні закономірності виявлено і в дослідженнях з штамами *E. coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC 885-653. Таким чином, вивчення впливу білків крові (5 % та 10 %) у живильному середовищі на антимікробну активність досліджених 5-

карбофункціоналізованих імідазолів дозволило встановити, що сироватка крові впливає на їх активність, а саме збільшення концентрації білків спричиняє дозозалежне зниження антимікробної дії (у середньому в 2 – 4 рази). Однак, при вмісті 5 % та 10 % сироватки крові вивчені сполуки зберігають достатню антимікробну активність, що має важливе практичне значення.

При вивченні впливу різних концентрацій іонів водню на антимікробну активність досліджуваних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу встановлено, що слабкокислое живильне середовище (рН 6,0) порівняно з контролем (рН 7,2) удвічі зменшувало протистафілококову дію сполук 2287 та 2548, удвічі зменшувало антибактеріальну дію сполук 2287 та 3062 стосовно референс-штаму *E. coli* ATCC 25922, а також призводило до зростання МФСК сполук 2287 та 2548 у 2 рази, а сполуки 3062 – у 4 рази. Водночас, при зміні рН у лужний бік антистафілококова, антиешеріхіозна та антикандидозна активності вивчених похідних імідазолу не змінювалися і були рівними контрольним величинам.

Таким чином встановлено, що як слабкокислое живильне середовище (рН 6,0), так і слабколужне живильне середовище (рН 8,0) порівняно з контролем (рН 7,2) суттєво не впливають на антимікробну активність досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що дозволяє вважати їх засобами з високою протимікробною дією в слабкокислому та слабколужному середовищах.

У зв'язку з важливістю та необхідністю дослідження швидкості утворення лікарської стійкості в бактерій до антимікробних речовин, нами шляхом пасажування стафілококів на МПБ з наростаючими концентраціями 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу вивчено швидкість формування стійких варіантів даних мікроорганізмів до досліджуваних антимікробних сполук. Показано, що формування стійкості стафілококів до вивчених похідних імідазолу відбувається, у цілому, повільно, але з різною швидкістю. Так, у випадку сполуки 3062 формування резистентності стафілококів відбувалось на рівні препарату порівняння декаметоксину, а саме МБСК упродовж 30 пасажів зростала в 8 разів. А у випадку сполук 2548 та 2287 формування резистентності *S. aureus* ATCC

25923 відбувалось відповідно вдвічі повільніше і вдвічі швидше препарату порівняння декаметоксину, а саме МБСК упродовж 30 пасажів зростали відповідно в 4 рази та 16 разів. Таким чином, формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 до досліджених сполук 3062 та 2548 відбувається не швидше препарату порівняння декаметоксину.

Важливим етапом створення нового лікарського засобу є прогнозування його токсичності, у тому числі і за допомогою інформаційних технологій. З врахуванням цього визначено вірогідні параметри гострої токсичності сполук 2548 та 3062. Вказані визначення проведено за допомогою комп'ютерної програми для аналізу кількісних співвідношень структура-активність і структура-властивість (з можливістю передбачення цих характеристик для нових речовин) GUSAR, яка розроблена відповідно до принципів Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) та включає останні досягнення в області моделювання QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship / кількісні відносини структура-активність): консенсусне прогнозування, оцінка домену застосування, перевірка внутрішніх та зовнішніх моделей та чіткі інтерпретації отриманих результатів.

За допомогою вказаної програми розраховано наступні показники гострої токсичності сполуки 2548 та 3062 для білих щурів: LD₅₀ при внутрішньовенному способі введення (Rat IV LD₅₀), LD₅₀ при оральному шляху введення (Rat Oral LD₅₀), LD₅₀ при підшкірному шляху введення (Rat SC LD₅₀). За вказаними показниками гострої токсичності сполуки 2548 та 3062 належать до IV класу токсичності - малотоксичних сполук.

Результати вивчення антимікробних властивостей нових сполук, які отримано в результаті спрямованого органічного синтезу, стосовно розширеного переліку музейних та клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі і в порівнянні з широко вживаними шістьма лікарськими засобами групи похідних імідазолів трьох поколінь, засвідчили, що в ряду 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу виявлені біологічно активні сполуки, які є перспективними для подальшого вивчення з метою розробки

антимікробних засобів медичного призначення.

Тому на подальшому етапі досліджень для з'ясування хіміотерапевтичної характеристики найперспективніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу нами використано модель експериментальної трихофітії та експериментальну модель локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин.

На моделі експериментальної трихофітії та експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин підтверджена хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу, що дозволило встановити кореляцію протигрибкової активності вказаних сполук *in vitro* і *in vivo*. На моделі експериментальної трихофітії сполука 2548 проявила антимікробні властивості на рівні препарату порівняння - Мікогелю (діюча речовина міконазол, I покоління імідазолів), а на експериментальній моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин сполука 3062 проявила антимікробні властивості на рівні препарату порівняння Ломексину (діюча речовина фентиконазол, II покоління імідазолів).

Виражена хіміотерапевтична ефективність найперспективніших 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу за умов експериментальної трихофітії та експериментальної моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин, на яких сполуки 2548 та 3062 проявили антимікробні властивості на рівні лікарських препаратів порівняння, що містять у своєму складі діючі речовини міконазол та фентиконазол, а також доступність напівпродуктів та малостадійність синтезу дозволяють вважати вказані 5-карбофункціоналізовані імідазоли перспективними щодо розробки на їх основі лікувальних протимікробних препаратів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання - пошуку вискоєфективних в антимікробному відношенні синтетичних сполук шляхом дослідження *in vitro* та *in vivo* антибактеріальної та протигрибкової активності одержаних у результаті ціленаправленого органічного синтезу різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що є базою для подальшого створення лікарських антимікробних препаратів.

1. Антибактеріальна та протигрибкова активність 161 одержаної в результаті спрямованого органічного синтезу 5-карбофункціоналізованої похідної імідазолів, яка встановлена шляхом експрес-дослідження з використанням референс-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653), залежить від хімічної будови сполук, таксону мікроба і характеризується вираженим антимікробним впливом у першу чергу щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida* та грампозитивних бактерій - золотистих стафілококів. Мінімальні фунгіцидні концентрації досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів у середньому в 1,84 раза, а мінімальні бактерицидні концентрації в середньому в 2 рази перевищували їх мінімальні фунгістатичні та бактериостатичні концентрації.

2. Найвищою антибактеріальною активністю стосовно 14 досліджених музейних штамів грампозитивних бактерій володіє сполука 3062, яка за середнім значенням мінімальних бактериостатичних концентрацій ($5,04 \pm 2,15$ мкг/мл) переважає в 2,38 – 9,33 раза досліджені препарати порівняння - лікарські засоби групи похідних імідазолів трьох поколінь, що містили в своєму складі діючі речовини біфоназол, еконазол, фентиконазол та кетоконазол. Досліджені 5-карбофункціоналізовані імідазоли володіють антибактеріальною дією стосовно музейних штамів грамнегативних бактерій у 8 – 16 разів вищою порівняно з лікарськими засобами, включеними в дослідження для порівняння. Сполука 2548 має найвищу фунгістатичну дію стосовно досліджених музейних штамів грибів (середнє

значення мінімальних фунгістатичних концентрацій рівне $3,07 \pm 2,53$ мкг/мл) і проявляє антикандидозну активність стосовно музейних штамів кандид на рівні Клотримазолу та переважає за нею решту досліджених лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь в 1,42 – 6,79 рази.

3. Антибактеріальна дія сполук 2548, 2287 та 3062 стосовно клінічних штамів стафілококів перевищує відповідну дію досліджених шести лікарських засобів групи похідних імідазолів трьох поколінь в 1,17 – 2,36 рази, а стосовно клінічних штамів кишкових паличок - в 1,14 – 3,0 рази. Сполука 2548 проявляє антикандидозну активність стосовно клінічних штамів кандид вищу в 2,08 – 3,05 рази ніж досліджені лікарські засоби, а сполуки 2287 та 2385 – вищу в 1,2 – 2,1 рази.

4. При вмісті 5 % та 10 % сироватки крові в живильному середовищі спостерігається дозозалежне зниження (у середньому в 2 – 4 рази) антимікробної дії досліджених 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC 885-653. Як слабкокислое, так і слабколужне середовище суттєво не впливають на антимікробну активність 5-карбофункціоналізованих імідазолів – за умов слабкокислого середовища (рН 6,0) порівняно з контролем (рН 7,2) протистафілококова та антиешеріхіозна активність досліджуваних сполук зменшувалися в 2 рази, антикандидозна - у 2 – 4 рази, а при зміні рН у лужний бік вказані активності не змінювалися і були рівними контрольним величинам.

5. Формування стійкості стафілококів до похідних імідазолу відбувається повільно - упродовж 30 пасажів стафілококів з наростаючими концентраціями 5-карбофункціоналізованих імідазолів мінімальні бактеріостатичні концентрації сполук 2548, 3062 та 2287 зростали відповідно в 4, 8 та 16 разів.

6. Доведено ефективну антибактеріальну дію сполуки 3062 за умов експериментальної локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин, на якій вказана сполука проявила антимікробні властивості на рівні лікарського препарату порівняння, що містить у своєму складі діючу речовину фентиконазол.

7. Виражена хіміотерапевтична ефективність сполуки 2548 за умов експериментальної трихофітії, на якій вона проявила антимікробні властивості на рівні лікарського препарату порівняння, що містить у своєму складі діючу речовину міконазол, а також доступність напівпродуктів та малостадійність синтезу дозволяють вважати вказану похідну 5-карбофункціоналізованих імідазолів перспективною щодо розробки на її основі лікувальних протимікробних препаратів.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Встановлені при дослідженнях *in vitro* та *in vivo* антибактеріальна та протигрибкова активності 161 одержаної в результаті спрямованого органічного синтезу сполуки, що належить до різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, можуть бути використані для оптимізації подальшого пошуку фармакологічно активних 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолів.

2. Антимікробна активність сполук 2548 та 3062, яка виявлена в ході досліджень *in vitro* з використанням 38 музейних та 39 клінічних штамів різних за таксономічним положенням бактерій і грибів та підтверджена *in vivo* їх вираженою хімотерапевтичною ефективністю за умов експериментальної трихофітії та експериментальної моделі локалізованої стафілококової гнійної інфекції м'яких тканин, а також доступність напівпродуктів для їх синтезу та малостадійність самого синтезу дозволяють рекомендувати вказані 5-карбофункціоналізовані імідазоли як перспективні щодо розробки на їх основі лікувальних протимікробних препаратів. Вказана рекомендація підтверджується і тим, що за вірогідними параметрами гострої токсичності сполуки належать до малотоксичних (IV клас токсичності), а також формування резистентності стафілококів до цих імідазолів відбувається повільно та їх антимікробна активність незначно змінюється під впливом різних чинників (рН середовища, білків сироватки) і залишається досить високою для пригнічення росту і розмноження збудників захворювань, що має важливе практичне значення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александрова Е.В., Кравченко А.Н., Кочергин П.М. Свойства галогенимидазолов (Обзор). *Химия гетероцикл. соедин.* 2011. № 3 (525). С. 323-356.
2. Анганова Е.В., Крюкова Н.Ф., Савилов Е.Д. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных от больных хирургического стационара. *Acta biomedica scientifica.* 2016, №6. С.177-181.
3. Андони В.Г. Этические вопросы антибиотикорезистентности: проблемы и перспективы. Сахаровские чтения 2017 года: Экологические проблемы XXI века. Материалы 17-й международной научной конференции. В 2-х частях. Под общей редакцией С.А. Маскевича, С.С. Позняка. Минск, 2017. С. 269-270.
4. Андреева І.А., Македонський І.О., Степанський Д.О., Чемерис О.Л. Дослідження антибіотикорезистентності мікроорганізмів на сучасному етапі. *Annals of Mechnikov Institute.* 2015. № 2. С. 160-162.
5. 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.
6. Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини / ред. М.Д. Чемич. Суми: Сумський державний університет, 2012. 104 с.
7. Асланов Б.И., Прилуцкая И.И., Романов А.В., Сушкова Л.Н., Светличная Ю.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Санкт-Петербурге. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2016. №3(60). С. 25-32.
8. Афанасьев С.С., Караулов А.В., Алёшкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В. Мониторинг антибиотикорезистентности как объективный диагностический и эпидемиологический критерий инфекционного процесса. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2014. №4. С. 61-69.
9. Бабкіна М.М. Вивчення антибактеріальних властивостей нових модифікованих гетероциклічних сполук. *Біологія тварин.* 2012, Т.14, № 1-2. С. 580-584.
10. Бархатова, Н.А. Динамика резистентности возбудителей локальных и

генерализованных форм инфекций мягких тканей. *Казанский медицинский журнал*. 2009. Т. 90, № 3. С. 385-390.

11. Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Проценко Д.Н. Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2009. Т. 7, № 2. С. 70-76.

12. Беляева Е.В., Борискина Е.В., Ермолина Г.Б., Кичикова В.В., Любавина Н.А., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Шкуркина И.С. Биологическая характеристика бактерий, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей, при хронических заболеваниях. *Медицинский альманах*. 2009. № 2(7). С. 114-117.

13. Березняк Е.А., Тришина А.В., Веркина Л.М., Симонова И.Р. Спектр и антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов водоемов г. Ростова-на-Дону. *Вода: химия и экология*. 2016. №10. С.62-68.

14. Березняков И.Г. Рациональная антибиотикотерапия - тема, никогда не теряющая своей актуальности. *Здоров'я України*. 2008. №6. С. 14.

15. Блатун Л.А. Современные основы общей антибактериальной терапии раневой инфекции. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / под ред. В.Д. Федорова и А.М. Светухина. М.: Изд-во «Ми- клош», 2005. С. 328-352.

16. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Свінтуковський М.Ю., Харченко Л.А., Превисла О.М., Цвик І.М. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. *Медицина неотложных состояний*. 2016. №3(74). С. 11-17.

17. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И. Противотуберкулезные свойства производных имидазола и бензимидазола. *Журн. орг. та фарм. хім.* 2011. Т. 9, Вип. 3 (35). С. 3-14.

18. Бросалов В.М., Мельников В.Л., Афтаева Л. Н., Митрофанова Н.Н. Антибиотикорезистентность микрофлоры дыхательных путей у пожилых людей. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2016. №2(14). С. 57-63.

19. Валиева А.Р. Синтез новых биологически активных тиетансодержащих производных 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02. Самара, 2013. 23 с.

20. Вельчинська Е.В. Синтез, хімічні та біологічні властивості нових моно- та біс-

похідних імідазолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. №3(16). С. 27-31.

21. Вовк М.В., Черноус В.О., Тодоріко Л.Д. Пат. 70708 Україна. МПК А61К31/395А61Р31/06С07D213/06С07D233/02С07D249/06. N'[1H-імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідразида, що виявляють протитуберкульозну активність / Буковинський держ. мед. університет. № u201113735: заявл. 22.11.2011; опубл. 25.06.2012. бюл. № 12.

22. ВОЗ, Европейское Бюро. Всемирная неделя правильного использования антибиотиков. М., 2016. URL: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/world-antibiotic-awareness-week-2016/ru/> (дата звернення: 23.08.2017).

23. ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень. Октябрь 2015 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/ru/> (дата звернення: 23.08.2017).

24. Гаркавенко Т.О., Неволько О.М., Ординська Д.О., Меженська Н.А., Козицька Т.Г. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. *Ветеринарна медицина України*. 2015. №3(229). С. 13-16.

25. Голуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибактериальная терапия - путь к сохранению активности антибиотиков. *Поликлиника*. 2015. №2(2). С. 4-9.

26. Гостев В.В., Сидоренко С.В. *Бактериальные биоплёнки и инфекции*. Журн. инфектол. 2010; №2(3). С. 4-15.

27. Грозав А.М., Черноус В.О., Гаврилюк О.І., Вовк М.В. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли: синтез, піримідоанелювання та бактерицидна активність. *Ж. орган. та фармацев. хімії*. 2013. Т. 11, Вип. 4. С. 22-27.

28. Грозав А.М., Черноус В.О., Паламар А.О., Демидовська С.А., Вовк М.В. Синтез і протитуберкульозна активність [(імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідразидів. *Фармац. журн*. 2012. № 6. С. 61-66.

29. Гудкова Е.И., Адарченко А.А., Слабко И.Н., Ласточкина Т.М. Микробиологический мониторинг госпитальных экovarов условно-патогенных бактерий - возбудителей внутрибольничных инфекций. *Медицинские новости*.

2003. № 3. С. 11-15.

30. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017. Т. 12, №2. С. 95-102.

