

ЗВІТ

за договором

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ
ПРИ РІЗНИХ ПОКАЗНИКАХ рН**

виробництва ТОВ «Юрія-Фарм»

Науковий керівник

д-р мед. наук

Н.О. Вринчану

КИЇВ 2014

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи, зав. відділом фармакології протимікробних засобів, д-р. мед. наук		Вринчану Н.О.
Відповідальний виконавець, мол. наук. співр.		Суворова З.С.

РЕФЕРАТ

Звіт: 34 сторінки, 3 таблиці, 11 рисунків.

Мета роботи – в експериментальних умовах оцінити вплив показника рН на специфічну активність субстанції декаметоксину.

Експериментально встановлено, що активність субстанції декаметоксину (за показником МІК) залежить від рН середовища та від виду мікроорганізму.

Найбільш виразні антимікробні властивості декаметоксину реєструються у лужному середовищі відносно *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli*.

Встановлено, що активність декаметоксину по відношенню до представника ентеробактерій - *S. paratyphi* посилюється не тільки у лужному середовищі, але й при низьких значеннях рН.

Дослідженнями встановлено, що інгібуюча дія декаметоксину по відношенню до дріжджоподібних грибів (*C. albicans*) зростала в лужному середовищі (рН = $7,15 \pm 0,2$) та знижувалась при рН = $4,1 \pm 0,3$.

Встановлено, що *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* проявляють найбільш виразну чутливість в лужному середовищі (при рН = $8,0 \pm 0,1$). Відносно *S. paratyphi* активність субстанції декаметоксину реєструється як при рН = $5,1 \pm 0,2$, так і при рН = $8,0 \pm 0,1$.

При дослідженні впливу декаметоксину на плівкоутворення мікроорганізмів встановлено, що препарат дозозалежно пригнічує плівкоутворення грамнегативних бактерій *E. coli* та *P. aeruginosa*. Найбільша інгібуюча дія субстанції реєструється при рН $8,0 \pm 0,1$ в концентрації 10,0 МІК.

При визначенні дії декаметоксину на формування (накопичення) біомаси мікроорганізмів було встановлено, що зміна показника рН середовища суттєво впливає на ріст та розмноження мікроорганізмів. При рН середовища $6,3 \pm 0,4$ вже через 6 год інкубації *P. aeruginosa* з субстанцією декаметоксину спостерігось порушення росту та розмноження синьогнійної палички. Порушення життєдіяльності *E. coli* реєструвалось в лужному середовищі (при рН $8,0 \pm 0,1$) вже через 1 год інкубації з антимікробною речовиною, а *S. paratyphi* В - через 12 годин експерименту при показниках рН: $5,1 \pm 0,2$; $6,3 \pm 0,4$ та $8,0 \pm 0,1$. Найбільш виразна активність субстанції відносно грампозитивних бактерій (*S. aureus*) реєструється через 6 годин при рН $5,1 \pm 0,2$. В кислому інкубаційному

середовищі (рН $5,1 \pm 0,2$) спостерігається також пригнічення життєдіяльності дріжджоподібного гриба *C. albicans*, яке проявляється припинення накопичення культури через 12 годин впливу субстанції.

Ключові слова: *декаметоксин, антисептики, антибактеріальна дія, антифунгальна активність, біоплівки, мікроорганізми, біомаса.*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
1. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	7-8
2. ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ	9-14
2.1. ВИЗНАЧЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ ІНГІБУЮЧОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ ПРИ РІЗНИХ ПОКАЗНИКАХ рН.....	9-12
2.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ДЕКАМЕТОКСИНУ ПРИ РІЗНИХ ПОКАЗНИКАХ рН МЕТОДОМ ДИФУЗІЇ В АГАР.....	12-14
3. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ НА ПРОЦЕС ПЛІВКОУТВОРЕННЯ БАКТЕРІЙ.....	15-17
4. ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ НА НАКОПИЧЕННЯ БІОМАСИ МІКРООРГАНІЗМІВ.....	18-28
ВИСНОВКИ.....	29
ДОДАТОК А.....	30-34

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії

КУО – колоніє утворююча одиниця

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

ПС – поживне середовище

МХА – Мюллера-Хінтон агар

МХБ – Мюллера-Хінтон бульйон

МПА – м'ясо-пептонний агар

spp – subspecies - підвиди

1. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти проведені у відділі фармакології протимікробних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», який сертифікований Державним Фармакологічним Центром МОЗ України.

Матеріали дослідження.

Речовини. В роботі досліджена субстанція декаметоксину, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм».

Розчинник. Дистильована вода.

Мікроорганізми. У роботі використані клінічні тест-штами бактерій та грибів з різною чутливістю до антибактеріальних засобів.

Гриби. Дослідження проведені по відношенню до дріжджоподібних грибів *Candida albicans* 1486.

Бактерії. Експерименти проведені з використанням аеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій.

- Грамнегативні: *Escherichia coli* 1512, *Salmonella paratyphi* В 252, *Pseudomonas aeruginosa* 2094.

- Грампозитивні: *Staphylococcus aureus* 042012.

У дослідженнях використані поживні середовища відповідно до виду мікроорганізму: Мюллера-Хінтон агар (МХА), м'ясо-пептонний агар (МПА), ПС № 8, середовище Сабуро (рідке та щільне), *Sabouraud dextrose* агар у відповідності до нормативів та рекомендацій (МУК 4.2.1890-04 2004; Страчунский Л.С., Козлова Р.С., 2003).

Методи дослідження

Мікробіологічні дослідження

Для експериментального встановлення впливу різних значень рН були обрані наступні показники рН: $8,0 \pm 0,1$ (лужне середовище); $7,15 \pm 0,2$ (нейтральне середовище); $6,3 \pm 0,4$ (слабко-кисле середовище), $5,1 \pm 0,2$ та $4,1 \pm 0,3$ (кисле середовище).

Визначення антимікробної дії субстанції декаметоксину проводили згідно методичних вказівок МВ 9.9.5-143-2007 (Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін., 2007) за умови різних значень рН.

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) субстанції декаметоксину визначали методом серійних розведень в рідких поживних середовищах згідно (МУК 4.2.1890-04 2004; Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін., 2007; Волянського Ю.Л., Гриценко І.С., Широкова В.П. та ін., 2004; EUCAST. version 6.1, 2013).

Чутливість мікроорганізмів до дії декаметоксину визначали методом дифузії в агар (метод «колодязів») з визначенням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів (Волянського Ю.Л., Гриценко І.С., Широбокова В.П. та ін., 2004; EUCAST. version 6.1, 2013) за умови різних значень рН.

Інтенсивність формування біоплівки (Романова Ю.М., Смирнова Т.А., Андреев А.Л. и др., 2006) та накопичення біомаси мікроорганізмів у присутності субстанції декаметоксину, за умови різних значень рН, реєстрували використовуючи мікробіологічний аналізатор “Absorbance Microplate Reader ELx800” (BioTek, США).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми *Microsoft Excel*. Достовірність оцінювали на рівні значущості не менше 95,0 % ($P \leq 0,05$) (Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н., 2001) з використанням t-критерію Ст'юдента.

3. ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ

Антимікробну активність субстанції декаметоксину, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» оцінювали за показником МІК (МУК 4.2.1890-04 2004; Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін., 2007; Волянського Ю.Л., Гриценко І.С., Широбокова В.П. та ін., 2004; EUCAST. version 6.1, 2013) та діаметрами зон затримки росту мікроорганізмів (методом дифузії в агар) (Волянського Ю.Л., Гриценко І.С., Широбокова В.П. та ін., 2004; EUCAST. version 6.1, 2013) за умови різних значень показника рН.

За МІК приймали максимальне розведення субстанції, при якому візуально не спостерігався ріст мікроорганізмів протягом визначеного умовами експерименту часу.

Антибактеріальну активність субстанції декаметоксину досліджували на тест-штамах (аеробні грампозитивні та грамнегативні бактерії) з різною чутливістю до антибіотиків.

Густина інокуляту бактерій складала 10^5 КУО на 1,0 мл середовища, дріжджоподібних грибів – 10^5 грибних елементів на 1,0 мл середовища.

Бактерії вирощували протягом 24-48 год в аеробних умовах, в залежності від виду мікроорганізму. Досліджуваний матеріал інкубували в термостаті при 35-37 °С протягом 24-48 год.

Гриби вирощували на середовищі Сабуро впродовж 48 год. Пробірки, планшети та чашки Петрі, які містили дріжджоподібні гриби, інкубували в термостаті при 30-35 °С протягом 24-48 год.

Густину інокуляту мікроорганізмів визначали на КФК-2 при 590 нм (бактерії) та 540 нм (гриби). Кількість бактерій складала 5×10^8 КУО/мл (ОД = 0,08-0,1), грибів – 1×10^6 – 5×10^6 (Т = 70-80 %).

Діапазон концентрацій для визначення МІК субстанції декаметоксину складав 50,0 мкг/мл – 0,312 мкг/мл. Встановлення чутливості мікроорганізмів до дії субстанції декаметоксину досліджували в концентраціях 100,0 мкг/мл, 50,0 мкг/мл, 25,0 мкг/мл та 10,0 мкг/мл. Розчинником слугувала дистильована вода.

3.1. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації субстанції декаметоксину при різних показниках рН

Експерименти щодо визначення антимікробної активності до дії субстанції декаметоксину проведено по відношенню до тест-штамів бактерій та грибів з різною

чутливістю до антибактеріальних засобів: *S. aureus* 042012, *E. coli* 1512, *S. paratyphi* B 252, *P. aeruginosa* 2094 та *C. albicans* 1486.

Результати досліджень щодо визначення чутливості тест-штама *E. coli* 1512 до антибіотиків показали, що кишкова паличка виявила чутливість до дії аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин), хінолонів (ципрофлоксацину), цефалоспоринів (цефтріаксон), карбапенемів (іміпенем), ко-тримаксозолу та хлорамфеніколу; помірночутлива до – тетрацикліну, резистентна – до ампіциліну та цефепіму.

При визначенні чутливості *P. aeruginosa* 2094 встановлено, що синьогнійна паличка чутлива до дії аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин, амікацин), хінолонів (левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин), карбапенемів (іміпенем, меропенем), монобактамів (азтреонам) та ко-тримаксозолу; помірно чутлива – до цефалоспоринів (цефтазидим, цефтріаксон); стійка – до цефепіму, ампіциліну та тетрацикліну.

Штам *S. aureus* 042012 виявив чутливість до дії аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин, амікацин), хінолонів (левофлоксацин), карбапенемів (меропенем), монобактамів (азтреонам) лінкозамідів (кліндаміцин), цефалоспоринів (цефтазидим) та хлорамфеніколу.

При дослідженні чутливості *S. paratyphi* B 252 встановлено, що тест-штам чутливий до усіх використаних антибактеріальних засобів (гентаміцин, іміпенем, тобраміцин, ципрофлоксацин, цефтріаксон).

Визначення чутливості *C. albicans* 1486 до антибіотиків показало, що цей збудник чутливий до дії флуконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, ітраконазолу, омоконазолу та кетоконазолу, помірночутливий – до амфотерицину В та тербінафіну.

Результати дослідження антимікробної активності субстанції декаметоксину при різних значеннях показника рН ($5,1 \pm 0,2$; $6,3 \pm 0,4$; $7,15 \pm 0,2$ та $8,0 \pm 0,1$) наведено в табл. 3.1

Таблиця 3.1

Антибактеріальна активність субстанції декаметоксину

Мікроорганізми	МІК, мкг/мл			
	Грампозитивні бактерії			
<i>S. aureus</i> 042012	рН $5,1 \pm 0,2$	рН $6,3 \pm 0,4$	рН $7,15 \pm 0,2$	рН $8,0 \pm 0,1$
	1,25	1,25	0,62	0,62
Грамнегативні бактерії				
<i>E. coli</i> 1512	12,5	6,25	6,25	3,12
<i>S. paratyphi</i> B 252	0,62	1,25	1,25	0,62
<i>P. aeruginosa</i> 2094	50,0	50,0	50,0	25,0

Таким чином, проведені експерименти (табл. 3.1) свідчать, що зміна рН середовища впливає на чутливість тест-мікроорганізмів до дії субстанції декаметоксину. Встановлено, що інгібуюча дія відносно грампозитивних мікроорганізмів зростала при зменшенні показника рН. Найбільш виразна дія по відношенню до *S. aureus* (МІК 0,62 мкг/мл) виявлена при рН $8,0 \pm 0,1$ та рН $7,15 \pm 0,2$.

При дослідженні грамнегативних бактерій до дії декаметоксину встановлено, що найбільш виражена дія субстанції (МІК 3,12 мкг/мл) відносно кишкової палички реєструвалася при рН $8,0 \pm 0,1$. Зниження показника рН середовища до $5,1 \pm 0,2$ супроводжувалось зниженням специфічної активності декаметоксину: при рН $7,15 \pm 0,2$ – МІК складає 6,25 мкг/мл; рН $6,3 \pm 0,4$ – МІК 6,25 мкг/мл; рН $5,1 \pm 0,2$ – МІК 12,5 мкг/мл.

В дослідженнях встановлено, що *S. paratyphi* проявляє виразну чутливість до дії декаметоксину у лужному (рН $8,0 \pm 0,1$) та кислому (рН $5,1 \pm 0,3$) інкубаційному середовищі, МІК складає 0,62 мкг/мл. При нейтральних показниках (рН $7,15 \pm 0,2$ та рН $6,3 \pm 0,4$) спостерігається незначне зниження інгібуючого ефекту субстанції (МІК 1,25 мкг/мл).

P. aeruginosa виявилась менш чутливою до дії декаметоксину, МІК субстанції в лужному середовищі (рН $8,0 \pm 0,1$) складає 25,0 мкг/мл, зниження рН до $6,3 \pm 0,4$ та $5,1 \pm 0,2$ супроводжується зменшенням ступеня вираженості інгібуючого ефекта (МІК 50,0 мкг/мл).