31. Дейнека С.Є., Данчук А.Г., Свіжак В.К. Аналіз структури видового складу мікроорганізмів-збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Чернівці: Медуніверситет, 2016. С. 171-172.

32. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Бліндер О.О., Сидорчук Л.І., Ротар Д.В. Етапність досліджень з пошуку нових антимікробних засобів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 186.

33. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Патратій В.К., Бліндер О.О. Антибіотикорезистентність як одна з найбільших проблем сучасної медицини. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. Чернівці, 2015. С. 151.

34. Дейнека С.Є., Яковичук Н.Д., Ротар Д.В., Свіжак В.К. Приховані сторони антибіотикорезистентності. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 180-181.

35. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. Реальная практика диагностики инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013. Т. 15, №2. Приложение 1. С. 19.

36. Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: Огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні. *Українській пульмологічний журнал*. 2010. № 4. С. 33-35.

37. Диваева Л.Н., Морковник А.С., Зубенко А.А., Кузьменко Т.А., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. Синтез, антимикробная и протистоцидная активность гидрохлоридов 3-арилоксиэтил(бензил)-1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014. Т. 48(10). С. 91-94.
38. Диваева Л.Н., Клименко А.И., Морковник А.С., Фетисов Л.Н., Кузьменко Т.А., Зубенко А.А., Бодрякова М.А., Бодряков А.Н. Синтез, антимикробная и протистоцидная активность 1-(2-арилоксиэтил и 2-галогенбензил)-3-(2-гидроксиэтил)-2-имино-1,3-дигидробензимидазолинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т, 49, № 2. С. 21-25.
39. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Постаантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. *Медицинский совет*. 2015. №11. С. 49-53.
40. Долгий А.А., Асланов Б.И., Колоджиева В.В., Гончаров А.Е., Зуева Л.П. Генетические особенности основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013. № 1. С. 69-74.
41. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Европейский региональный комитет. - Баку, Азербайджан, 12-15 сентября 2011 г. Издание ВОЗ, 2011. 17 с.
42. Жаркова Л.П., Андреева И.В, Пасечник Е.С, Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России: результаты многоцентрового описательного исследования “ФарСаР”. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016. №2. С. 13-19.
43. Зарубаев В.В., Слита А.В., Беляевская С.В., Небольсин В.Е., Киселев О.И., Рейхарт Д.В. Противовирусная активность Ингавирина® на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных. *Вопросы вирусологии*. 2011. № 6. С.23-27.
44. Зубков В.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014г. №1. С. 51-56.
45. Зуева Л.П. Эпидемиологический мониторинг антибиотикорезистентности

микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET. СПб, 2004 г. 69 с.

46. Информационный бюллетень ВОЗ №194. Устойчивость к противомикробным препаратам. Май 2013. г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/> (дата звернения: 23.08.2017).

47. Информационный бюллетень ВОЗ: спецвыпуск. Ноябрь 2016.

48. Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине. *Укр. мед. Часопис*. 2008. №1(63). С. 105-110.

49. Катаев В.А. Тиетаны на основе бензимидазола и имидазола. Синтез, структура и биологические свойства: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. М., 2006. 46 с.

50. Климова Т.М., Кузьмина А.А., Малогулова И.Ш. Роль фармацевтических работников в правильном использовании антибиотиков. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017. Т.55, № 3. С.1-5.

51. Коваленко А.А., Диваева Л.Н., Зубенко А.А., Морковник А.С., Дробин Ю.Г., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Дорофеев А.И. Синтез новых 1-алкил-, 1-бензил-, 1-арилоксиэтилзамещенных 4,5-дихлоримидазолов и их антимикробная, протистоцидная и фунгистатическая активность. *Биоорганическая химия*. 2016. Т. 45, №5. С. 608-616.

52. Коваленко Н., Воловенко Ю. Практичне застосування деяких конденсованих імідазолів. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія*. 2010. Вип. 48. С. 20-24.

53. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2010. №12. С. 284-294.

54. Козлов Р.С. Клиническое значение резистентности грамположительных бактерий. *Инфекции в хирургии*. 2009. Т. 7, прил. 1. С. 3-10.

55. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П., Окулич В.К. Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия. *Вестник Витебского государственного медицинского*

университета. 2014. Т. 13. №2. С. 70-77.

56. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Шляхи подолання антибіотикорезистентності в педіатрії. *ПАТ*. 2011. №1(443). С. 48-51.

57. Кузьмичев Б.Ю., Орлова Е.А., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Бузина О.Р. Анализ антибиотикорезистентности у больных урологического профиля. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2016. Т. 15. С. 676–680.

58. Кулмагамбетов И.Р., Треножникова Л.П., Нурманбетова Ф.Н., Сарсенбаева С.С. Международные программы профилактики и борьбы с антибиотикорезистентностью. *Известия Национальной академии наук Республики Казахстан*. 2014. Т. 6, №306. С. 65-72.

59. Майданник В.Г. Проблемы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии. *Здоров'я України*. 2007. №10. С. 40-41.

60. Максимов Ю.М., Вринчану Н.О. Перспективи розробки антимікробних засобів на основі нових синтетичних сполук. *Мікробіол. журн.* 2010, Т. 72, № 1. С. 52-57.

61. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006. 1200 с.

62. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». К.: МОЗ України, 2007. 63 с.

63. Мухина Е.Г., Артемьева М.А., Сакунц Л.А., Тожибоева Б.Т.К. Социальная проблема антибиотикорезистентности. *UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ*. 2017. №6(40). С. 13-16.

64. Нальотов А.В. Сучасний стан антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori* та його клінічне значення. *Гастроентерологія*. 2015. №1(55). С. 68-72.

65. Онищенко Г.Г., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты, перспективы применения в инфектологии. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.

66. Панин А.Н., Комаров А.А., Куликовский А.В., Макаров Д.А. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных. *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. 2017. №5. С. 18-24.

67. Покровский В.И. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. 765 с.

68. Попов Л.Д., Левченков С.И., Зубенко А.А., Щербаков И.Н., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н. Синтез, протистоцидная и антибактериальная активность 2'-имидазолинилгидразонов моно- и дикарбонильных соединений. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 1. С. 23-25.
69. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: Макмах, 2007. 463 с.
70. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H.pylori*. *Вестник практического врача*. 2012. Спецвып. 1. С. 27-33.
71. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
72. Сабєров В.Ш., Марічев К.О., Короткіх М.І., Швайка О.П., Родік Р.В., Драпайло А.Б. Синтез і антимікробна активність прекарбенових та металокарбенових сполук ряду імідазолу. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2014. Т. 12, Вип. 2. С. 36-43.
73. Савченко Н.В., Бурцева Г.Н., Сергеев Ю.В. Старые и новые имидазолы для терапии дерматомикозов. *Успехи медицинской микологии*. 2016. Т. XV. С. 169-173.
74. Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Бойко В.В., Іоффе І.В., Тарабан І.А. Антибіотикорезистентність в хірургії : Монографія. Х.:НТМТ, 2012. 456 с.
75. Сарсекеева А.С., Жумагалиева А.Н., Фролова М.Ю., Пивина Л.М., Богачев Е.Б., Уразалина Ж.М., Батенова Г.Б. Проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и пути ее преодоления. *Наука и здравоохранение*. 2014. №1. С. 57-59.
76. Свижак В.К. Антимикробная активность новых производных 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов. Материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». Самарканд: СамГосМИ, 2017. С. 451.

77. Свіжак В.К. Порівняльна антимікробна ефективність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 3 (83). С. 68-74.
78. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». - Чернівці: Медуніверситет, 2016. - С. 180.
79. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості штамів *Pseudomonas aeruginosa* - збудників гнійно-запальних інфекцій. Materials of the XI International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*». V. 14 «Medicine. Veterinary medicine. Chemistry and chemical technology». Sheffield, England, 2015. P. 25-28.
80. Свіжак В.К., Данчук А. Г., Дейнека С.Є. Динаміка видового складу та антибіотикочутливості основних збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 189-190.
81. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 3 (53). С. 113-116.
82. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 143-150.
83. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. XIII, № 2 (48). С. 222-224.
84. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Класичні та сучасні методи визначення чутливості

- мікроорганізмів до антимікробних засобів: переваги та недоліки. *Materialy X mezinarodni vedecko-prakticka konference «Aplikovane vedecke novinky - 2014»*. Dil 13. Lekarstvi. Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o, 2014. С. 42-44.
85. 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.
86. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Сучасні альтернативні напрямки пошуку нових антимікробних засобів. *Materialy X Miedzynarodowej naukowii-praktycznej konferencji "Dinamika naukowych badan - 2014"*. V. 7. Medycyna. Przemysl: Nauka i studia, 2014. P. 14-16.
87. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Експрес-оцінка антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 4. С. 509-516.
88. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби. *Мед. форум*. 2014. 2 (2). С. 146-151.
89. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Порівняльна характеристика антимікробної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 93.
90. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Скринінг антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI, № 1 (59). С. 135-139.
91. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 126-131.
92. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Пошук біологічно активних речовин

у ряду похідних 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «*Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки*». Одеса, 2015. С. 51-55.

93. Свіжак В.К., Яковичук Н.Д., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективний клас лікарських засобів. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. Чернівці, 2015. С. 157-158.

94. Сергиенко О. Ралли на фармрынке! Аптечные продажи лекарств в Украине: итоги 2010 г. Часть I. . Аптека.ua Online. 2011. №4. URL: <http://www.apteka.ua/article/70328> (дата звернення: 23.08.2017).

95. Симонов С.С. Антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии: глобальные и региональные тенденции (По материалам IV съезда фтизиатров и пульмонологов Украины). *Здоров'я України*. 2008. №22(1). С. 34-35.

96. Таран О.І. Резистентність до антибіотиків в нефрологічній практиці. *Нирки*. 2017. Т. 6, №1. С. 66-70.

97. Тверезовський М.В., Чумаченко Т.О., Чумаченко О.В., Трунов О.О., Плешко Е.А., Тверезовський В.М., Саніна І.І. Єдиний реєстр мікроорганізмів, виділених та ідентифікованих в Україні: проблеми та перспективи розв'язання. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2014. №2(1). С. 54-60.

98. 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.

99. 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.

100. Усачова О.В. Гострі кишкові інфекції у дітей: сучасні можливості реалізації концепції запобігання антибіотикорезистентності. *Актуальная инфектология*. 2016. №4(13). С. 29-34.

101. Фещенко Ю.И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. *Украинский пульмонологический журнал*. 2009. №4. С. 117-122.
102. 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.
103. Фридман М.В., Раваева Н.Э., Мартьянова Н.М., Алексеевнин Е.В. Мониторинг микробного пейзажа как средство управляемой антибиотикотерапии. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2016. №3-4. С. 68-72.
104. Фролова А.В. Комплексный подход к преодолению антибиотикорезистентности. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 2(100). С. 18631-233.
105. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.
106. Чеботарь И.В. Биоплёнки *Staphylococcus aureus*: структурнофункциональные характеристики и взаимоотношения с нейтрофилами: Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 2013: 42 с.
107. Чекман І.С. Антибіотикорезистентність: погляд на проблему. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. К., 2011. № 1. С. 260.
108. Черноус В.А., Грозав А.Н., Тодорико Л.Д., Вовк М.В. Синтез и биологическое действие тиосемикарбазонов 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013. № 10. С.19-21.
109. Черноус В.О., Паламар А.О., Грозав А.М., Яремій І.М., Вовк М.В. Синтез і біологічна дія тиосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2013. Т. 11, Вип. 4. С. 55-60.
110. Черноус В.О., Паламар А.О., Яремій І.М., Бурденюк І.П., Вовк М.В. [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність. *Вісник фармації*. 2013. №2(74). С. 30-33.
111. Черноус В.О., Паламар А.О., Яремій І.М., Яковичук Н.Д., Вовк М.В. Синтез і

оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот. *Запорозький медичинський журнал*. 2014. №2(83). С. 103-106.

112. Чумаченко С. А. Синтез і властивості нових азотистих гетероциклів на основі 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів: автореф. дис. ... канд. хім. наук: 02.00.10. НАН України, Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії. К., 2013. 20 с.

113. Шараева А.Т. Резистентность к антибиотикам и пути борьбы с этой проблемой в Кыргызской республике. Наука как движущая антикризисная сила: инновационные преобразования, приоритетные направления и тенденции развития фундаментальных и прикладных научных исследований: сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции. Негосударственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт проектного менеджмента». 2016. С. 33-35.

114. Шарипов И. М. Синтез и биологическая активность тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02. Уфа, 2014. 163 с.

115. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов. *Инф. и антимикроб. терапия*. 2002. Т.4, №2. С. 24-30.

116. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. *Справочник поликлинического врача*. 2014. №7. С. 60-63.

117. 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.

118. Achar K.C.S., Hosamani K.M., Seetharamareddy H.R. In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med.*

Chem. 2010. V. 45. P. 2048-2054.

119. Aguirre G., Boiani M., Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Sainz Y., Denicola A., De Ocariz C., Nogal J., Montero D., Escario J. Novel antiprotozoal products: imidazole and benzimidazole N-oxide derivatives and related compounds. *Arch Pharm.* 2004. V.5. P. 259–270.

120. Ahmadi M., Amiri R., Mohammadi S. The synthesis, characterization and biological evaluation of a stable phosphorus ylide and an imidazole as novel compounds. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2014. V.28(1). P. 137-141.

121. Allerberger F., Gareis R., Jindrák V., Struelens M.J. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009. V.7. P. 1175–1183.

122. 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.

123. Amábile-Cuevas C.F. Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment. Mexico, 2015. 121 p.

124. Aminov R.I., Mackie, R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. V.271. P. 147-161.

125. Antimicrobial Resistance. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/drugresistance/en/> (дата звернення: 23.08.2017).

126. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 256 p.

127. Aonofriesei F.; Lupsor S. Inhibitory potential of a novel imidazole derivative as evaluated by time-kill and dehydrogenase activity. *Curr. Microbiol.* 2013. V.66. P. 162–168.

128. APUA Newsletter. V.30. №1. New Antibiotic Development: Barriers and Opportunities in 2012. URL: <http://www.tufts.edu/med/apua/news/news-newsletter-vol-30-no-1-2.shtml> (дата звернення: 23.08.2017).

129. Ashley E.S.D. Pharmacology of azole antifungal agents. Antifungal Therapy. Ghannoum MA, Perfect JR, editor. New York: Taylor & Francis Group, 2010. P. 199-

218.

130. Atia K.A.J. Synthesis and antibacterial activities of new metronidazole and imidazole derivatives. *Molecules*. 2009. V.14. P. 2431–2446.

131. Balasubramanian N., Deepika S., Pradeep K. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med. Chem. Res.* 2011. V.20, №8. P. 1119-1140.

132. Banfi E., Scialino G., Zampieri D., Mamolo M.G., Vio L., Ferrone M., Fermeglia M., Paneni M.S., Pricl S. Antifungal and antimycobacterial activity of new imidazole and triazole derivatives. A combined experimental and computational approach. *J Antimicrob Chemother.* 2006. V.58. P. 76–84.

133. Bansal Y.; Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, V,20. P. 6208–6236.

134. Barbier F., Lisboa T., Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016. V.42(12). P. 2066-2069.

135. Basappa M.P., Sadashiva K., Mantelingu K. Solution-phase synthesis of novel 2-isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties. *Bioorgan. Med. Chem.* 2003. V.11, №21. P. 4539-4544.

136. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases.* 2014. V.14. P. 13.

137. Benkendorff K., Pillai R., Bremner J.B. 2,4,5-Tribromo-1H-imidazole in the egg masses of three muricid molluscs. *Nat. Prod. Res.* 2004. V.18, №5. P. 427-431.

138. Benotti M.J., Trenholm R.A., Vanderford B.J., Holady J.C., Stanford B.D., Snyder S.A. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ Sci Technol.* 2009. V.43. P. 597-603.

139. Berendonk T., Manaia C., Merlin C. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol.* 2015. V.13. P. 310-317.

140. Bhullar K., Waglechner N., Pawlowski A. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE.* 2012. V.7(4). P. 1-11.