Таблиця 3.2

Антифунгальна активність субстанції декаметоксину

Мікроорганізм	МІК, мкг/мл			
	рН $4,1 \pm 0,3$	рН $5,1 \pm 0,2$	рН $6,3 \pm 0,4$	рН $7,15 \pm 0,2$
<i>C. albicans</i> 1486	25,0	6,25	6,25	6,25

Дані щодо чутливості дріжджоподібних грибів (*C. albicans*) до дії декаметоксину при різних значеннях рН середовища свідчать, що чутливість грибів залежить від показника рН (табл. 3.2). Найменш виразна активність спостерігається в кислому поживному середовищі, МІК при рН $4,1 \pm 0,3$ складає 25,0 мкг/мл. Зі збільшення показника рН до $7,15 \pm 0,2$ інгібуюча дія зростає, МІК при рН $7,15 \pm 0,2$; $6,3 \pm 0,4$ та $5,1 \pm 0,2$ МІК складає 6,25 мкг/мл.

Таким чином, експериментально встановлено, що активність субстанції декаметоксину в умовах *in vitro* залежить від виду мікроорганізму та показника рН. Найбільш виразні антимікробні властивості декаметоксину відносно грампозитивних бактерій спостерігаються у лужному інкубаційному середовищі. За умови лужного

середовища спостерігається найбільш виражена чутливість *E. coli*, до дії декаметоксину. При цих же показниках кислотності спостерігається найбільша інгібуюча дія декаметоксину відносно *S. paratyphi*, хоча реєструється статистично не достовірна різниця показників МІК у нейтральному середовищі. Слід зазначити, що кисле середовище не здійснює негативного впливу на ступінь вираженості інгібуючого ефекту субстанції відносно *S. paratyphi*.

Проведені дослідження показали, що кислотність середовища практично не впливає на чутливість синьогнійної палички до дії субстанції, а дріжджоподібні гриби *C. albicans* зберігають чутливість до декаметоксину у лужному та нейтральному інкубаційному середовищі.

3.2. Дослідження чутливості мікроорганізмів до декаметоксину при різних показниках рН методом дифузії в агар.

Антимікробна активність субстанції декаметоксину досліджено методом дифузії в агар (метод «колодязів») по відношенню до тест-штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів за умови різних значень рН середовища. Оцінку специфічної дії декаметоксину здійснювали за діаметром зон затримки росту мікроорганізмів при різних показниках рН.

Отримані результати наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів в присутності декаметоксину за умови різних значень рН ($M \pm m$)

Мікроорганізми	Концентрації	Зона затримки росту (d, мм)			
		рН 8,0±0,1	рН 7,15±0,2	рН 6,4±0,3	рН 5,1±0,2
1	2	3	4	5	6
<i>E. coli</i> 1512	100,0 мкг	24,2±1,08	23,8±2,58	21,2±0,08	22,3±0,25
	50,0 мкг	22,7±0,33	22,2±1,08	18,7±0,08	20,0±0,08
	25,0 мкг	20,7±0,33	19,7±0,08	17,2±0,08	17,5±0,05
	10,0 мкг	18,5±0,05	17,2±0,08	13,3±0,33	13,7±0,25
<i>P. aeruginosa</i> 2094	100,0 мкг	24,8±0,08	20,3±0,33	11,7±0,33	-
	50,0 мкг	21,5±0,25	17,8±0,08	-	-
	25,0 мкг	18,7±0,08	14,7±0,58	-	-
	10,0 мкг	14,0±3,0	-	-	-

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
<i>S. aureus</i> 042012	100,0 мкг	29,8±1,12	30,2±0,08	29,2±1,08	30,5±0,25
	50,0 мкг	29,3±1,12	29,0±1,75	27,8±0,08	28,5±0,25
	25,0 мкг	28,0±0,5	27,5±0,75	26,0±0,05	26,3±0,58
	10,0 мкг	26,0±0,5	25,2±0,58	24,0±0,25	23,6±0,58
<i>S. paratyphi</i> B 252	100,0 мкг	29,2±0,08	28,7±0,58	27,7±0,58	32,8±0,58
	50,0 мкг	27,0±0,05	26,7±1,33	26,2±0,58	30,3±0,58
	25,0 мкг	25,3±0,33	24,5±0,75	24,5±0,25	28,0±0,25
	10,0 мкг	23,8±0,08	22,8±0,58	22,3±0,08	25,5±0,08
<i>C. albicans</i> 1486		pH 7,15±0,2	pH 6,3±0,4	pH 5,1±0,2	pH 4,1±0,3
	100,0 мкг	21,8±0,08	20,3±0,08	20,0±0,05	#
	50,0 мкг	20,2±0,08	18,7±0,08	19,3±0,33	#
	25,0 мкг	18,0±0,25	16,8±0,08	17,5±0,75	#
	10,0 мкг	17,3±1,33	15,3±2,33	15,8±1,08	#

Примітка: «←» - зона затримки росту відсутня;
«#» - дослідження не проводились.

Дані наведені в табл. 3.3 свідчать, що зміна показника рН середовища впливає на активність субстанції декаметоксину.

Інгібуюча дія субстанції декаметоксину відносно грампозитивних бактерій (*S. aureus*) зростає у лужному середовищі, діаметр зон затримки росту стафілококу при внесенні в лунку 10 мкг декаметоксину складає 26,0±0,5.

Активність субстанції декаметоксину по відношенню до *E. coli* та *P. aeruginosa* найбільш виразна в лужному середовищі. Найбільш виразні зміни (враховуючи показник рН) спостерігаються при внесенні в лунку 10 мкг/мл, що може бути зумовлено проникністю препарату в клітину грамнегативних бактерій. По відношенню до синьогнійної палички найбільш виразна дія субстанції спостерігається при рН 8,0±0,1. Зниження рН до 7,15±0,2 супроводжується послабленням інгібуючого ефекту декаметоксину відносно синьогнійної палички, а при рН 5,1±0,2 зони затримки росту взагалі відсутні.

Деякі інші дані отримані відносно *S. paratyphi*. Найбільш високі значення декаметоксину зареєстровано при рН 5,1±0,2, тобто зі збільшенням кислотності

середовища зростає активність субстанції. Встановлено, що декаметоксин у нейтральному та лужному середовищі зберігає виразну інгібуючу дію.

Експериментально встановлено, що на ступінь вираженості інгібуючого ефекту декаметоксину практично не впливає рН середовища, діаметри зон затримки росту знаходяться в межах $15,3 \pm 2,33 - 17,3 \pm 1,33$ (при внесенні в лунку 10 мкг субстанції).

Таким чином, проведені дослідження показали, що при зміні показника кислотності (рН) середовища активність субстанції декаметоксину змінюється в залежності від виду мікроорганізму. Найбільш виразні антимікробні властивості декаметоксину відносно *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli* спостерігаються у лужному інкубаційному середовищі (рН $8,0 \pm 0,1$). За цих умов виразну чутливість до дії декаметоксину проявляє і *S. paratyphi*. Встановлено, що виразна дія субстанції відносно *S. paratyphi* проявляється і в кислому поживному середовищі (рН = $5,1 \pm 0,2$). По відношенню до дріжджоподібного гриба активність декаметоксину практично не залежить від значень рН.

Висновки:

1. Встановлено, що активність субстанції декаметоксину по відношенню до грампозитивних коків найбільш виражена при рН $8,0 \pm 0,1$ (МІК $0,62$ мкг/мл). По відношенню до грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa* та *E. coli*) інгібуюча дія субстанції зростала при рН $8,0 \pm 0,1$. Найбільш виразний інгібуючий ефект декаметоксину до *S. paratyphi* спостерігався при рН $8,0 \pm 0,1$ та при рН $5,1 \pm 0,2$ (МІК $0,62$ мкг/мл). Активність субстанції декаметоксину при дії на *C. albicans* (МІК $6,25$ мкг/мл) зберігається при значеннях рН: $5,1 \pm 0,2$; $6,3 \pm 0,4$; $7,15 \pm 0,2$. При зниженні показника рН до $4,1 \pm 0,3$ інгібуючий ефект значно послаблюється (МІК $25,0$ мкг/мл).
2. Експерименти показали, що ступінь вираженості інгібуючого ефекту декаметоксину (по зонам затримки росту мікроорганізмів) відносно *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli* залежить від рН середовища і спостерігається при рН $8,0 \pm 0,1$. За цих умов виразну чутливість до дії субстанції проявляє і *S. paratyphi*. Встановлено, що виразна дія субстанції відносно *S. paratyphi* проявляється і в кислому поживному середовищі (рН = $5,1 \pm 0,2$). По відношенню до дріжджоподібного гриба активність декаметоксину (100 мкг) найбільш виразна при рН ($7,15 \pm 0,2$).

3. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУБСТАНЦІї ДЕКАМЕТОКСИНУ НА ПРОЦЕС ПЛІВКОУТВОРЕННЯ БАКТЕРІЙ

Дослідженнями останнього десятиліття встановлено, що більшість мікроорганізмів існують у вигляді специфічно організованих та прикріплених до субстрату біоплівки (Романова Ю.М., Смирнова Т.А., и др., 2006; Costerton J.W., Geesey G.G., 1987; Ильина Т.С., Романова Ю.М., и др., 2004). Біоплівки є основною стратегією виживання бактерій в екологічних нішах. Знаходячись в прикріпленому стані у складі біоплівки, бактерії захищені від впливу пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища та антимікробних речовин. Такі спільноти обумовлюють різноманітні гнійно-запальні процеси, сприяють хронізації процесу, призводять до тяжких наслідків (генералізації, летальності), збільшують тривалість перебування хворих в стаціонарі і потребують значних матеріальних затрат.

Біоплівки спричиняють близько 65-80 % усіх гнійно-запальних процесів, обумовлюють більшість хронічних інфекцій (верхніх дихальних шляхів, легень, серця, нирок, шкіри, кісток, системи травлення), контамінують практично усі штучні імпланти та катетери (Wolcott R.D., Ehrlich G.D., 2008). Здатність мікроорганізмів до плівкоутворення є одним з вирішальних факторів у передачі внутрішньолікарняних інфекцій, при цьому значна роль належить саме грамнегативним мікроорганізмам, зокрема, клебсієлам, ешеріхіям, псевдомонадам тощо (Галкін М.Б., Жиліна З.І., та ін., 2008).

Саме тому на наступному етапі досліджень - встановлення дії декаметоксину на процес плівкоутворення, активність декаметоксину досліджена по відношенню до біоплівок грамнегативних бактерій, представники родів *Pseudomonas* та *Escherichia*.

Визначення здатності декаметоксину впливати на процес формування біоплівок за умови різних значень рН середовища досліджували на 1-добових культурах мікроорганізмів. Дослідження проведені в пластикових планшетах для імуноферментного аналізу.

Декаметоксин для попередження плівкоутворення та інокулюм мікроорганізмів вносили в інкубаційне середовище одночасно. Концентрації декаметоксину склали 10,0 МІК та 1,0 МІК (відповідно до тест-штамів). Препарат вносили в лунки в кількості 100,0 мкл. Щільність інокуляту бактерій складала 10^7 КУО/мл. Планшети поміщати в термостат для інкубації на 24 години при 37 °С. Після закінчення терміну інкубації здійснювали обробку вмісту лунок 0,1 % розчином генціанвіолета, промивку лунок дистильованою водою та екстракцію барвника етанолом. Виміри оптичної щільності

проводили на мікробіологічному аналізаторі ELx×800 (BioTek, США) при довжині хвилі поглинання 405 нм та хвилі порівняння 630 нм.

Результати дослідження впливу декаметоксину на процес формування біоплівки бактерій наведено на рис. 4.1.

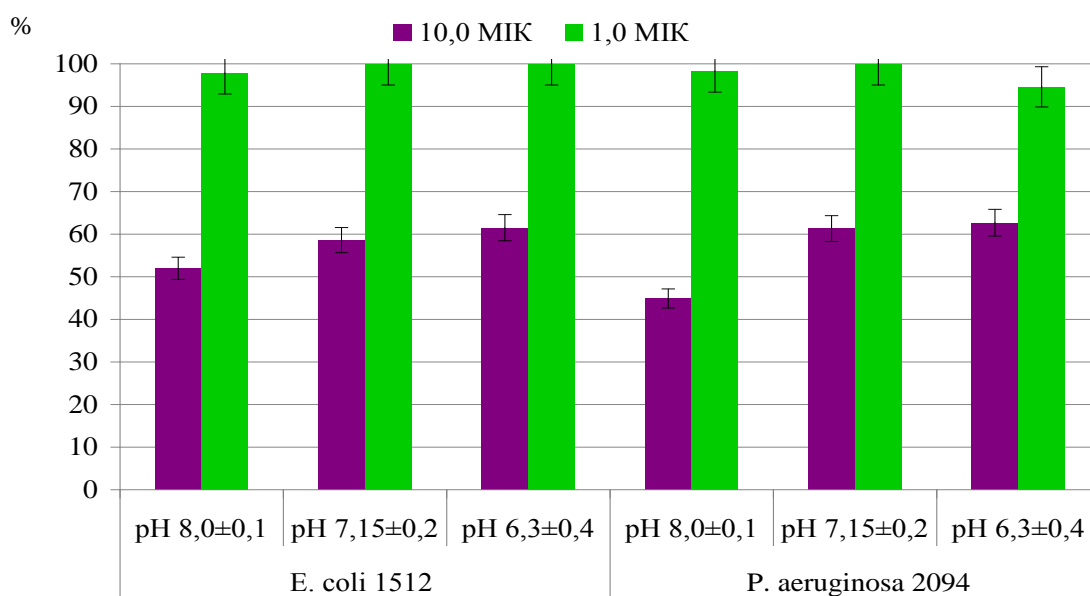


Рис. 4.1 Інтенсивність формування біоплівки у присутності декаметоксину (% утвореної біоплівки)

Дані наведені на рис. 4.1 свідчать, що декаметоксин порушує процес плівкоутворення грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa* та *E. coli*).