141. Blackwell P.A., Kay P., Boxall A.B.A. The dissipation and transport of veterinary

- antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere*. 2007. V.67. P. 292-99.
142. Blair J., Webber M., Baylay A., Ogbolu D., Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2015. V.13. P. 42-51.
143. Block J.H., Beale J.M. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 11th ed. Lippincott's Williams & Wilkins Publication, 2004. 240 p.
144. Boiani M., González M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini Rev. Med. Chem*. 2005. V.5. P. 409-424.
145. Botelho A.M., Nunes Z.D., Asensi M.D. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from hospital indoor air and a comparative analysis between airborne and inpatient isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol*. 2012. V.61. P. 1136-1145.
146. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin D.K. 10 x '20 Progress-Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. V.56(12). P. 1685-1694.
147. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2009. V.48. P. 1-12.
148. Bouki C., Venieri D., Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013. V.91. P. 1-9.
149. Boxall A.B.A., Fogg L.A., Kay P., Blackwell P.A., Pemberton E.J., Croxford A. Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2004. V. 180. P. 1-91.
150. Boxall A.B.A., Johnson P., Smith E.J., Sinclair C.J., Stutt E., Levy L. Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *J Agric Food Chem*. 2006. V.54. P.2288-2297.
151. Brackman G., Cos P., Maes L. Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemotherap*. 2011. V.55(6). P. 2655-2660.

152. Brahmayya M., Venkateswararao B., Krishnarao D., Durgarao S., Viplava P.U., Damodharam T. Synthesis and fungicidal activity of novel 5-aryl-4-methyl-3yl (imidazolidin-1yl methyl, 2-ylidene nitro imine) isoxazoles. *J Pharm Res.* 2013. V.7. P. 516–519.
153. Braykov N.P., Eber M.R., Klein E.Y., Morgan D.J. Laxminarayan R. Trends in resistance to carbapenems and third-generation cephalosporins among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1999–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013. V.34. P. 259–268.
154. Brinsley K., Srinivasan A., Sinkowitz-Cochran R. Implementation of the Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings: 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults-experiences from 3 institutions. *Am J Infect Control.* 2005. V.33. P. 53–54.
155. Burnier M., Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011. V.7. P. 643-649.
156. Caraballo H. Emergency department management of mosquito-borne illness: Malaria, dengue, and west nile virus. *Emerg. Med. Pract.* 2014. V.16(5). P. 1-24.
157. Carlet J., Jarlier V., Harbarth S., Voss A., Goossens H., Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The penicillin antibiotic resistance call to action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012. V.1(1). P. 11.
158. Carlet J. Antimicrobial resistance - a serious threat for humanity. *AMRControl.* 2015. P.5-10.
159. Cars O., Högberg L.D., Murray M. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ.* 2008. V.337. a1438.
160. Catry B., van Duijkeren E., Pomba M.C., Greko C., Moreno M.A., Pyorala S. Reflection paper on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiol Infect.* 2010. V.138. P. 626–644.
161. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR (Morb Mortal Wkly Rep.).* 2013. V.62. P. 165–170.

162. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013. 112 p.
163. Chattopadhyay M.K., Grossart H.-P. Antibiotic resistance: intractable and here's why. *BMJ*. 2010. V.341. c6848.
164. Chawla A., Sharma A., Sharma K.A. The genus *Clematis* (Ranunculaceae): Chemical and pharmacological perspectives. *Der. Pharma. Chemica*. 2012. V.4. P. 116-140.
165. Chen Y.H., Ko W.C. Hsueh P.R. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013. V.14. P. 587-596.
166. Chien T.-Ch., Saluja S.S., Drach J.C., Townsend L.B. Synthesis and Antiviral Evaluation of Polyhalogenated Imidazole Nucleosides: Dimensional Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.* 2004. V.47, №23. P. 5743-5752.
167. 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.
168. Chornous V.O., Grozav A.M., Mel'nik O.I. Polyfunctional imidazoles: X. Synthesis of 4-chloro-5-(2-nitroalkenyl)-1H-imidazoles and their reaction with 5-methyl-2, 4-dihydro-3H-pyrazol-3-one. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. V.51, №4. P. 534–540.
169. Chornous V.O., Mel'nyk O.Ya., Grozav A.M. Synthesis and antimicrobial activity of 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)-1h-imidazoles and products of their interaction with 3-methyl-2-pyrazolin-5-one. *J of Organic and Pharm Chemistry*. 2014. V.12(3). P. 28-32.
170. 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.
171. Commitments to the responsible use of antimicrobials. Oslo, Norway, Norwegian Institute of Public Health, 2014. URL: <http://www.fhi.no/artikler/?id=112149> (дата звернення: 23.08.2017).
172. Congiu C., Cocco M.T., Onnis V. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity

of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2008. V.18. P. 989-993.

173. Cookson C. G8 ministers pledge to act on bacterial antibiotic resistance. *Financial Times*. June 13, 2013. URL: <http://www.ft.com/cms/s/0/172341bc-d428-11e2-a464-00144feab7de.html#axzz2gfdBG33I> (дата звернення: 23.08.2017).

174. Cosgrove S.E., Carmeli Y. The impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic outcomes. *Clinical Infect Dis*. 2003. V.36. P. 1433-1437.

175. Costa C., Pires C., Cabrito T.R., Renaudin A., Ohno M., Chibana H., Sá-Correia I., Teixeira M.C. *Candida glabrata* drug:H⁺ antiporter CgQdr2 confers imidazole drug resistance, being activated by transcription factor CgPdr1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. V.57(7). P. 3159-3167.

176. Courvalin P. New plasmid mediated resistance to antimicrobials. *Arch. Microbiol*. 2008. V.189. P.289-291.

177. Cragg G.M., Newman D.J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta*. 2013. V.1830(6). P. 3670-3695.

178. Damu G.L.V., Wang Q.P., Zhang H.Z., Zhang Y.Y., Lv J.S., Zhou C.H. A series of naphthalimide azoles: Design, synthesis and bioactive evaluation as potential antimicrobial agents. *Sci China Chem*. 2013. V.56. P. 952.

179. Davies D.S., Shallcross L., Watson J. A global overview of antimicrobial resistance. *AMR Control*. 2015. P. 12-16.

180. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010. V.74. P. 417–433.

181. 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.

182. de Kraker M.E., Davey P.G., Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med*. 2011. V.8. e1001104.

183. De Luca L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities. *Curr. Med. Chem*. 2006. V.13, P. 1-23.

184. Deep A., Jain S., Sharma P.C., Mittal S.K., Phogat P., Malhotra M. Synthesis,

characterization and antimicrobial evaluation of 2,5- disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Arabian J. Chem.* 2014. V.7. P. 287-291.

185. Dejneka S.Y., Svizhak V.K., Chornous V.O. Search of substances with antimicrobial properties among the derivatives of 2,4-disubstitutive 3-(1-aryl-imidazole-5-il)propen-1-ions and propane-1-ions. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 197-198.

186. Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress . *J. Antibiotics.* 2009. V.62. P. 1-12.

187. Deschepper R., Grigoryan L., Lundborg C.S. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res.* 2008. V.8. P.123.

188. Donadio S., Maffioli S., Monciardini P. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J. Antibiotics.* 2010. V.63. P. 423-430.

189. ECDC. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/ESAC-Net-summary-antibiotic-consumption.pdf> (дата звернення: 23.08.2017).

190. El-Araby M., Omar A., Hassanein H.H., El-Helby A.G., Abdel-Rahman A.A. Design, synthesis and in vivo anti-inflammatory activities of 2,4-diaryl-5-4Himidazolone derivatives. *Molecules.* 2012. V.17. P. 12262-12275.

191. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC, 2011. 228 p.

192. Faber M.S., Heckenbach K., Velasco E., Eckmanns T. Antibiotics for the common cold: expectation of Germany's general population. *Eurosurveillance.* 2010. V.15. P. 1-7.

193. Farkas M.H., Berry J.O., Aga D.S. Chlortetracycline detoxification in maize via induction of glutathione S-transferases after antibiotic exposure. *Environ Sci Technol.* 2007. V.41. P.1450-1456.

194. Feng D., Fisher M., Liang G.B., Qian X., Brown C., Gurnett A., Leavitt P.S., Liberator P.A., Mathew J., Misura A. Synthesis and SAR of 2-(4-fluorophenyl)-3-pyrimidin-4-ylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives as anticoccidial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V.16, P. 5978-5981.
195. Fenton C., Keating G.M. Curran M.P. Daptomycin. *Drugs.* 2004. V.64. P. 445–455.
196. 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.
197. Filippini M., Masiero G., Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy.* 2006. V.78. P. 77–92.
198. Finley R., Collignon P., Larsson D., McEwen S., Li H. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases.* 2013. V.57, Issue 5. P. 704-710.
199. Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. 2010 summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. URL: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrug-UserFeeActADUFA/ucm277657.pdf> (дата звернення: 23.08.2017).
200. Forsberg K.J., Reyes A., Wang B., Selleck E.M., Sommer M.O., Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science.* 2012. V.337. P. 1107-11.
201. Frank P.V., Manjunatha P.M., Damodara N., Chikkanna C. Synthesis and antimicrobial studies of some Mannich bases carrying imidazole moiety. *Acta Pharm.* 2013. V.63(2). P. 231-239.
202. Ganguly S., Vithlani V.V., Kesharwani A.K., Kuhu R., Baskar L., Mitramazumder P., Sharon A., Dev A. Synthesis, antibacterial and potential anti-HIV activity of some novel imidazole analogs. *Acta Pharm.* 2011. V.61(2). P.187-201.
203. Ghafur A., Mathai D., Muruganathan A., Jayalal J.A., Kant R., Chaudhary D. The Chennai declaration: A roadmap to tackle the challenge of antimicrobial resistance.

Indian J Cancer. 2017. V.50. P.71-73.

204. 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.

205. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *The ISME Journal*. 2015. V.9. P. 207-216.

206. Glass S.K., Pearl D.L., McEwen S.A., Finley R. Canadian province-level risk factor analysis of macrolide consumption patterns (2000–2006). *J Antimicrob Chemother*. 2010. V.65. P. 148-155.

207. Global Risks 2013. Eighth Edition. Geneva, Switzerland: World Economic Forum, 2013.

208. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva, World Health Organization, 2011, WHO/HTM/ TB/2011.16. URL: <http://whqlibdoc.who.int/publications> (дата звернення: 23.08.2017).

209. Goldfarb N.M. Clinical operations: accelerating trials, allocating resources and measuring performance. *J Clin Res Best Practices*. 2006. V.2. P.12.

210. Goossens H., Ferech M., Stichele R.V., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005. V. 365. P. 579–587.

211. Grigoryan L., Burgerhof J.G.M., Degener J.E. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007. V.16. P.1234-1243.

212. Grunwald C., Rundfeldt C., Lankau H.J., Arnold T., Hofgen N. Synthesis, pharmacology, and structure-activity relationships of novel imidazolones and pyrrolones as modulators of GABAA receptors. *J Med Chem*. 2006. V.49. P. 1855-1866.

213. Guenther S., Ewers C., Wieler L.H. Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? *Front Microbiol*. 2011. V.2. P. 246.

214. Gupta A.K., Jain A., Mishra S., Jiaswal A. Design and Synthesis of Substituted Imidazole Derivatives as Antifungal Agents. *Internat J of Drug Design and Discovery*. 2012. V.3(4). P. 943-954.
215. Gupta G.K., Rani N., Kumar V. Microwave Assisted Synthesis of Imidazoles A Review. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2012. V.9. P. 270-284.
216. Gupta V., Kant V. A Review on Biological Activity of Imidazole and Thiazole Moieties and their Derivatives. *Science Int*. 2013. V.1. P. 253-260.
217. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from natural environments to infectious diseases. *Nature Rev. Microbiol*. 2004. V.2. P. 95-108.
218. Hamad B. The antibiotics market. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. V.9. P. 675–676.
219. Hamscher G., Pawelzick H.T., Sczesny S., Nau H., Hartung J. Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers? *Environ Health Perspect*. 2003. V. 111. P. 1590-94.
220. Harrison E.M., Paterson G.K., Holden M.T. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*. *EMBO Mol Med*. 2013. V.5. P. 509-515.
221. Hof H. Is there a serious risk of resistance development to azoles among fungi due to the widespread use and long-term application of azole antifungals in medicine? *Drug Resist Updat*. 2008. V.11. P. 25-31.
222. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010. V.35. P. 322-332.
223. How the staggering cost of inventing new drugs is shaping the future of medicine. URL: <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/> (дата звернення: 23.08.2017).
224. Howell L., editor. Global Risks 2013, Eighth Edition. Geneva, Switzerland: World Economic Forum, 2013.
225. Hranjec T., Rosenberger L.H., Swenson B. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected

intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012. V.12. P. 774-780.

226. 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.

227. Infectious Diseases Society of America. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. *Clin Infect Dis*. 2012. V.55. P.1031-1046.

228. Infectious Diseases Society of American (IDSA). URL: http://www.idsociety.org/-uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Antimicrobial_Resistance/10x20/Images/Bad%20Bugs%20no%20Drugs.pdf#search=%22Nobugsnodrugs%22 (дата звернення: 23.08.2017).

229. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *J. Infect Control*. 2014. V.42. P. 942-956.

230. Jjemba P.K., Robertson B.K. Antimicrobial agents with improved clinical efficacy versus their persistence in the environment: Synthetic 4-quinolone as an example. *EcoHealth*. 2005. V.2. P. 171-182.

231. Johnson A., Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *Journal of Medical Microbiology*. 2013. V.62. P. 499-513.

232. 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.

233. Jones R.N. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest*. 2001. V.119. P. 397-404.

234. Kahlmeter G., Poulsen H.O. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited.

Int J Antimicrob Agents. 2012. V.39. P. 45-51.

235. Kalinowska-Lis U., Felczak A., Chęcińska L., Szablowska-Gadomska I., Patyna E., Małecki M., Lisowska K., Ochocki J. Antibacterial Activity and Cytotoxicity of Silver(I) Complexes of Pyridine and (Benz)Imidazole Derivatives. X-ray Crystal Structure of [Ag(2,6-di(CH₂OH)py)₂]NO₃. *Molecules*. 2016. V.21(2). P. 87.

236. Kamibayashi T., Harasawa K., Maze M. Alpha-2 adrenergic agonists. *Can J Anaesth*. 1997. V.44. R13-R22.

237. Kapil A. The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate. *Indian J. Med. Res*. 2005. V.121, №2. P. 83-91.

238. Kasprzyk J., Piechowicz L., Wiśniewska K. Zróżnicowanie typów spa i kaset SCCmec u klinicznych szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę izolowanych w ośrodkach regionu gdańskiego. *Med Dośw Mikrobiol*. 2015. V.67. P. 79–88.

239. Kathiravan M.K., Salake A.B., Chothe A.S., Dudhe P.B., Watode R.P., Mukta M.S., Gadhwe S. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorg Med Chem*. 2012. V.20. P. 5678-5698.

240. Kay P., Blackwell P.A., Boxall A.B.A. Fate and transport of veterinary antibiotics in drained clay soils. *Environ Toxicol Chem*. 2004. V.23. P. 1136-1144.

241. Khabnadideh S., Rezaei Z., Ghasemi Y., Montazeri-Najafabady N. Antibacterial activity of some new azole compounds. *Anti Infect Agents*. 2012. V.10. P. 26-33.

242. Khan M.S., Siddiqui S.A., Siddiqui M.S., Goswami U., Srinivasan K.V., Khan M.I. Antibacterial activity of synthesized 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives. *Chem Biol Drug Des*. 2008. V.3. P. 197–204.

243. Kieny M.-P. Creating an intergovernmental consortium for new antibiotics: A new development model. *AMCControl*. 2015. P.26-32.

244. Kim W., Killam T., Sood V., Surette M.G. Swam cell differentiation in *Salmonella enterica* serovar typhimurium results in elevated resistance to multiple antibiotics. *J. Bacteriol*. 2003. V.185. P. 3111-3117.

245. King A.M., Reid-Yu S., Wang W., King D., De Pascale G. Aspergillomarasmine A overcomes metallo-[B]-lactamase antibiotic resistance. *Nature*. 2014. V.510, Issue

7506. P. 503-506.

246. Kinney C.A., Furlong E.T., Zaugg S.D. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. *Environ Sci Technol.* 2006. V.40. P. 7207-7215.

247. Klein E., Smith D.L., Laxminarayan. R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999–2005. *Emerg Infect Dis.* 2007. V.13. P. 1840-1846.

248. Klevens R.M., Morrison M.A., Nadle J., Petit S., Gershman K., Ray S., Harrison L.H. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007. V.298. P. 1763-1771.

249. Kolpin D., Furlong E., Meyer M.T., Zaugg S., Barber L., Buxton H. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol.* 2001. V.32. P. 1202-11.

250. Kotzerke A., Sharma S., Schauss K., Heuer H., Thiele-Bruhn S., Smalla K., Wilke B.M., Schloter M. Alterations in soil microbial activity and N-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure. *Environ. Pollut.* 2008. V.153, P. 315-322.

251. 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.

252. Kulmagambetov I.R., Sarsenbayeva S.S., Ramazanova Sh.Kh., Esimova N.K. Current approach to the control and containment of antimicrobial resistance in the world. *International journal of applied and fundamental research.* 2015. №9, P. 54-59.

253. Kumar K., Gupta S.C., Baidoo S.K., Chander Y., Rosen C.J. Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J Environ Qual.* 2005. V.34. P.2082-2085.

254. Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment - a review - part I. *Chemosphere.* 2009. V.75. P. 417-434.

255. Kummerer K. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother.* 2004.

V.54. P. 311-320.

256. Lai S., Tremblay J., Deziel E. Swarming motility: a multicellular behaviour conferring antimicrobial resistance. *Environ. Microbiol.* 2009. V.11, P.126-136.

257. 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.

258. Lawes T., Edwards B., Lopez-Lozano J.M., Gould I. Trends in Staphylococcus aureus bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006–2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open.* 2012. V.2. P. 3.

259. Laxminarayan R., Duse A., Watal C., Zaidi A.K.M., Wertheim H.F.L., Sumpradit N. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013. V.13, Issue 12. P. 1057-1098.

260. Laxminarayan R., Malani A., Howard D., Smith D.L. Extending the cure: policy responses to the growing threat of antibiotic resistance. Resources for the Future, Washington DC, 2007.

261. 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.

262. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Springer Berlin Heidelberg.* 2012. V.211. P. 121-133.

263. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008. V.322. P. 107-132.

264. Li X.-Z., Plesiant P., Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews.* 2015. V.28. №2. P. 337-418.

265. 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.

266. Lisiecki P. Lekooporność a wytwarzanie sideroforów u bakterii z rodzaju *Enterococcus*. *Med Dośw Mikrobiol*. 2014. V.66. P. 1-10.

267. Little P., Stuart B., Hobbs F.D. Antibiotic prescription strategy for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2014. V.14(3). P.213-219.

268. Lupsor S., Uivarosi V., Iovu M. Rapid Synthesis of azole amins under microwave heating conditions. *Rev Chim*. 2010. V.61(3). P. 333-335.

269. Maddila S., Palakonda 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.

270. Marona H., Szkaradek N., Karczewska E., Trojanowska D., Budak A., Bober P., Przepiorka W., Cegla M., Szneler E. Antifungal and antibacterial activity of the newly synthesized 2-xanthone derivatives. *Arch Pharm*. 2009. V.342. P. 9-18.

271. Marston H.D., Dixon D.M., Knisely J.M., Palmore T.N., Fauci A.S. Antimicrobial Resistance. *JAMA*. 2016. V.316(11). P. 1193-1204.

272. Marti E., Variatza E., Balcazar J. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*. 2014. V.22, Issue 1. P. 36-41.

273. Martinez J.A., Nicolas J.M., Marco F. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med*. 2006. V.34(2). P. 329-336.

274. Martinez J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc Biol Sci*. 2009. V.276. P. 2521-2530.

275. Matuz M., Benko R., Doro P. Regional variations in community consumption of antibiotics in Hungary, 1996–2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2006. V.61. P. 96-100.

276. McGinley J., McCann M., Ni K.J., Tallon T., Kavanagh K., Devereux M., Ma X.M., McKee V. Imidazole Schiff base ligands: Synthesis, coordination complexes and biological activities. *Polyhedron*. 2013. V.55. P. 169-178.

277. McKenna M. Antibiotic resistance: the last resort. *Nature*. 2013. V.499, Issue 7459. P. 394-396.

278. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut (English Edition)*. 2013. V.62, Issue 1. P. 34-42.
279. Meropol S.B., Localio A.R., Mentlay J.P. Risk and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann. Fam. Med.* 2013. №11(2). P. 165-172.
280. Mishra N.N., Prasad T., Sharma N., Payasi A., Prasad R., Gupta D.K., Singh R. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. *A review. Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2007. V.54. P. 201-235.
281. Mishra R., Ganguly S. Imidazole as an anti-epileptic: An overview. *Med Chem Res.* 2012. V.21. P. 3929- 3939.
282. Monteiro S.C., Boxall A.B.A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2010. V.202. P. 53-154.
283. Morgan D.J., Okeke I.N., Laxminarayan R., Perencevich E.N. Non-prescription antimicrobials use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011. V.11(9). P. 692-701.
284. 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.
285. Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Prog Polym Sci.* 2012. V.37. P. 281-339.
286. Nathan C., Cars O. Antibiotic Resistance - Problems, Progress, and Prospects. *N. Engl. J. Med.* 2014. V.371. P. 1761-1763.
287. New drug development process. URL: <http://ca-biomed.org/pdf/media-kit/factsheets/cbradrugdevelop.pdf> (дата звернення: 23.08.2017).
288. Nga D.T.T., Chuc N.T.K., Hoa N.P., Hoa N.Q., Nguyen N.T.T., Loan H.T. Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: an observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014. V.15(1). P. 6.
289. Nikalje A.P.G., Ghodke M.S., Khan F.A.K., Sangshetti J.N. CAN catalyzed one-pot synthesis and docking study of some novel substituted imidazole coupled 1,2,4-

- triazole-5-carboxylic acids as antifungal agents. *Chinese Chemical Letters*. 2015. V.26, I. 1. P. 108-112.
290. Nitzan O., Low M., Lavi I., Hammerman A., Klang S., Raz. R. Variability in outpatient antimicrobial consumption in Israel. *Infection*. 2010. V.38. P. 12-18.
291. O'Neill J. Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist*. 2014. December. P. 1-16.
292. Ocan M., Bwanga F., Bbosa G.S., Bagenda D., Waako P., Ogwal-Okeng J. Patterns and predictors of self-medication in northern Uganda. *PLoS One*. 2014. V.9(3). P. 1-7.
293. Ocan M., Obuku E.A., Bwanga F., Akena D., Richard S., Ogwal-Okeng J. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. *BMC Public Health*. 2015. V.15(1). P. 742.
294. Office of Technology Assessment. Impacts of antibiotic-resistant bacteria: a report to the US Congress. Government Printing Office, Washington DC, 1995.
295. Olender D., Zwawiak J., Lukianchuk V. Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem*. 2009. V.44. P. 645-652.
296. Orjales A., Mosquera R., Labeage L., Rodes R. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation. *J. Med. Chem*. 1997. V.40(4). P. 586-593.
297. Ozkay Y., Iskdogan I., Incesu Z., Akalin G. Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem*. 2010. V.45. P. 3320-3328.
298. Padmavathi V., Mahesh K., Reddy G.D., Padmaja A. Synthesis and bioassay of pyrrolyl oxazolines and thiazolines. *Eur J Med Chem*. 2010. V.45. P. 3178-3183.
299. Pandey J., Vinod T.K., Verma S.S. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem*. 2009. V.44. P. 3350-3355.
300. Paul M., Shani V., Muchtar E., Kariv G., Robenshtok E., Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for

sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. V.54. P. 4851-4863.

301. Pawelec M., Skrzeczyńska J., Połowniak-Pracka H. Kolonizacja przewodu pokarmowego szczepami wieloopornymi u pacjentów hospitalizowanych w Centrum Onkologii - Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie. *Med Dośw Mikrobiol.* 2016. V.68. P. 167 – 173.

302. Peeters E., Hooyberghs G., Robijns S., Waldrant K., De Weerd A., Delattin N., Liebens V., Kuchariková S., Tournu H., Verstraeten N., Dovgan B., Girandon L., Fröhlich M., De Brucker K., Van Dijck P., Michiels J., Cammue B.P.A., Thevissen K., Vanderleyden J., Van der Eycken E., Steenackers H.P. Modulation of the substitution pattern of 5-aryl-2-aminoimidazoles allows fine-tuning of their antibiofilm activity spectrum and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. V.60. P. 6483-6497.

303. Pei R., Joyner M., Knisley J. Revised Model for Antibiotic Resistance in a Hospital. East Tennessee state university, 2015. 39 p.

304. Pelaez F. The historical delivery of antibiotics from microbial natural products - Can history repeat? *Biochemical Pharmacology.* 2006, URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295205006611> (дата звернення: 23.08.2017).

305. Pershing K.L., Corlett J., Jorgensen C. In-vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical Ketoconazole and Miconazole in human stratum corneum. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1994. V.38. P. 90-95.

306. Petrov O., Gerova M., Petrova K., Borisova-Ivanova Y. New Imidazole Derivatives of 2(3H)-Benzazolones as Potential Antifungal Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 2009. V.46(1). P. 44-48.

307. Plahte J., Rottingen J.-A. Antibiotic innovation - some lessons from the WHO processes on public health, innovation and intellectual property. *AMR Control.* 2015. P. 18-24.

308. Pletzer D., Coleman S.R., Hancock R.E. Anti-biofilm peptides as a new weapon in antimicrobial warfare. *Curr Opin Microbiol.* 2016. V.33. P. 35-40.

309. Powers J.H. Antimicrobial drug development - the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect.* 2004. V.10. P. 23-31.

310. Press release: (UK) Prime Minister warns of global threat of antibiotic resistance,

source. First published: 2 July 2014. URL: <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance> (дата звернення: 23.08.2017); The White House Blog. URL: <http://www.whitehouse.gov/blog/2014/09/18/new-executive-actions-combat-antibiotic-resistance-and-protect-public-health> (дата звернення: 23.08.2017).

311. Puratchikodya A., Doble M. Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V.15. P. 1083-1090.

312. 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.

313. Rajat G., Biplab D. ChemInform Abstract: Review On: Synthesis, Chemistry and Therapeutic Approaches of Imidazole Derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. V.23. P. 237-246.

314. Ramirez A.J., Brain R.A., Usenko S. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States. *Environ Toxicol Chem.* 2009. V.28. P. 2587-2597.

315. Rani N., Sharma A., Gupta K.G., Singh R. Imidazoles as potential antifungal agents: A review. *Mini Rev Med. Chem.* 2013. V.13(11). P. 1626-1655.

316. Rani N., Sharma A., Singh R. Imidazoles as Promising Scaffolds for Antibacterial Activity: A Review. *Mini Rev Med Chem.* 2013. V.13, I. 12. P. 1812 - 1835.

317. Rani V.E., Kumar K.D. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel N-Mannich Bases of Imidazole Phenylazetid-2-one. *Med chem.* 2015. V.5. P.154-159.

318. Rani N., Sharma A., Singh R. Trisubstituted Imidazole Synthesis: A Review. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2015. V.12. P. 34-65.

319. Ribeiro S.M., Felicio M.R., Boas E.V., Goncalves S., Costa F.F., Samy R.P., Santos N.C., Franco O.L. New frontiers for antibiofilm drug development. *Pharmacol Ther.* 2016. V.160. P. 133-144.

320. Ríos Martínez C.H., Miller F., Ganeshamoorthy K., Glacial F., Kaiser M., de Koning H.P., Eze A.A., Lagartera L., Herraiz T., Dardonville C.. A new nonpolar N-hydroxy imidazoline lead compound with improved activity in a murine model of late-

stage *Trypanosoma brucei brucei* infection is not cross-resistance with diamidines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. V.59(2). P. 890-904.

321. Rodriguez-Argiuelles M.C., Mosquera-Vazquez S., Sanmartin-Matalobos J., Garcia-Deibe A.M., Pelizzi C., Zani F. Evaluation of the antimicrobial activity of some chloro complexes of imidazole- 2-carbaldehyde semicarbazone: X-ray crystal structure of cis-NiCl₂ (H₂L)(H₂O). *Polyhedron.* 2010. V.29. P. 864-870.

322. Rodríguez-Rojas A., Rodríguez-Beltrán J., Couce A., Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *International Journal of Medical Microbiology.* 2013. V.303, Issue 6-7. P. 293-297.

323. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives.* 2009. V.117(6). P. A244-250.

324. Sadashiva M.P., Mallesha H., Murthy K.K., Rangappa K.S. Enhancement in antimicrobial activity of 2-(phenyl)-3-(2-butyl-4-chloro-1H-imidazolyl)-5-butylate isoxazolidine. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2005. V.15, №7. P. 1811-1814.

325. 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.

326. Saiz-Urra L., Racero J.C., Macias-Sanchez A.J., Hernandez-Galan R., Hanson J.R., Peprez-Gonzalez M., Collado I.G. Synthesis and quantitative structure-antifungal activity relationships of clovane derivatives against *Botrytis cinerea*. *J Agric Food Chem.* 2009. V.57. P. 2420-2428.

327. Salhi L., Bouzroua-Aichouche S., Benmalek Y., Benmalek B., Poulain-Martini S., Cacciuttolo B. An efficient conversion of maleimide derivatives to 2-thioxo imidazolidinones. *Org Commun.* 2013. V.6. P. 87-94.

328. Salimon J., Salih N. New Schiff bases derivatives containing anthracene and 1,3,4-thiazole moieties: Synthesis and fungicidal activity. *Int J PharmTech Res.* 2010. V.2. P. 205-208.

329. Satyanarayana V.S.V., Sivakumar A., Ghoshb A.R. Ultrasound-assisted synthesis of some new Schiff base derivatives incorporating imidazole moiety, their characterization and biological evaluation. *J Pharm Res.* 2010. V.3. P. 2327-2331.

330. Satyanarayana V.S.V., Sivakumar A. An efficient and novel one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1-imidazoles catalyzed by $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ under heterogeneous conditions. *Chem Pap*. 2011. V.65. P. 519-526.
331. 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.
332. Schwaber M.J., Lev B., Israeli A. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis*. 2011. V.52. P. 848-855.
333. Schwarz S., Cloeckert A., Roberts M.C. Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Aarestrup F.M., ed. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. Washington, DC: ASM Press, 2006. P. 73-98.
334. Schwarz S., Loeffler A., Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet Dermatol*. 2017. V.28. P. 82–e19.
335. Sengupta S., Chattopadhyay M.K., Grossart H.-P. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 2013. V.4(47). P. 1-13.
336. Shahid H.A., Jahangir S., Yousuf S., Hanif M., Sherwan S.K. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1H-imidazole. *Arab J Chem*. 2016. V.9, I.5. P. 668-675.
337. Shalini K., Sharma P.K., Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review. *Der Chemica Sinica*. 2010. V.1(3).P. 36-47.
338. Shalmali N., Ali Md.R., Bawa S.. Imidazole: An Essential Edifice for the Identification of New Lead Compounds and Drug Development. *Mini Rev Med Chem*. 2017. V.17. P. 1812-1835.
339. Sharma A., Kumar V., Kharb R., Kumar S., Sharma P.C., Pathak D.P. Imidazole derivatives as potential therapeutic agents. *Curr. Pharm. Des*. 2016. V.22(21). P. 3265-3301.
340. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V., Narang R., De Clercq E., Balzarini J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2009. V.44(6). P. 2347-2353.

341. Sharma N., Kumar V., Sharma R., Kumari M., Kanwar S.S. Coordination compounds of hydroxama- tooxovanadium (IV) complexes with nitrogenous bases and their antimicrobial activities. *Bull Chem Soc Jpn.* 2011. V.84. P. 855-861.
342. Sharma P.C., Saini A., Bansal K.K. Synthesis of some thiazole clubbed heterocycles as possible antimicrobial and anthelmintic agents. *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2016. V.25(3-4). P. 303-316.
343. Sharma P.C., Padwal S., Bansal K.K., Saini A. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of benzimidazole clubbed benzothiazole derivatives. *Chem. Biol. Lett.* 2017. V.4(2). P. 63-68.
344. Sharma P.C., Jain S. Synthesis and in vitro antibacterial activity of some novel N-nicotinyl-1-ethyl-6-flouro-1,4-dihyro-7-piperazin-1-yl-4-oxoquinoline-3-carboxylates. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 2008. V.65(5). P. 551-586.
345. Shingalapur R.V., Hosamani K.M., Keri R.S. Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2009. V.44, №10. P. 4244-4248.
346. 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.
347. Singer R.S., Ward M.P., Maldonado G. Opinion - can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2006. V.4. P. 943-952.
348. Singh P., Kumar R., Tiwari S., Khanna R.S., Tewari A.K. Docking, Synthesis and Evaluation of Antioxidant Activity of 2,4,5-Triaryl Imidazole. *Clin Med Biochemistry Open Access.* 2015. V.1. P. 105.
349. Smet A., Martel A., Persoons D. Broad-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiol Rev.* 2010. V.34. P. 295-316.
350. Smith D., Dushoff J., Perencevich E.N. Persistent colonization and the spread of

antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is regional problem. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. V.101(10). P. 3709-3714.

351. Smith R.D., Yago M., Millar M., Coast J. A macro-economic approach to evaluating policies to contain antimicrobial resistance: a case study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Applied Health Economics and Health Policy*. 2006. V.5. P. 55-65.