Декаметоксин не виявив виразної активності по відношенню до біоплівки *E. coli* 1512 при різних показниках рН в концентрації 1,0 МІК.

Збільшення концентрації субстанції до 10,0 МІК призводить до зростання інгібуючої дії. Так, при рН 8,0±0,1 інгібіція плівкоутворення складає 48,0 %, при 7,15 ±0,2 - 41,4 %, при рН 6,3±0,4 – 38,5 %.

Таким чином, найбільш виразний плівкоінгібуючий ефект декаметоксину реєструється при концентрації 10,0 МІК в лужному середовищі. В присутності субстанції плівкоутворення *E. coli* складає 52 % у порівнянні з контролем.

При дослідженні впливу декаметоксину на плівкоутворення *P. aeruginosa* встановлено, що в концентрації 1,0 МІК декаметоксин пригнічує утворення біоплівки синьогнійної палички на 1,7 % при рН 8,0±0,1 та 5,4 % при рН 6,3±0,4. При рН 7,15±0,2 інгібуючий ефект субстанції не зареєстровано.

При концентрації декаметоксина 10,0 МІК відмічається значна інгібуюча дія субстанції. Найбільш виразний інгібуючий ефект спостерігався при рН $8,0 \pm 0,1$ та складав 55,1 %. При інших показниках рН $7,15 \pm 0,2$ та $6,3 \pm 0,4$ значення були менш виразні і суттєво і становили 38,7 % та 37,3 %, відповідно.

Таким чином, результати проведених експериментів свідчать, що інгібуючий ефект декаметоксину залежить від концентрації і в більшій мірі проявляється в лужному середовищі (рН= $8,0 \pm 0,1$).

Висновки:

1. Експериментально встановлено, що декаметоксин виявляє виразну інгібуючу активність по відношенню до біоплівки *E. coli* в концентрації 10,0 МІК при рН $8,0 \pm 0,1$.
2. Субстанція декаметоксину виявляє негативну дію на процес плівкоутворення *P. aeruginosa* в концентрації 10,0 МІК (інгібуюча активність складає 55,1 %) та проявляється у лужному інкубаційному середовищі.

4. ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ НА НАКОПИЧЕННЯ БІОМАСИ МІКРООРГАНІЗМІВ

Накопичення біомаси мікроорганізмів в присутності субстанції декаметоксину досліджували в залежності від концентрації препарату та часу інкубації тест-штамів при різних значеннях рН.

Дослідження проведені по відношенню до *E. coli* 1512, *S. paratyphi* В 252, *S. aureus* 042012, *P. aeruginosa* 2094, *C. albicans* 1486.

Вплив на накопичення біомаси мікроорганізмів у присутності субстанції декаметоксину проводили в рідких поживних середовищах за умови різних значень рН (відповідно до тест-штамів). В експериментах використовували 24-годинні культури мікроорганізмів.

Посівна доза складала: для бактерій – 10^6 КУО/мл, для грибів 10^5 грибних елементів на 1 мл поживного середовища.

Розчин субстанції декаметоксину вносили в лунки в об'ємі 100,0 мкл у концентрації 10,0 МІК та 1,0 МІК (відповідно до тест-штамів). Планшети витримували у термошейкері PST-60HL-4 (Biosan, Латвія) при перемішуванні (500 об/хв) за температури 37 °С впродовж 48 год.

Через 1, 6, 12, 24 та 48 годин здійснювали реєстрацію показників оптичної щільності за допомогою мікробіологічного аналізатора “Absorbance Microplate Reader ELx800” (BioTek, США) при довжині хвилі поглинання 405 нм та хвилі порівняння 630 нм.

Контроль стерильності поживного середовища та контроль росту культури був відповідний для кожного окремого значення рН. Це обумовлено тим, що на культуру мікроорганізмів також впливає зміна показника рН інкубаційного середовища.

Результати дослідження впливу декаметоксину на накопичення біомаси *P. aeruginosa* 2094 наведено на рис. 5.1 – 5.2.

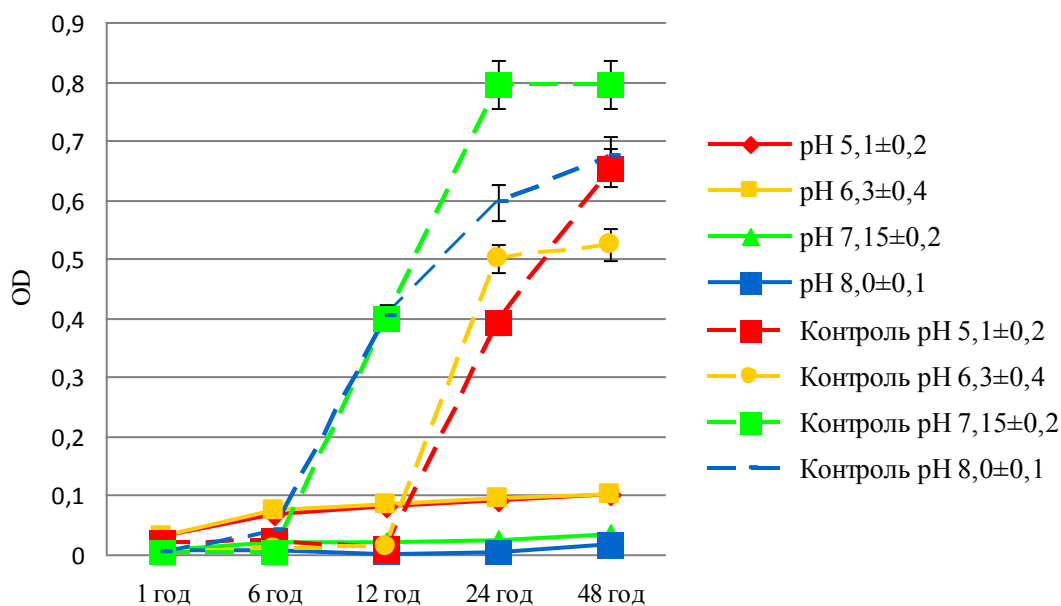


Рис. 5.1 Вплив декаметоксину на накопичення *P. aeruginosa* 2094 в концентрації 1,0 МІК в залежності від рН

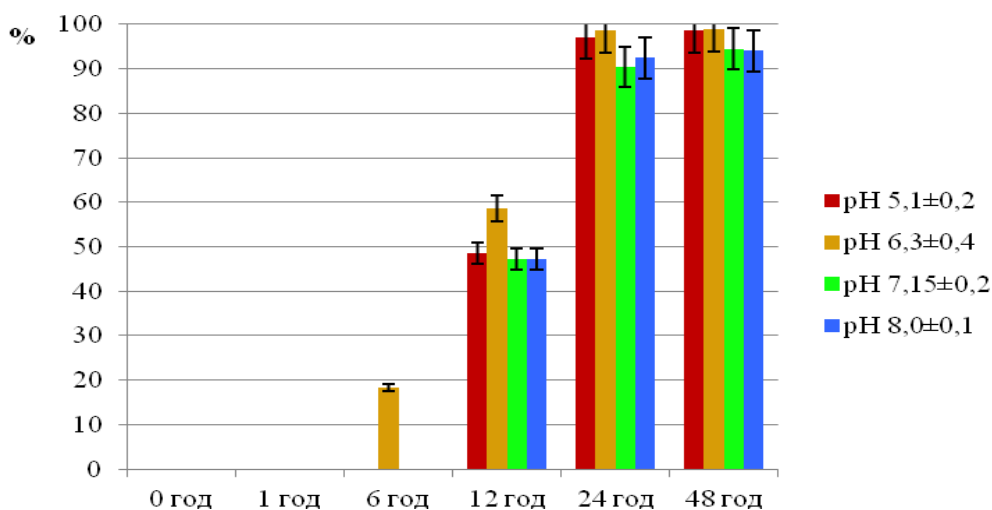


Рис. 5.2 Біомаса *P. aeruginosa* 2094 у присутності декаметоксину (1,0 МІК, % інгібування) при різних показниках рН

Примітка: на рис.5.2 контроль для кожного часового проміжку становить 100,0 %.

Наведені на рис. 5.1 та 5.2. дані свідчать, що субстанція декаметоксину порушує ріст та розмноження культури синьогнійної палички, ступінь вираженості впливу залежить від показника рН середовища.

Встановлено, що при рН $5,1 \pm 0,2$ активність декаметоксину спостерігається на 12 год експерименту, відсоток інгібіції складав 48,6 %. Через 24-48 год ріст та розмноження синьогнійної палички практично не реєструвався (показники оптичної щільності - за рахунок внесених мікроорганізмів та мікроорганізмів, які розмножувались в перші години інкубації).

При рН $6,3 \pm 0,4$ субстанція в концентрації 1,0 МІК порушує формування біомаси *P. aeruginosa* 2094 через 6 год спостережень, відсоток інгібіції складає 18,3 %. На 12 год експерименту ступінь інгібування збільшується до 58,5 %. Через 24-48 год спостереження пригнічення біомаси сягає майже 100 %.

При рН $7,15 \pm 0,2$ через 12 год експерименту в концентрації 1,0 МІК субстанція пригнічує розвиток культури синьогнійної палички, відсоток інгібіції складає 47,3 %. Впродовж наступних термінів спостереження активність декаметоксину в концентрації 1,0 МІК поступово зростає та складає: 24 год – 90,5 %, 48 год – 94,5 %.

При рН $8,0 \pm 0,1$ у концентрації 1,0 МІК інгібування росту та розмноження *P. aeruginosa* реєструється на 12 год дослідження, відсоток інгібіції складає 47,3 %. Зі зростанням часу інкубації до 24 год інгібуюча активність зростає до 92,5 %, через 48 год 94,0 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інгібуючий ефект декаметоксину виявляється вже через 6 год впливу на синьогнійну паличку та посилюється зі збільшенням часу інкубації. Через 6 год інкубації найбільш виразний ефект спостерігається при рН $6,3 \pm 0,4$ та $7,15 \pm 0,2$. Через 12 год при усіх значення рН спостерігається значне пригнічення життєдіяльності культури, яке посилюється зі збільшенням терміну експозиції. Через 48 год впливу декаметоксину відмічається значне пригнічення накопичення біомаси *P. aeruginosa*.

Вплив декаметоксину на накопичення біомаси *E. coli* 1512 наведено на рис. 5.3 – 5.4.

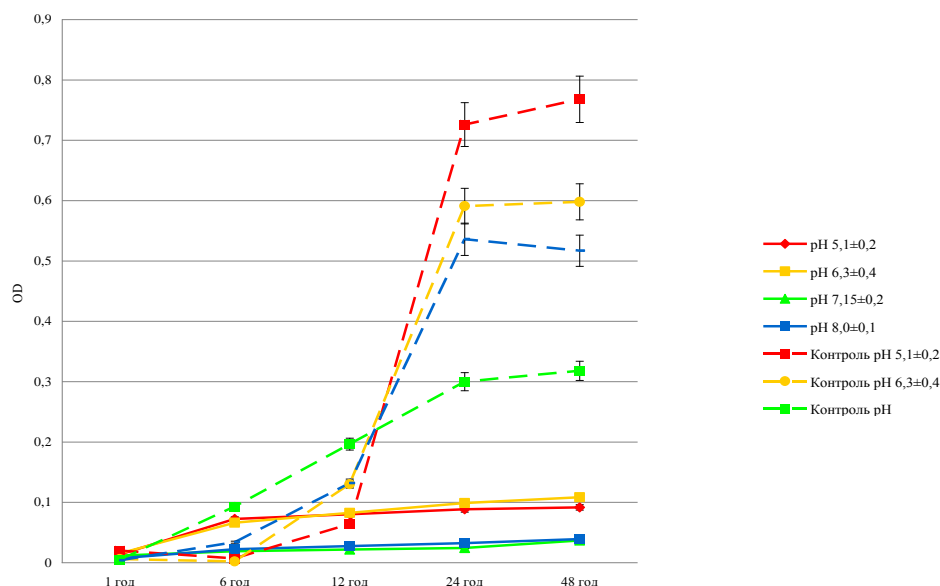


Рис. 5.3 Вплив декаметоксину на накопичення *E. coli* 1512 в концентрації 1,0 МІК в залежності від рН

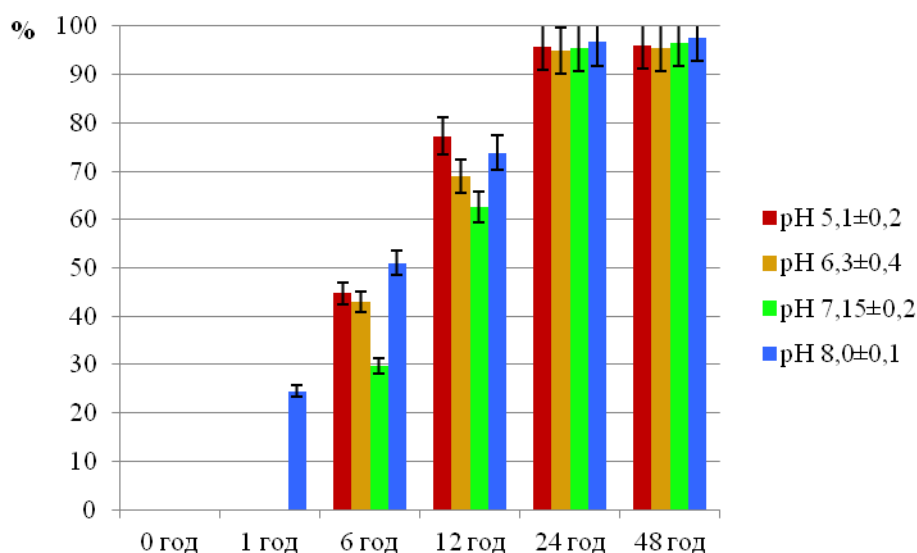


Рис. 5.4 Біомаса *E. coli* 1512 у присутності декаметоксину в концентрації 1,0 МІК (% інгібування) при різних показниках рН

Примітка: на рис.5.4 контроль для кожного часового проміжку становить 100,0 %.