352. Smith R.D., Yago M., Millar M., Coast J. Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: the application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance. *Journal of Health Economics*. 2005. V.24. P. 1055-1075.

353. Smith R. Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013. V.346. P. 1493.

354. So A.D., Gupta N., Brahmachari S. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. *Drug Resistance Updates*. 2011. V.14. P. 88-94.

355. Sommer M.O., Dantas G., Church G.M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*. 2009. V.325(5944). P. 1128-1131.

356. Song J.-H. Antimicrobial resistance control in Asia. *AMControl*. 2015. P.40-46.

357. Sontakke V.A., Kate A.N., Ghosh S., More P., Gonnade R., Kumbhar N.M., Kumbhar A.A., Chopade B.A., Shinde V.S. Synthesis, DNA interaction and anticancer activity of 2-anthryl substituted benzimidazole derivatives. *New J. Chem*. 2015. V.39. P. 4882-4890.

358. Soyer Z., Sultan Kiliç F., Erol K., Pabuçcuoglu V. Synthesis and anticonvulsant activity of some x-(1H imidazol-1-yl)-N-phenylacetamide and propionamide derivatives. *Farmaco*. 2003. V.59. P. 595-600.

359. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The Future of Antibiotics and Resistance. *N. Engl. J. Med*. 2013. V.368. P. 299-302.

360. Steenackers H.P.L., Ermolat'ev D.S., Savaliya B. Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by *Salmonella Typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa* Original Research Article. *Bioorganic &*

Medicinal Chemistry. 2011. V.19. №11. P. 3462-3473.

361. Steinman R.A., Brufsky A.M., Oesterreich S. Zoledronic acid effectiveness against breast cancer metastases-A role for estrogen in the microenvironment? *Breast Cancer Res*. 2012. V.14. P. 213.

362. Stokes H.W., Gillings M.R. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2011. V.35(5). P. 790-819.

363. Stone S.P., Fuller C., Savage J. Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ*. 2012. V.344. P. e3005.

364. Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in Europe, 2008-2009 [Electronic resource]. Stockholm: ECDC, 2012. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (дата звернення: 23.08.2017).

365. Svizhak V.K., Chornous V.O., Deyneka S.Y. Dependence of structure-antimicrobial activity of a number of new 2,4-disubstitutive 1-aryl-imidazole-5-methylcarbonyls and 5-carbaldehydes. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 201-203.

366. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Azarov O.I., Svizhak V.J. Antimicrobial properties of new derivatives of imidazole. *Мікробіол. журн*. 2017. Т. 79, № 5. С. 46-56.

367. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Svizhak V.J. Antimicrobial action of 1-aryl-4-chloro-5-difluoro(trifluoro) methyl-1H-imidazoles. *The Unity of Science*. 2017. October. P. 70-73.

368. Svizhak V.K., Dejneka S.Y., Chornous V.O., Svizhak V.Y. Screening examination of antimicrobial action of new 1,2,4-trisubstituted imidazolil-5-methylenazines and hydrazones. *Chernivtsi international medical conference (CIMEC) 2017'1* : матеріали

міжнародної наук.–практ. інтернет–конференції. Чернівці, 02–03 червня 2017 р. Чернівці: Технодрук, 2017. С. 21-22.

369. Świżak V., Dejneka Ś., Chornous V., Świżak V., Azarov A. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe 5-funkcjonalizowanych pochodnych imidazolu. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia*. 2017. V. 69. P. 143 – 161.

370. Thareja S., Verma A., Kalra A. Novel chromeneimidazole derivatives as antifungal compounds: Synthesis and in vitro evaluation. *Acta Pol Pharm*. 2010. V.67. P. 423-427.

371. The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action [Electronic resource] / World Health Organization. Geneva, 2012. URL: <http://www.who.int> (дата звернення: 23.08.2017).

372. The Hague, The Netherlands. Ministerial meeting Antibiotic Resistance. 25-26 June 2014. URL: http://www.who.int/drugresistance/netherlands_meeting_june_2014/en/ (дата звернення: 23.08.2017).

373. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. 2011. №89. P. 390-392.

374. The world medicines situation 2011. Geneva: World Health Organization, 2011. 30 p.

375. The Yerevan declaration on serial progression of principles of demonstrative medicine. *Ukr. med. periodical*. 2012. №6(92). P. 86-89.

376. Thiele-Bruhn S., Beck I.C. Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere*. 2005. V.59. P. 457-465.

377. Tommasi R., Brown D.G., Walkup G.K. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2015. V.14. P. 529-542.

378. Tonelli M., Simone M., Tasso B., Novelli F., Boido V. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem*. 2010. V.18. P. 2937-2953.

379. Topp E., Monteiro S.C., Beck A. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of biosolids to an agricultural field. *Sci Total Environ*. 2008. V.396. P. 52-59.

380. Torres F.C., Garcia-Rubino M.E., Lozano-Lopez C., Kawano D.F., Eifler-Lima

- V.L., von Poser G.L., Campos J.M. Imidazoles and Benzimidazoles as Tubulin-Modulators for Anti-Cancer Therapy. *Curr Med Chem*. 2016. V.22 (21). P. 3265-3301.
381. Urbaniak A., Głowacka A., Kowalczyk E. Przeciwbakteryjne działanie olejku cynamonowego na wybrane bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. *Med Dośw Mikrobiol*. 2014. V.66. P. 131–141.
382. US CDC Threat Report 2013: Antibiotic / Antimicrobial Resistance. URL: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> (дата звернення: 23.08.2017).
383. Verma A., Joshi S. Imidazole: Having Versatile Biological Activities. *D., J. Chem*. 2013. Article ID329412.
384. Vernaz N., Hill K., Leggeat S. Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2009. V.63. P. 1272-1275.
385. Vincent J.-L., Bassetti M., François B., Karam G., Chastre J. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Critical Care*. 2016. V.20. P. 133.
386. Voosala C., Yarla N.S., Nakka M.R., Vidavaluri S. Facile Synthesis of 1-(substituted phenyl)-2-phenyl-4-(substituted benzylidene)-imidazole-5-ones and Antifungal Activity Studies against Phytopathogens. *Med chem*. 2013. V.4. P. 303-305.
387. Waksmańska W., Wiczkowski A., Bobiński R., Ślemp-Migiel A. Zakażenia gronkowcowe w Podhalańskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w Nowym Targu w latach 2001-2004 - analiza antybiotykooporności. *Med Dośw Mikrobiol*. 2017. V.69. P. 5-13.
388. Wang X.L., Geng R.X., Zhou C.H. Advance in research of antimicrobial drugs with sulfamide group. *Chin J New Drug*. 2010. V.19. P. 30-39.
389. Wellington E.M.H., Boxall A.B.A., Cross P., Feil E.J., Gaze W.H. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect. Dis*. 2013. V.13. P. 155-165.
390. White N.J. Antimalarial drug resistance. *J. Clin. Invest*. 2004. V.113(8). P. 1084-1092.
391. WHO. Antimicrobial resistance e: global report on surveillance. *Bull World Health Organ*. 2014. V.61(3). P. 383-394.
392. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Online]. 2015. URL:

http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
(дата звернення: 23.08.2017).

393. WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. *WHO Publ.* 2014. P. 1-119.

394. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en> (дата звернення: 23.08.2017)

395. Widerström M., Wiström J., Ek E., Edebro H., Monsen T. Near absence of methicillin-resistance and pronounced genetic diversity among *Staphylococcus epidermidis* isolated from healthy persons in northern Sweden. *APMIS.* 2011. V.119. P. 505-512.

396. Wiercińska O., Chojecka A., Kanclerski K. Znaczenie pomp efflux w wielolekowej oporności Gram-ujemnych bakterii. *Med Dośw Mikrobiol.* 2015. V.67. P. 55-62.

397. Wiley M.R., Weir L.C., Briggs S.L., Chirgadze N.Y., Clawson D. The design of potent, selective, non-covalent, peptide thrombin inhibitors utilizing imidazole as a S1 binding element. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V.9. P. 2767-2772.

398. Willems R. EVOTAR - Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance - FP7 Project. *Impact.* 2016. V.1. P. 28-30.

399. Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. *J Antimicrob Chemother.* 2002. V.49. P. 585-586.

400. Wittine K., Stipkovic-Babic M., Makuc D., Plavec J., Kraljevic-Pavelic S., Sedic M. Novel 1,2,4-triazole and imidazole derivatives of L-ascorbic and imino-ascorbic acid: Synthesis, anti-HCV and antitumor activity evaluations. *Bioorg Med Chem.* 2012. V.20. P. 3675-3685.

401. Wolkewitz M., Frank U., Philips G., Schumacher M., Davey P. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother.* 2011. V.66. P. 381-386.

402. World Health Organization website. Antimicrobial Resistance. URL:

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> (дата звернення: 23.08.2017).
403. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance Draft for consultation with Member States. October 2014. URL: http://www.who.int/drugresistance/AMR_DRAFT_GAP_1_Oct_2014_for_MS_consultation.pdf?ua=1 (дата звернення: 23.08.2017).
404. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. Geneva, Switzerland: WHO, 2012. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf (дата звернення: 23.08.2017).
405. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance 2015. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf (дата звернення: 23.08.2017).
406. Worldwide *H.pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan et al. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2010. V.19, №4. P. 409-414.
407. Wright G.D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? *Curr Opin Microbiol.* 2010. V.13. P. 589-594.
408. Wright G.D. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.* 2010. V.8. P. 123.
409. Wright G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2007. V.5(3). P.175-186.
410. 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.
411. Youngs W., Panzner M., Tessier C., Deblock M., Wright B., Wagers P., Robishaw N. Azolium and purinium salt anticancer and antimicrobial agents. US Patent № 20140142307-A1.
412. Zampieri D., Mamolo M.G., Vio L. Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P450_{14DM} by molecular docking and MM/PBSA method. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V.15. P. 7444-7458.
413. Zappia G., Menendez P., Monache G.D., Misiti D., Nevola L., Botta B. The

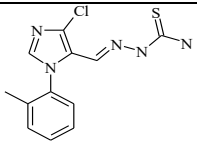
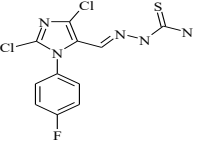
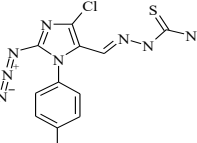
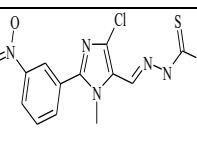
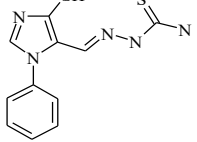
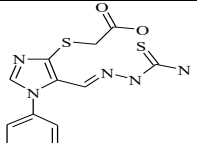
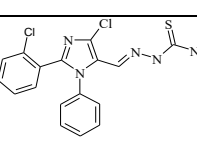
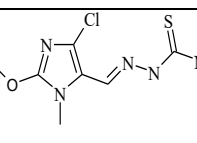
- contribution of oxazolidinone frame to the biological activity of pharmaceutical drugs and natural products. *Mini Rev Med Chem.* 2007. V.7. P. 389-409.
414. Zhai B., Lin X.R. Recent progress on antifungal drug development. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011. V.12. P. 1255-1262.
415. Zhang F.F., Gan L.L., Zhou C.H. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010. V.20. P. 1881-1884.
416. 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.
417. Zhang S.L., Chang J.J., Damu G.L.V. Berberine azoles as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and their interactions with human serum albumin. *MedChemComm.* 2013. V.4. P. 839-846.
418. Zhang Y.-Z., Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J. Crit. Care Med.* 2015. V.4(1). P. 13-28.
419. Zhou C.H., Luo Y. Bistriazolone, bistriadimenol compounds with antimicrobial activity, and salts, synthesis method and uses thereof. CN Patent 2010, CN101817792 (A).
420. Zhou C.H., Mi J.L. Preparation of Fluotrimazole ether derivatives as antimicrobial agents. CN Patent 2009, CN101391986 (A).
421. Zoorob R., Grigoryan L., Nash S., Trautner W., Trautner B.W. Nonprescription antimicrobial use in a primary care population in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. V.60(9). P. 5527-5532.

ДОДАТОК А

ТАБЛИЦІ ТА РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Таблиця 3.1

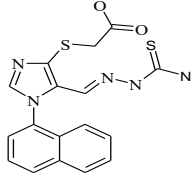
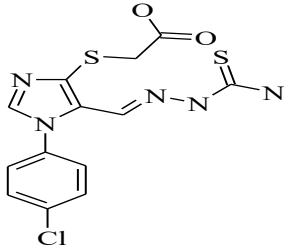
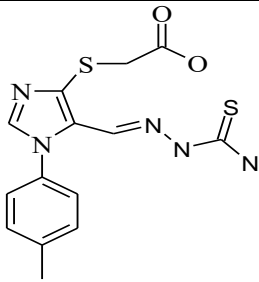
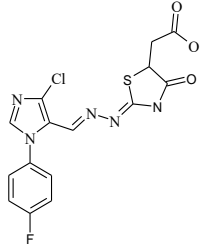
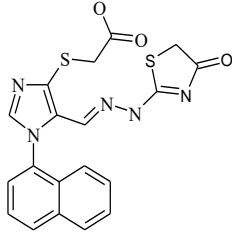
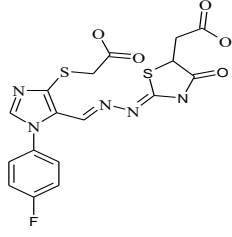
Структура та антимікробна активність тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких їх похідних (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС 25923		<i>E.coli</i> АТСС 25922		<i>C.albicans</i> АТСС 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1574		62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5
1576		62,5	250	31,25	62,5	31,25	62,5
1577		31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125
1578		62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5
1579		31,25	62,5	62,5	250	15,62	15,62
1580		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
1581		31,25	62,5	31,25	62,5	15,62	15,62
1582		62,5	62,5	31,25	62,5	15,62	31,25

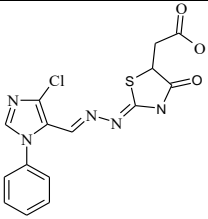
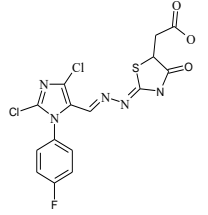
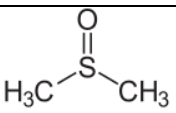
Продовження таблиці 3.1

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1583		31,25	62,5	62,5	62,5	15,62	31,25
1584		31,25	125	62,5	125	15,62	31,25
1585		62,5	125	62,5	250	31,25	125
1898		62,5	250	250	250	15,62	15,62
1899		62,5	250	62,5	250	15,62	15,62
1900		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
1901		62,5	125	62,5	125	31,25	31,25
1902		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
2280		62,5	250	62,5	250	15,62	15,62

Продовження таблиці 3.1

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885- 653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2282		62,5	62,5	62,5	250	15,62	15,62
2283		125	250	125	250	15,62	15,62
2279		62,5	125	125	250	15,62	31,25
1911		62,5	125	62,5	250	62,5	250
2331		62,5	62,5	250	250	250	250
2344		125	250	125	250	31,25	62,5

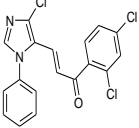
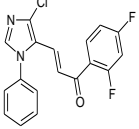
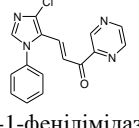
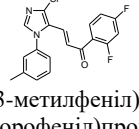
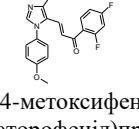
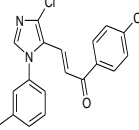
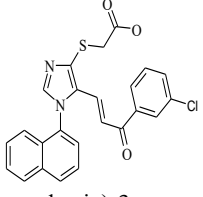
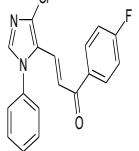
Продовження таблиці 3.1

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1865		125	500	62,5	250	15,62	31,25
1913		250	250	62,5	125	62,5	125
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.2

Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропен-1-онів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула та назва сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2652	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(2,4-дихлорофеніл)проп-2-ен-1-он	62,5	125	62,5	250	31,25	31,25
2653	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(2,4-дифторофеніл)проп-2-ен-1-он	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
2654	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(піразин-2-іл)проп-2-ен-1-он	62,5	250	31,25	125	31,25	250
2661	 3-[4-хлоро-1-(3-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(2,4-дифторофеніл)проп-2-ен-1-он	125	250	62,5	125	15,62	31,25
2663	 3-[4-хлоро-1-(4-метоксифеніл)імідазол-5-іл]-1-(2,4-дифторофеніл)проп-2-ен-1-он	31,25	125	31,25	125	15,62	31,25
2810	 3-[4-хлоро-1-(3-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(4-хлорофеніл)проп-2-ен-1-он	62,5	250	62,5	250	15,62	31,25
2001	 {[5-[3-(3-хлорофеніл)-3-оксипроп-1-ен-1-улі]-1-(1-нафтил)-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтова кислота	31,25	62,5	31,25	125	15,62	15,62
2664	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(4-фторофеніл)проп-2-ен-1-он	125	250	62,5	250	15,62	31,25

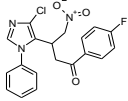
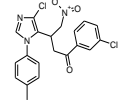
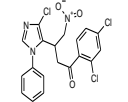
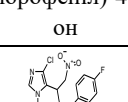
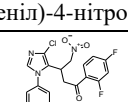
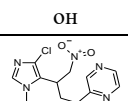
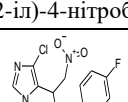
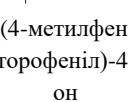
Продовження таблиці 3.2

Шифр сполуки	Хімічна формула та назва сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
Контроль (р-н ДМСО)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

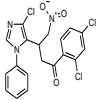
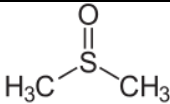
Примітки: МБсК - мінімальна бактериостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.3

Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула та назва сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС 25923		<i>E.coli</i> АТСС 25922		<i>C.albicans</i> АТСС 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2665	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(4-фторофеніл)-4-нітробутан-1-он	125	250	62,5	250	15,62	31,25
2666	 3-[4-хлоро-1-(4-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(3-хлорофеніл)-4-нітробутан-1-он	500	500	500	500	1000	1000
2667	 3-[4-хлоро-1-(4-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(2,4-дихлорофеніл)-4-нітробутан-1-он	62,5	125	31,25	125	15,62	31,25
2672	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(2,4-дифторофеніл)-4-нітробутан-1-он	250	500	125	250	31,25	62,5
2669	 3-[4-хлоро-1-(3-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(2,4-дифторофеніл)-4-нітробутан-1-он	125	125	31,25	62,5	15,62	15,62
2673	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(піразин-2-іл)-4-нітробутан-1-он	62,5	250	62,5	250	31,25	31,25
2671	 3-[4-хлоро-1-(4-метилфеніл)імідазол-5-іл]-1-(2,4-дифторофеніл)-4-нітробутан-1-он	15,62	62,5	62,5	125	31,25	62,5
2674	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(3-хлорофеніл)-4-нітробутан-1-он	62,5	250	125	125	15,62	500

Продовження таблиці 3.3

Шифр сполуки	Хімічна формула та назва сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2668	 3-(4-хлоро-1-фенілімідазол-5-іл)-1-(2,4- дихлорофеніл)-4-нітробутан-1-он	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Контроль (р-н ДМСО)	 $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактериостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

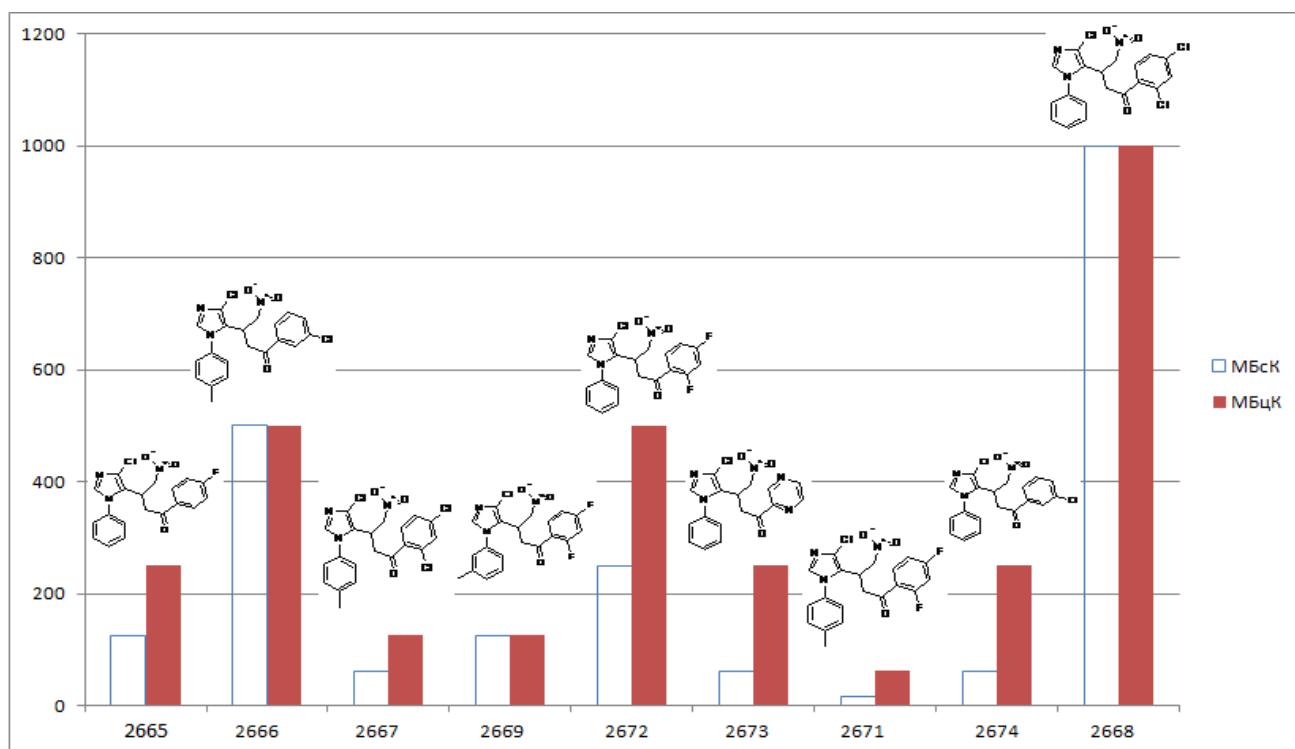
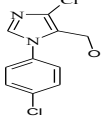
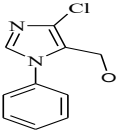
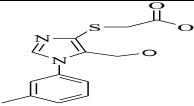
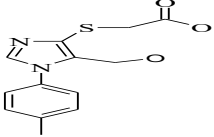
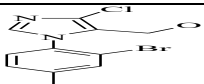
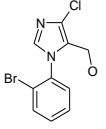
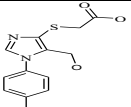
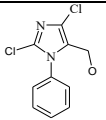
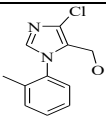
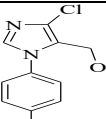
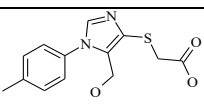


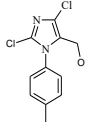
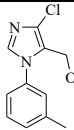
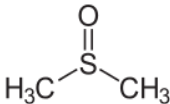
Рис. 3.1. Залежність антимікробної активності похідних 2,4-дизаміщених 3-(1-арил-імідазол-5-іл)пропан-1-онів від їх структури (референс-штам *S. aureus* ATCC 25923, мкг/мл)

Таблиця 3.4

Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1869		125	250	500	>1000	31,25	250
1868		125	250	125	250	31,25	62.5
2274		250	500	125	250	31,25	31,25
2273		250	500	250	500	15,62	31,25
2788		125	250	250	500	15,62	31,25
2787		125	250	250	500	15,62	31,25
2704		125	500	125	125	15,62	31,25
1815		125	250	250	500	31,25	62.5
1503		250	500	250	500	15,62	31,25
1501		250	500	250	500	62.5	250
1843		250	500	250	500	125	250

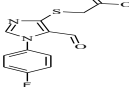
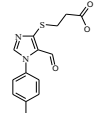
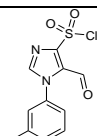
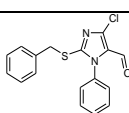
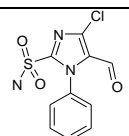
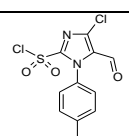
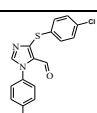
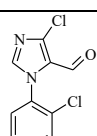
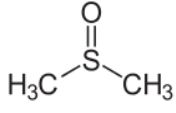
Продовження таблиці 3.4

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885- 653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1812		250	500	125	250	62.5	125
1506		125	250	250	500	31,25	31,25
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактериостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.5

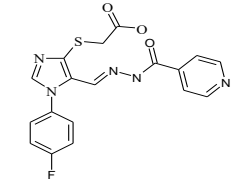
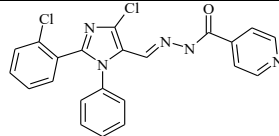
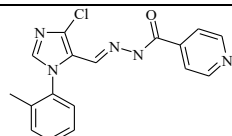
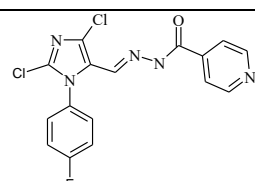
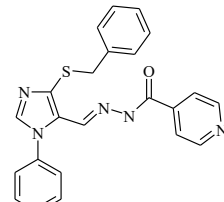
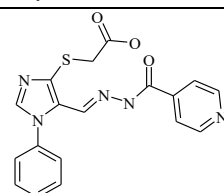
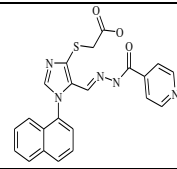
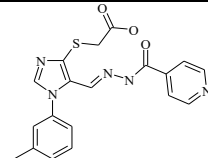
Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1423		250	500	125	250	250	500
2471		250	500	125	250	125	250
2899		250	500	250	500	250	500
2898		250	500	250	500	125	500
2895		125	250	250	500	125	250
2853		250	500	250	500	250	500
2843		250	500	250	500	250	500
1880		250	500	250	500	125	250
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

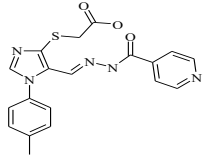
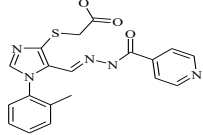
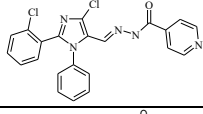
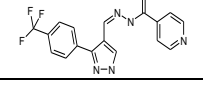
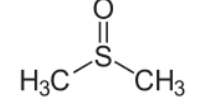
Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

Таблиця 3.6

**Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-
імідазол-5-іліден- та піразол-4-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти
(мкг/мл)**

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885- 653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБсК	МФсК	МФцК
1853		62,5	125	31,25	125	62,5	125
1861		62,5	250	31,25	250	31,25	250
1575		31,25	62,5	15,62	62,5	15,62	31,25
1587		62,5	125	62,5	250	31,25	31,25
1604		62,5	500	31,25	125	15,62	31,25
1848		62,5	250	31,25	125	15,62	31,25
1849		62,5	125	31,25	125	15,62	31,25
1850		62,5	125	31,25	125	15,62	31,25

Продовження таблиці 3.6

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБсК	МФсК	МФцК
1851		62,5	125	31,25	125	15,62	31,25
1854		62,5	125	62,5	125	15,62	31,25
1862		62,5	250	31,25	250	31,25	250
2618		31,25	62,5	31,25	125	15,62	15,62
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактериостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

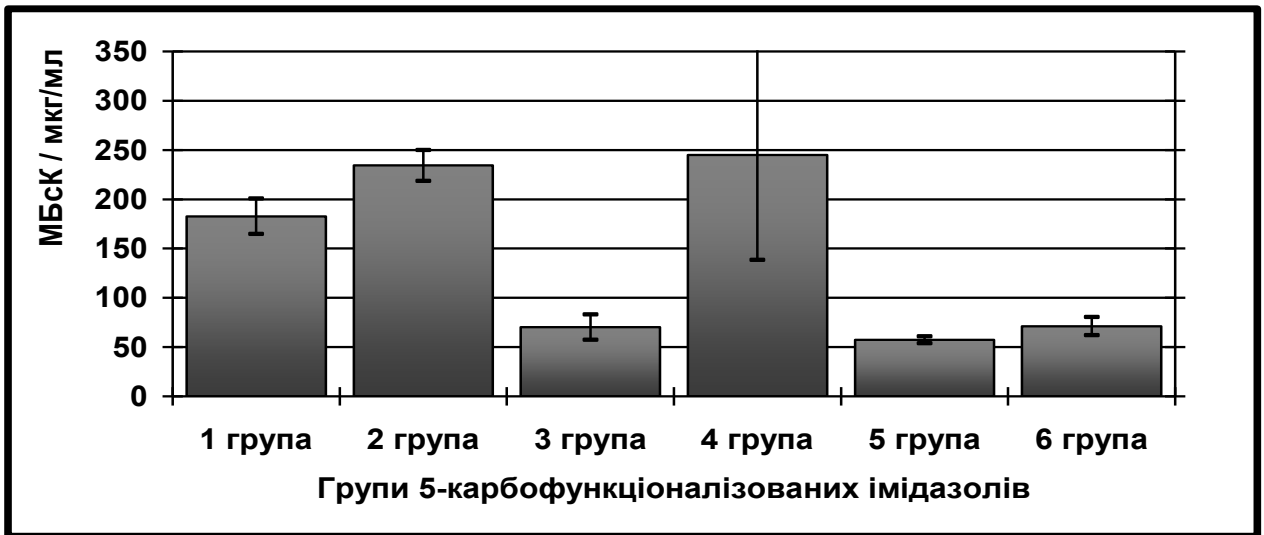


Рис. 3.2 Середні значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (мкг/мл)

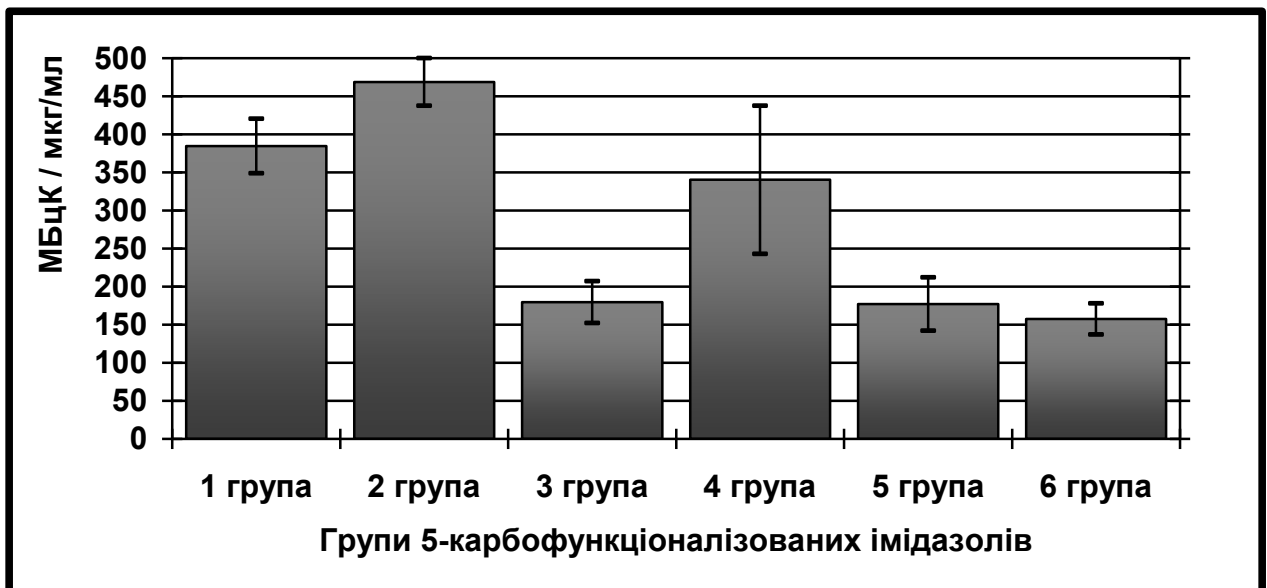


Рис. 3.3 Середні значення мінімальних бактерицидних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *S. aureus* ATCC 25923 (мкг/мл)