Наведені на рис. 5.3-5.4 дані свідчать, що клітини культури *E. coli* 1512 виявляють чутливість до дії декаметоксину. Активність субстанції по відношенню до біомаси кишкової палички залежить від показника рН середовища.

При рН 5,1±0,2 активність декаметоксину спостерігається на 6 год експерименту, відсоток інгібіції складає 57,8 %. На 12 год дослідження зареєстровано зростання інгібіції до 77,3 %, через 24-48 год практично до 100 %.

При рН $6,3 \pm 0,4$ пригнічення життєдіяльності *E. coli* реєструється через 6 год, відсоток інгібіції сягає 81,4 %. На 12 год експерименту ступінь інгібування збільшується до 88,2 %, на 24 та 48 год – до 95,0 % та 95,5 % відповідно.

При рН $7,15 \pm 0,2$ декаметоксин пригнічує ріст та розмноження кишкової палички через 12 год експерименту, інгібіція становить 47,2 %. Впродовж 24-48 год спостереження активність декаметоксину в концентрації 1,0 МІК зростає і знаходиться в межах 94,0 % - 95,0 % відповідно.

Життєдіяльність кишкової палички при рН $8,0 \pm 0,1$ в концентрації 1,0 МІК інгібується за умови впливу декаметоксину вже через 1 год експерименту та складає 24,5 %. Через 6 год дослідження інгібування біомаси *E. coli* сягає 51,0 %. На 12 год дослідження відсоток інгібіції зростає до 71,9 %. Зі збільшенням часу інкубації культури до 24 год пригнічуючий ефект декаметоксину зростає та становить 92,7 %. Через 48 год при концентрації 1,0 МІК відсоток пригнічення складає 92,8 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інгібуючий ефект декаметоксину виявляється вже через 1 год впливу на кишкову паличку (при рН $8,0 \pm 0,1$) та посилюється зі збільшенням часу інкубації. Через 12 год найбільш значне пригнічення росту та розмноження *E. coli* спостерігається при рН $5,1 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,4$ та $8,0 \pm 0,1$. Через 48 год впливу декаметоксину відмічається значне пригнічення накопичення біомаси кишкової палички при усіх значеннях рН.

Отримані результати дослідження свідчать, що декаметоксин проявляє активність відносно *E. coli* при усіх значеннях рН, але інгібуючий ефект субстанції в лужному середовищі реєструється вже з 1 год взаємодії з кишковою паличкою та посилюється зі збільшенням терміну інкубації.

Дані щодо впливу декаметоксину на накопичення біомаси *S. paratyphi* В 252 наведено на рис. 5.5 – 5.6.

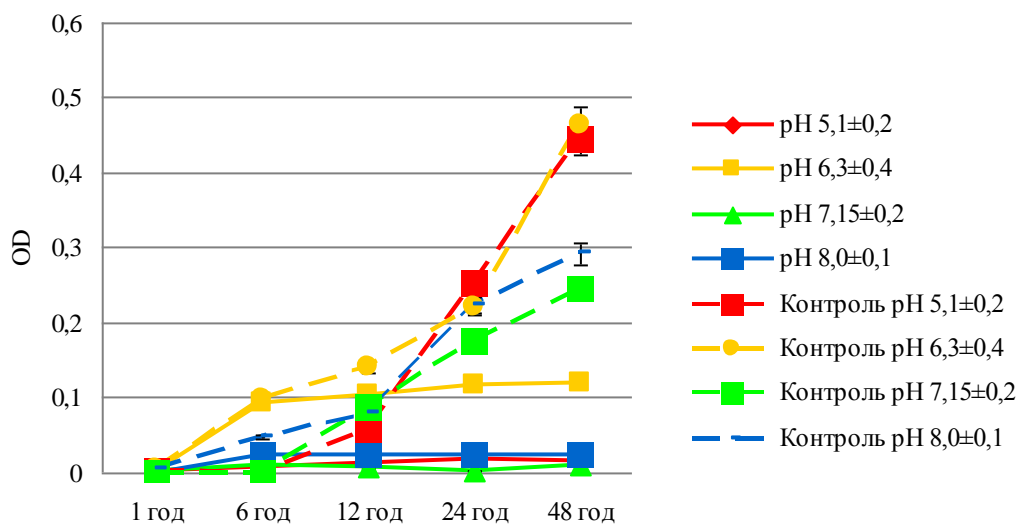


Рис. 5.5 Вплив декаметоксину на накопичення *S. paratyphi* В 252 в концентрації 1,0 МІК в залежності від рН

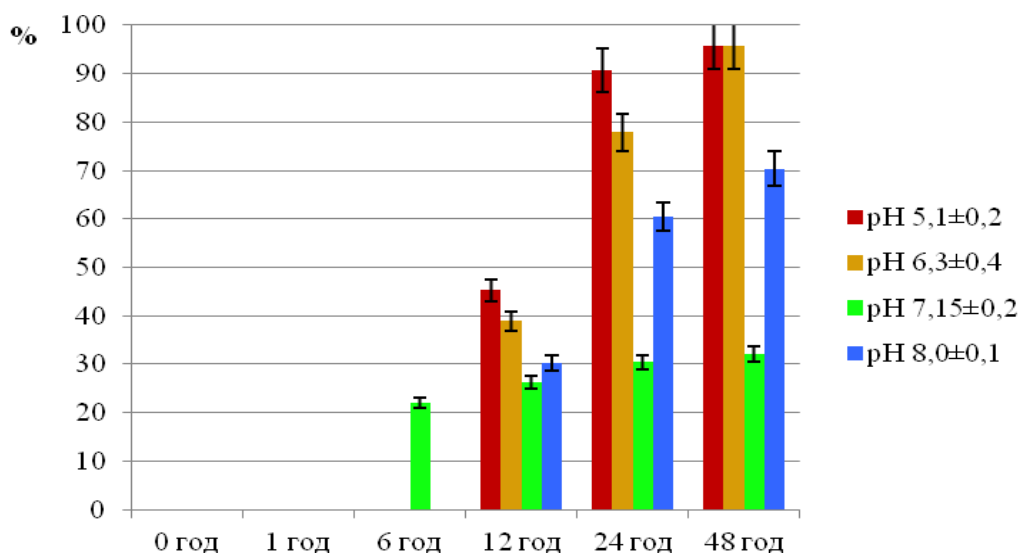


Рис. 5.6 Біомаса *S. paratyphi* В 252 у присутності декаметоксину в концентрації 1,0 МІК (% інгібування) при різних показниках рН

Примітка: на рис.5.6 контроль для кожного часового проміжку становить 100,0 %.