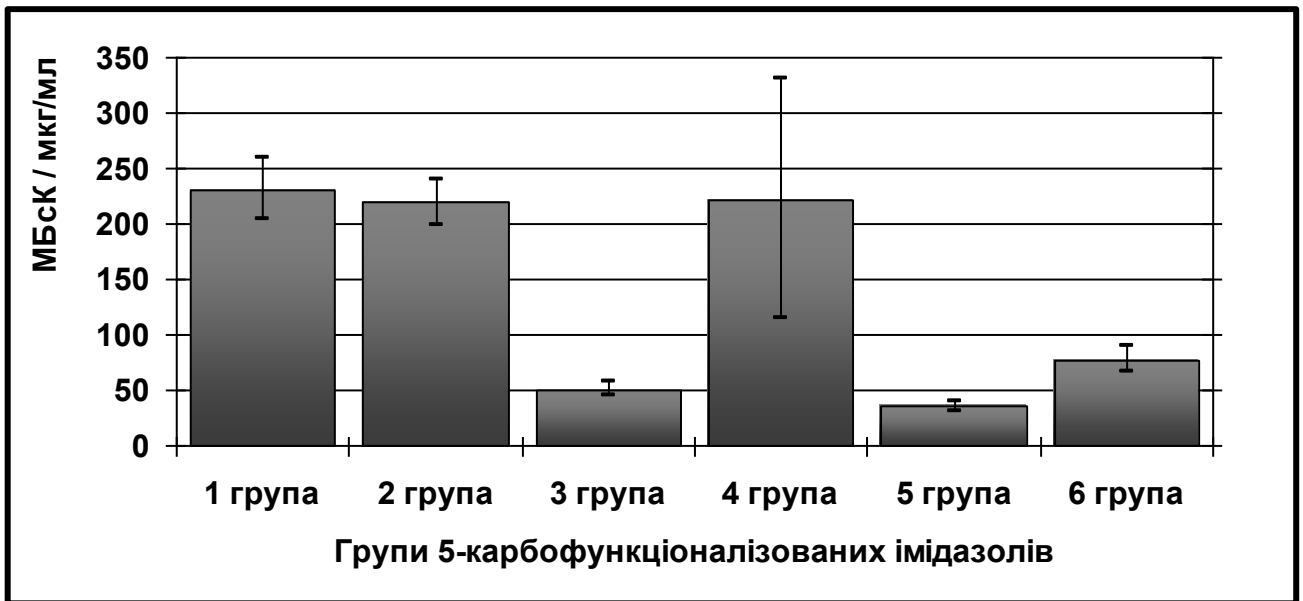


Рис. 3.4 Середні значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 (мкг/мл)

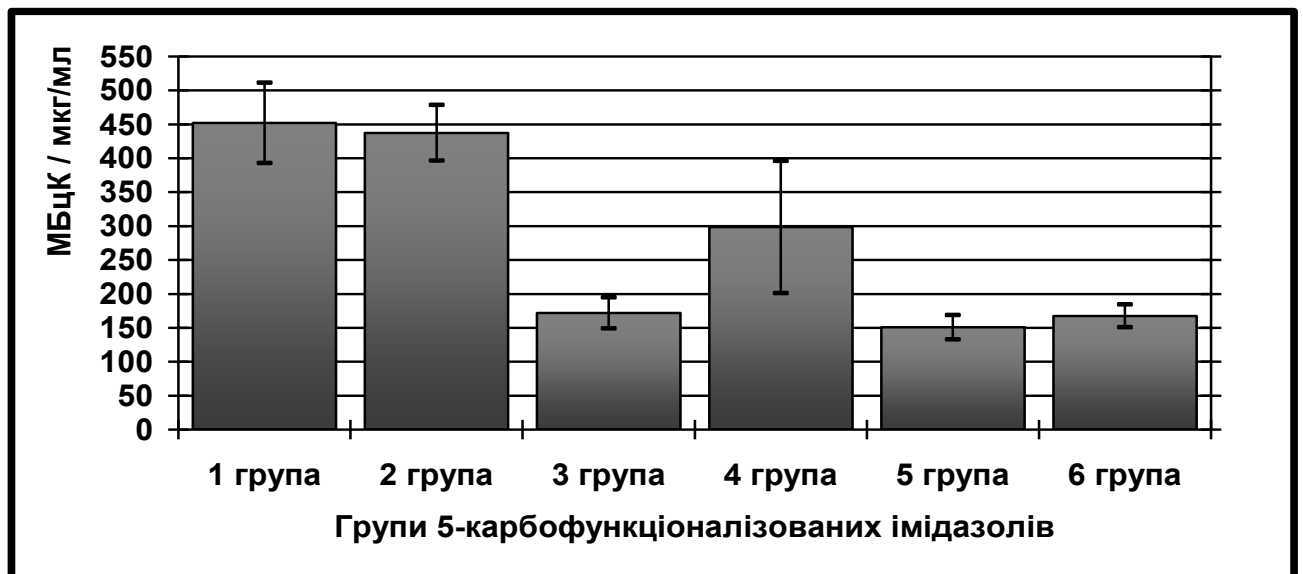


Рис. 3.5 Середні значення мінімальних бактерицидних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *E.coli* ATCC 25922 (мкг/мл)

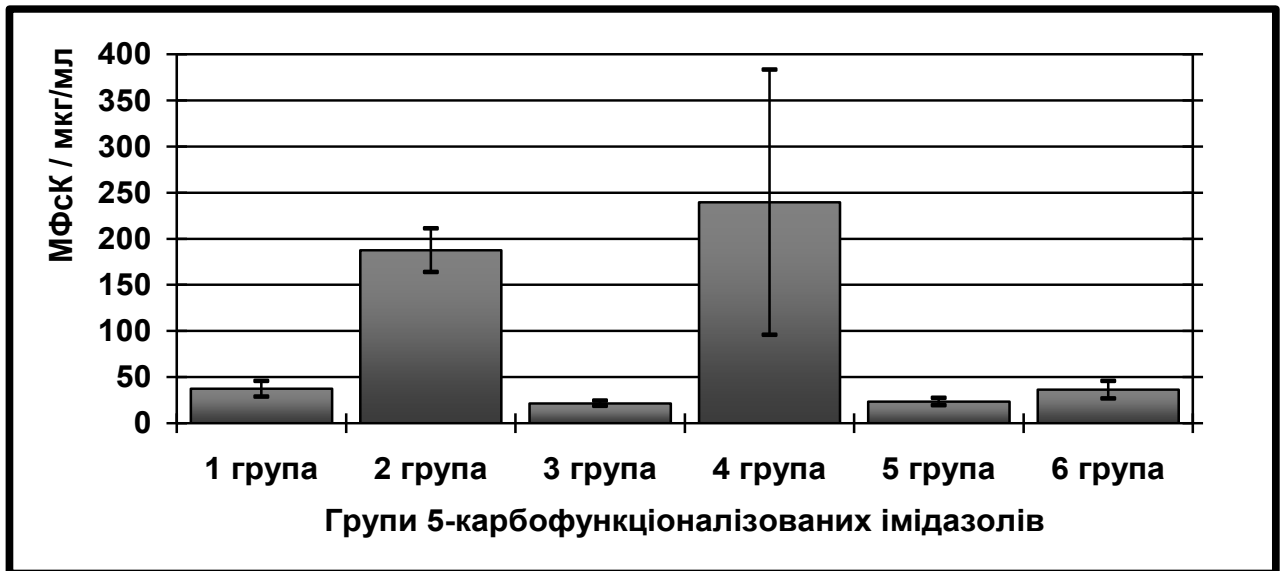


Рис. 3.6 Середні значення мінімальних фунгістатичних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 (мкг/мл)

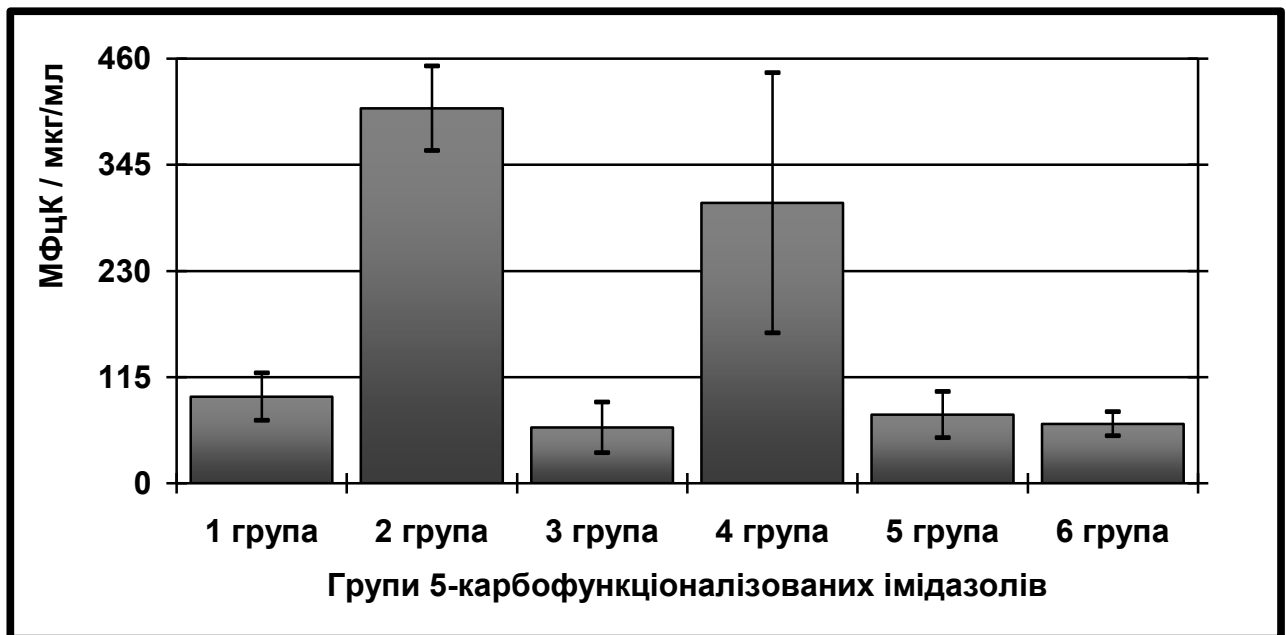
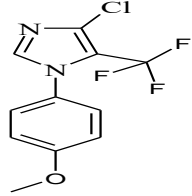
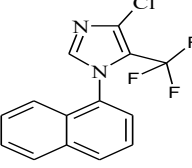
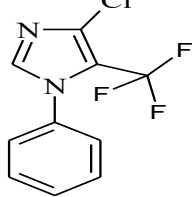
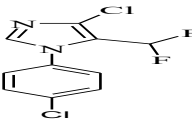
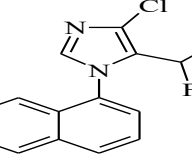
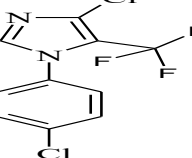
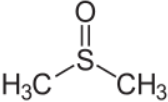


Рис. 3.7 Середні значення мінімальних бактерицидних концентрацій різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів стосовно референс-штаму *C.albicans* ATCC 885-653 (мкг/мл)

Таблиця 3.7

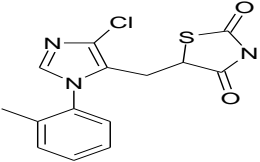
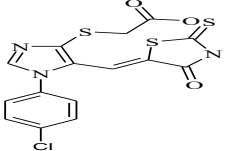
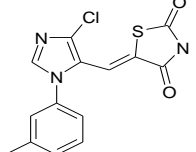
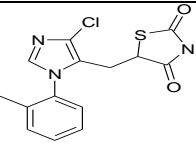
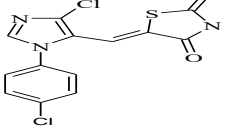
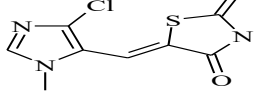
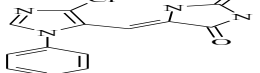
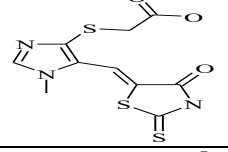
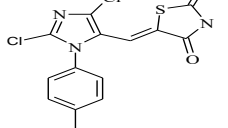
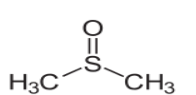
**Структура та антимікробна активність 1-арил-4-хлоро-5-
дифторо(трифторо)метилімідазолів (мкг/мл)**

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2842		250	500	62,5	250	15,62	125
2841		31,25	250	250	500	15,62	15,62
2820		15,62	31,25	62,5	62,5	≥1000	≥1000
1723		15,62	62,5	31,25	62,5	15,62	15,62
1725		15,62	31,25	31,25	31,25	15,62	15,62
1833		15,62	125	31,25	250	15,62	500
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.8

**Структура та антимікробна активність (імідазол-5-
іл)ліден(метилен)тіазолідонів (мкг/мл)**

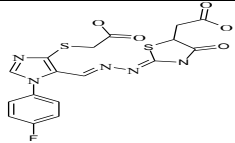
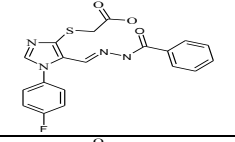
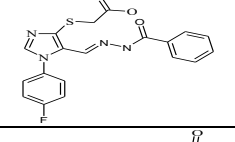
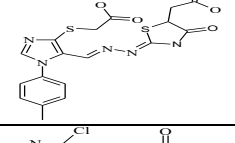
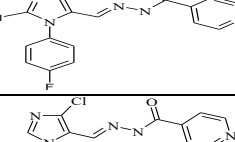
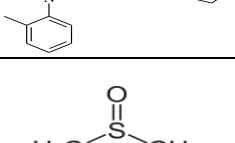

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС 25923		<i>E.coli</i> АТСС 25922		<i>C.albicans</i> АТСС 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2719		250	250	62,5	250	31,25	125
2003		250	250	250	1000	15,62	125
2675		31,25	31,25	31,25	125	15,62	15,62
2718		125	250	125	125	62,5	62,5
1969		15,62	31,25	7,81	15,62	31,25	31,25
1971		250	250	250	250	31,25	31,25
2393		7,81	7,81	500	500	7,81	7,81
2175		31,25	31,25	31,25	125	15,62	31,25
1980		7,81	7,81	250	250	31,25	62,5
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактеріцидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична

концентрація

Таблиця 3.9

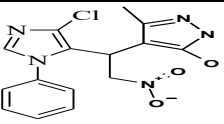
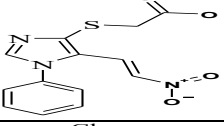
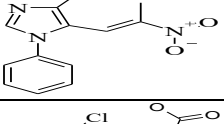
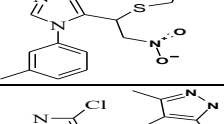
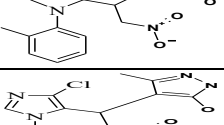
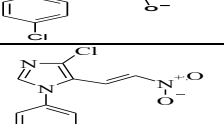
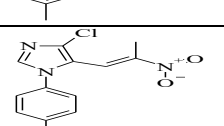
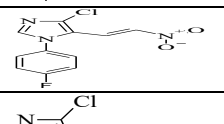
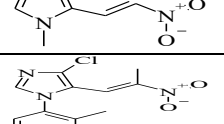
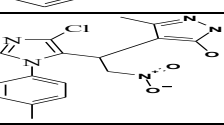
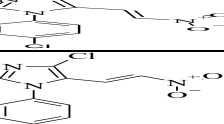
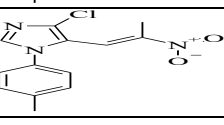


Структура та антимікробна активність 1,2,4-тризаміщених імідазоліл-5-метиленазинів та гідразонів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885- 653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2344		31,25	125	31,25	62,5	31,25	31,25
5493		125	250	125	125	62,5	62,5
1853		125	250	125	125	62,5	62,5
2332		250	1000	125	125	31,25	31,25
1587		15,62	125	31,25	125	15,62	15,62
1575		7,81	31,25	1000	1000	62,5	1000
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

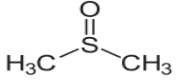
Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.10

**Структура та антимікробна активність 2-(імідазол-5-іл)-1-нітроетенів(етанів)
та 3-(імідазол-5-іл)-2-нітропропенів(пропанів) (мкг/мл)**

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2373		31,25	62,5	62,5	250	15,62	15,62
2359		250	250	250	500	31,25	500
2355		500	500	31,25	250	15,62	31,25
2777		15,62	31,25	31,25	125	7,81	7,81
2400		125	125	31,25	125	31,25	62,5
2485		15,62	31,25	250	500	31,25	62,5
2385		3,90	7,81	125	125	3,90	3,90
2398		0,24	0,24	62,5	62,5	15,62	15,62
2388		7,81	15,62	62,5	62,5	7,81	15,62
2390		7,81	7,81	31,25	31,25	7,81	7,81
2397		7,81	7,81	62,5	62,5	15,62	62,5
2401		125	250	250	500	31,25	62,5
1974		15,62	31,25	31,25	125	7,81	7,81
2386		31,25	62,5	31,25	500	7,81	7,81
2287		0,97	0,97	500	1000	15,62	15,62

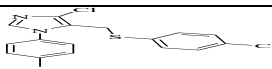

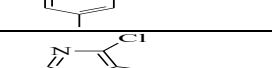
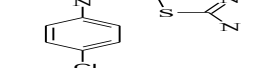
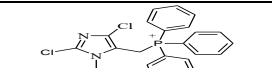
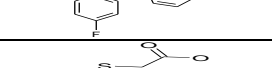
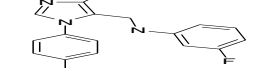
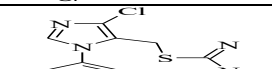
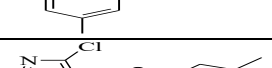

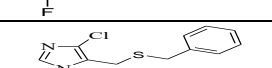

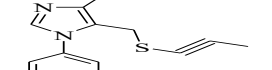

Продовження таблиці 3.10

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000


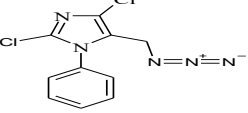
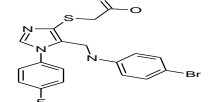
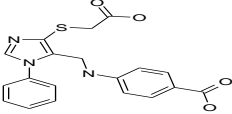
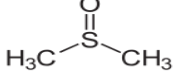
Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.11

Структура та антимікробна активність функціоналізованих (імідазол-5-іл)метил сульфідів, амінів та карбінолів (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1895		500	500	500	≥500	62,5	62,5
2273		250	250	250	1000	62,5	62,5
2315		500	500	≥1000	≥1000	31,25	31,25
1947		7,81	15,62	125	125	62,5	62,5
2599		31,25	125	31,25	125	31,25	125
2333		1000	1000	15,62	31,25	31,25	125
2376		31,25	125	125	125	15,62	62,5
2424		1,95	3,90	7,81	15,62	15,62	62,5
2459		15,62	62,5	62,5	125	15,62	15,62
2367		31,25	250	125	125	15,62	15,62
2469		250	250	125	125	15,62	31,25
2473		31,25	500	125	125	15,62	15,62
2483		250	500	250	250	31,25	31,25
2275		1000	1000	1000	1000	62,5	62,5

Продовження таблиці 3.11

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1896		1000	≥1000	250	250	250	250
2041		62,5	125	125	250	31,25	31,25
2626		62,5	125	250	500	62,5	62,5
2620		62,5	125	250	250	31,25	62,5
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

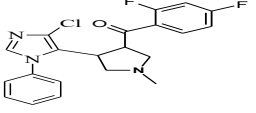
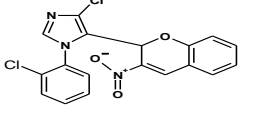
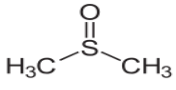
Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.12

**Структура та антимікробна активність бігетероциклічних похідних імідазолу
(МКГ/МЛ)**

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС 25923		<i>E.coli</i> АТСС 25922		<i>C.albicans</i> АТСС 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2771		250	250	250	250	250	250
2762		125	250	125	250	15,62	125
2538		31,25	62,5	250	250	15,62	15,62
2441		>500	>500	>500	>500	15,62	125
2445		31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
2486		31,25	62,5	31,25	125	31,25	31,25
2549		7,81	15,62	31,25	62,5	7,81	62,5
2444		125	125	62,5	62,5	>500	>500
2383		125	250	125	250	62,5	125
2548		3,90	7,81	125	125	3,90	3,90
2814		500	500	500	500	62,5	125
2807		15,62	62,5	500	500	31,25	31,25

Продовження таблиці 3.12

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС 25923		<i>E.coli</i> АТСС 25922		<i>C.albicans</i> АТСС 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2813		15,62	125	>500	>500	7,81	7,81
2544		62,5	125	31,25	250	7,81	15,62
Контроль (р-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 3.13

**Структура та антимікробна активність 5-функціоналізованих імідазолів
(мкг/мл)**

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2001		31,25	31,25	31,25	125	250	250
1538		250	250	125	125	31,25	62,5
5456		250	250	125	250	62,5	62,5
1674		31,25	125	500	500	15,62	31,25
1633		7,81	31,25	250	250	15,62	15,62
2560		15,62	15,62	>500	>500	31,25	31,25
2555		31,25	62,5	>500	>500	31,25	31,25
2810		15,62	62,5	31,25	125	15,62	31,25
1539		15,62	31,25	31,25	125	15,62	15,62
1804		7,81	31,25	31,25	125	15,62	15,62
1886		31,25	62,5	31,25	62,5	15,62	31,25

Продовження таблиці 3.13

Шифр сполуки	Хімічна формула сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2659		500	500	31,25	250	15,62	15,62
2588		125	125	31,25	250	15,62	15,62
5482		125	125	62,5	250	15,62	15,62
5493		>500	>500	>500	>500	15,62	15,62
5507		62,5	62,5	>500	>500	7,81	7,81
4944		62,5	62,5	>500	>500	15,62	15,62
2115		15,62	62,5	125	250	15,62	31,25
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація.

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Одеського національного медичного університету
 д.мед.н., проф. В.О. Ульянов
 «30» листопада 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.
2. ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. Джерело інформації:
 1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.С. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.
 2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.С. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54).- С. -143-150.
 3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.С. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48).- С. -222-224.
4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету (протокол засідання № від . .2016 р.).
5. Строк впровадження: 2015-2016 рр.
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань студентів із теми, присвяченої внутрішньо-лікарняним інфекціям та їх розповсюдженню, покращено якість знань з медичного застосування антимікробних препаратів.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри мікробіології, вірусології
 та імунології Одеського національного
 медичного університету, к.мед.н., доц.

 Грузевський О.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Івано-Франківського національного
медичного університетуд. біол. н., проф.  І. М. Ерстенюк

«17» листопада 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.
2. ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. Джерело інформації:
 1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.
 2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54).- С. -143-150.
 3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48).- С. -222-224.
4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету (протокол засідання № 62 від 16.11.2016 р.).
5. Строк впровадження: 2015-2016 рр.
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань студентів із теми, присвяченої внутрішньо-лікарняним інфекціям та їх розповсюдженню, покращено якість знань з медичного застосування антимікробних препаратів.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри мікробіології, вірусології
та імунології Івано-Франківського національного
медичного університету, д. мед. н., проф.



Куцик Р.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., проф.

В.А. Візір

«18» листопада 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.**
2. ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. **Джерело інформації:**
 1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.
 2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54).- С. -143-150.
 3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48).- С. -222-224.
4. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 7 від 16.11.2016р.).
5. **Строк впровадження:** 2015-2016 рр.
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань студентів із теми, присвяченої внутрішньо-лікарняним інфекціям та їх розповсюдженню, покращено якість знань з медичного застосування антимікробних препаратів.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри мікробіології, вірусології
та імунології Запорізького державного
медичного університету, д.мед.н., проф.



Камишний О.М.



ПРЕДКЕЖА наукової роботи Харківського національного медичного університету
професор В.В.М'ясоєдов

« 30 » листопада 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції.** Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.
2. **Ким и і коли запропонований.** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. **Джерела інформації.**
 1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.
 2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотико-резистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54).- С. -143-150.
 3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48). - С. -222-224.
 4. **Де і коли введено.** Харківський національний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (протокол засідання кафедри № 22 від 29 листопада 2016 р.)
5. **Результати застосування методу за період з 10.2015 по 10.2016 рр.** Покращено якість знань студентів з проблем діагностики внутрішньо-лікарняних інфекцій та їх розповсюдження, з питань раціонального застосування антимікробних препаратів.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3).** Підвищення якості підготовки студентів.
7. **Зауваження, пропозиції** – суттєвих зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології ХНМУ
д-р мед. наук, професор

В.В. Мінухін

« »

2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

д.біол.н., професор *І.М. Кліщ*

10 листопада 2018р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.
2. ДВНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.
3. Джерело інформації:
 1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.
 2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 4 (54).- С. -143-150.
 3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48).- С. -222-224.
4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол засідання № 5 від -08.11.2016 р.).
5. Ефективність впровадження: покращуватиметься якість знань студентів із теми, присвяченої внутрішньо-лікарняним інфекціям та попередженню їх розповсюдження.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри мікробіології, вірусології
та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України», д.мед.н., проф.

С.І. Климнюк

С.І. Климнюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Вищого державного
навчального закладу України
«Українська медична стоматологічна
академія»
професор В.М.Бобирьов

« 25 » листопада 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій.

2. Установа, її адреса, виконавці: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 54002, м. Чернівці, пл. Театральна 2, аспірант кафедри мікробіології і вірусології Свіжак В.К.

3. Джерела інформації:

1. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 3 (53).- С. -113-216.

2. Свіжак В.К. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників / В.К. Свіжак, А.Г. Данчук, С.Є. Дейнека, В.Й. Свіжак // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015.–Т. XIV, № 4 (54).- С.143-150.

3. Свіжак В.К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В.К. Свіжак, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48).- С. -222-224.

4. Впроваджено: на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

5. Включено: у лекційний курс і практичні заняття за темами «Хіміотерапевтичні препарати. Антибіотики», «Клінічна мікробіологія», «Внутрішньолікарняні інфекції».

6. Результати впровадження: отримані в науковому дослідженні В.К.Свіжак дані та їх використання у навчальному процесі дозволяють розширити уявлення про антибіотикорезистентність клінічних штамів мікроорганізмів та проведення моніторингу антибіотикочутливості збудників гнійно-запальних інфекцій.

7. Термін впровадження: вересень 2015 р.- листопад 2016 р.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Впровадження обговорено і затверджено на засіданні кафедри мікробіології, вірусології та імунології від 24.11.16, протокол №7.

Члени комісії:

д.мед.н., професор

доцент, к.біол.н.

викладач, к.мед.н

Г.А.Лобань
О.В.Ганчо
М.М.Ананьєва

Г.А.Лобань

О.В.Ганчо

М.М.Ананьєва

ДОДАТОК В

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. XIII, № 2 (48). С. 222-224. (Особистий внесок – брала участь в аналізі вітчизняної та зарубіжної наукової літератури та підготовці статті).

2. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 1. Таксономічний склад мікробіоти, що формує запальний процес. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 3 (53). С. 113-116. (Особистий внесок – брала участь в обробці лабораторних даних, аналізі отриманих результатів та підготовці статті).

3. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Локальний моніторинг антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Частина 2. Антибіотикорезистентність провідних збудників. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 143-150. (Особистий внесок – брала участь в обробці лабораторних даних, аналізі отриманих результатів та підготовці статті).

4. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Скринінг антимікробної активності нових похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-іліденгідразонів ізонікотинової кислоти. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI, № 1 (59). С. 135-139. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

5. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 126-131. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

6. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Експрес-оцінка антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів та деяких

їх похідних. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 4. С. 509-516. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

7. Свіжак В.К. Порівняльна антимікробна ефективність препаратів групи похідних імідазолів трьох поколінь. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 3 (83). С. 68-74. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, експериментальних дослідженнях, обробці експериментальних даних та підготовці статті).

8. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Azarov O.I., Svizhak V.J. Antimicrobial properties of new derivatives of imidazole. *Мікробіол. журн.* 2017. Т. 79, № 5. С. 46-56. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

9. Świzak V., Dejneka Ś., Chornous V., Świzak V., Azarov A. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe 5-funkcjonalizowanych pochodnych imidazolu. *Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia*. 2017. V. 69. P. 143 – 161. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

10. Svizhak V.K., Dejneka S.E., Chornous V.A., Svizhak V.J. Antimicrobial action of 1-aryl-4-chloro-5-difluoro(trifluoro) methyl-1H-imidazoles. *The Unity of Science*. 2017. October. P. 70-73. (Особистий внесок – брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці статті).

11. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби. *Мед. форум*. 2014. 2 (2). С. 146-151. (Особистий внесок – брала участь в аналізі вітчизняної та зарубіжної наукової літератури та підготовці статті).

12. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Сучасні альтернативні напрямки пошуку нових антимікробних засобів. *Materialy X Miedzynarodowej naukowii-praktycznej konferencji "Dynamika naukowych badan - 2014"*. V. 7. Medycyna. Przemysl: Nauka i studia, 2014. P. 14-16.

13. 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.

14. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Класичні та сучасні методи визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів: переваги та недоліки. *Materialy X mezinarodni vedecko-prakticka konference «Aplikovane vedecke novinky - 2014»*. Dil 13. Lekarstvi. Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o, 2014. С. 42-44.

15. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Патратій В.К., Бліндер О.О. Антибіотикорезистентність як одна з найбільших проблем сучасної медицини. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. Чернівці, 2015. С. 151.

16. Свіжак В.К., Яковичук Н.Д., Дейнека С.Є., Черноус В.О. Похідні імідазолу як перспективний клас лікарських засобів. Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. Чернівці, 2015. С. 157-158.

17. Свіжак В.К., Черноус В.О., Дейнека С.Є. Пошук біологічно активних речовин у ряду похідних 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «*Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки*». Одеса, 2015. С. 51-55.

18. Дейнека С.Є., Данчук А.Г., Свіжак В.К. Аналіз структури видового складу мікроорганізмів-збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Чернівці: Медуніверситет, 2016. С. 171-172.

19. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості основних збудників гнійно-запальних інфекцій. Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». - Чернівці: Медуніверситет,

2016. - С. 180.

20. Свіжак В.К., Данчук А.Г., Дейнека С.Є. Аналіз антибіотикочутливості штамів *Pseudomonas aeruginosa* - збудників гнійно-запальних інфекцій. Materials of the XI International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*». V. 14 «Medicine. Veterinary medicine. Chemistry and chemical technology». Sheffield, England, 2015. P. 25-28.

21. Дейнека С.Є., Яковичук Н.Д., Ротар Д.В., Свіжак В.К. Приховані сторони антибіотикорезистентності. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 180-181.

22. Свіжак В.К., Данчук А. Г., Дейнека С.Є. Динаміка видового складу та антибіотикочутливості основних збудників, виділених із виділень гнійних ран. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 189-190.

23. Dejneka S.Y., Svizhak V.K., Chornous V.O. Search of substances with antimicrobial properties among the derivatives of 2,4-disubstitutive 3-(1-aryl-imidazole-5-il)propen-1-ions and propane-1-ions. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 197-198.

24. Svizhak V.K., Chornous V.O., Deyneka S.Y. Dependence of structure-al-antimicrobial activity of a number of new 2,4-disubstitutive 1-aryl-imidazole-5-methylcarbonyls and 5-carbaldehydes. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». м. Чернівці, 13, 15, 20 лютого 2017 р. Чернівці: Медуніверситет, 2017. С. 201-203.

25. Свижак В.К. Антимикробная активность новых производных 2,4-

дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов. Материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». Самарканд: СамГосМИ, 2017. С. 451.

26. Svizhak V.K., Dejneka S.Y., Chornous V.O., Svizhak V.Y. Screening examination of antimicrobial action of new 1,2,4-trisubstituted imidazolil-5-methylenazines and hydrazones. *Chernivtsi international medical conference (CIMEC) 2017'1* : матеріали міжнародної наук.–практ. інтернет–конференції. Чернівці, 02–03 червня 2017 р. Чернівці: Технодрук, 2017. С. 21-22.

27. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Черноус В.О., Свіжак В.Й. Порівняльна характеристика антимікробної дії різних типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 93.

28. Дейнека С.Є., Свіжак В.К., Бліндер О.О., Сидорчук Л.І., Ротар Д.В. Етапність досліджень з пошуку нових антимікробних засобів. Тези доповідей XV з'їзду Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р. Львів : СПОДОМ, 2017. С. 186.

ДОДАТОК Г

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. X Miedzynarodowa naukowo-praktyczna konferencja "*Dinamika naukowych badan - 2014*" (Przemysl, 07 – 15 lipca, 2014, форма участі – публікація тез);
2. The X International scientific and practical conference «*Modern european science*» (Sheffield, England, june 30-july 7, 2014, форма участі – публікація тез);
3. X mezinarodna vedecko-prakticka konference «*Aplikovane vedecke novinky - 2014*» (Praha, 27.07 – 05.08, 2014, форма участі – публікація тез);
4. 96-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого, 2015, форма участі – усна доповідь);
5. Міжнародна науково-практична конференція «*Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки*» (Одеса, 2015, форма участі – публікація тез);
6. 97-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 16, 22 лютого, 2016, форма участі – усна доповідь);
7. The XI International scientific and practical conference «*Fundamental and applied science*». (Sheffield, England, October 30 – November 7, 2015, форма участі – публікація тез);
8. 98-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 13, 15, 20 лютого, 2017, форма участі – усна доповідь);
9. 71-я научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «*Актуальные проблемы современной медицины*» (Самарканд, 18 – 19 мая 2017, форма участі – публікація тез);
10. Міжнародна наук.–практ. інтернет–конференція «*Chernivtsi international medical conference (CIMEC) 2017'1*» (Чернівці, 02 – 03 червня 2017, форма участі – публікація тез);
11. XV з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Одеса, 11–15 вересня 2017, форма участі – усна доповідь).