Отримані результати експериментів щодо впливу декаметоксину на накопичення біомаси *S. paratyphi* В 252 (рис. 5.5 та 5.6) показали, що інгібіція субстанції залежить від показника рН та часу експозиції.

При рН 5,1±0,2 активність декаметоксину спостерігається на 12 год експерименту в концентрації 1,0 МІК, відсоток інгібіції складає 45,3 %. На 24 год дослідження

zareestrowano zrostanня інгібіції, яка складає 90,7 %. Через 48 год пригнічення формування біомаси *S. paratyphi* В 252 становить 95,7 %.

При рН $6,3 \pm 0,4$ пригнічення формування біомаси *S. paratyphi* В 252 спостерігається через 12 год і складає близько 39 %. На 24 год експериментів ступінь вираженості ефекту зростає і становить 78,0 %, через 48 год - 96,0 %.

При рН $7,15 \pm 0,2$ дія декаметоксину в концентрації 1,0 МІК спостерігається вже через 6 годин інкубації з *S. paratyphi*, субстанція порушує ріст та розмноження 22,0 % мікроорганізмів. Через 12 год інгібіція *S. paratyphi* декаметоксином сягає 26,2 %, через 24 та 48 год активність декаметоксину в концентрації 1,0 МІК зростає до 30,4 % та 32,1 %, відповідно.

При рН $8,0 \pm 0,1$ через 12 год експерименту декаметоксин в концентрації 1,0 МІК пригнічував ріст та розмноження близько 30,2 % тест-мікроорганізмів. Через 24 год дослідження інгібування росту та розмноження *S. paratyphi* В 252 сягає 60,5 %. Зі зростанням часу інкубації до 48 год інгібуюча активність зростає та становить 70,0 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інгібуючий ефект декаметоксину виявляється через 6 год впливу на біомасу *S. paratyphi* В 252 та посилюється зі збільшенням часу інкубації. Через 6 год інкубації найбільш виразний ефект спостерігається при рН $7,15 \pm 0,2$. Через 12, 24 та 48 год найбільш значне пригнічення росту та розмноження *S. paratyphi* В 252 спостерігається при рН $5,1 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,4$ та $8,0 \pm 0,1$.

Отримані результати дослідження свідчать про виразний ефект декаметоксину в кислому, слабко-кислому та лужному середовищах, який реєструється через 12 год інкубації з клітинами *S. paratyphi* В 252 та посилюється зі збільшенням терміну експозиції.

Результати дослідження впливу декаметоксину на накопичення біомаси *S. aureus* 042012 наведено на рис. 5.7 – 5.8.

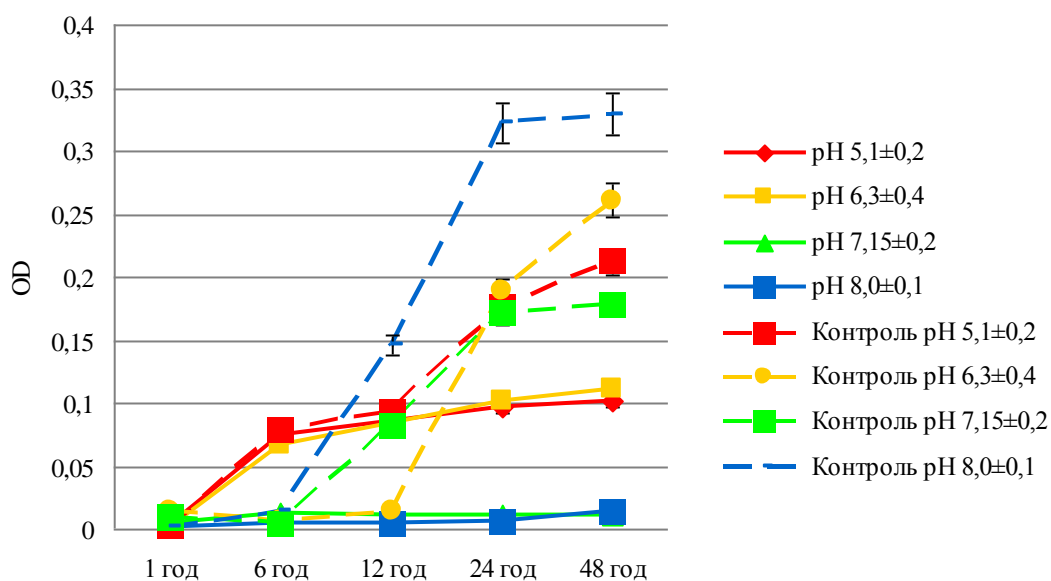


Рис. 5.7 Вплив декаметоксину на накопичення *S. aureus* 042012 в концентрації 1,0 МІК в залежності від рН

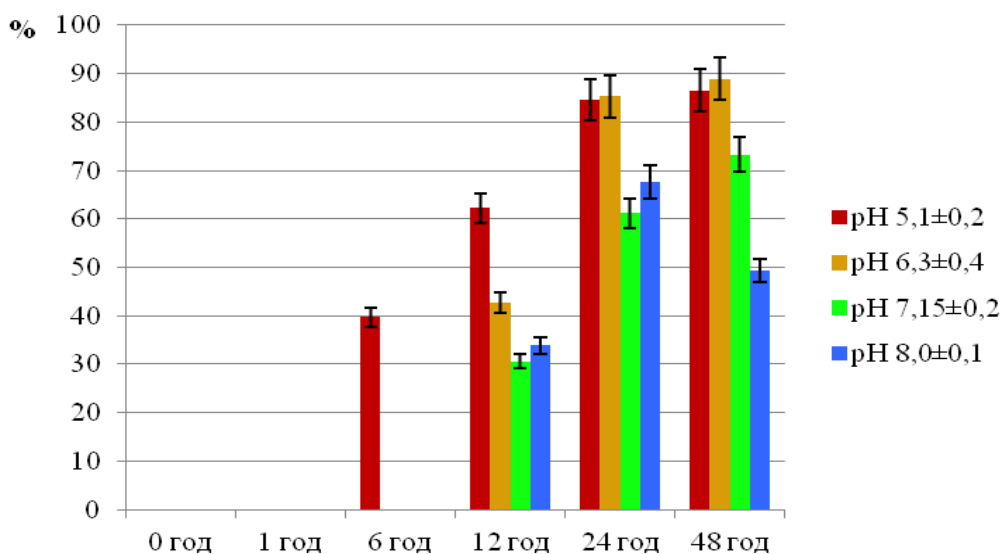


Рис. 5.8 Біомаса *S. aureus* 042012 у присутності декаметоксину в концентрації 1,0 МІК (% інгібування) при різних показниках рН

Примітка: на рис.5.8 контроль для кожного часового проміжку становить 100,0 %.

Дані наведені на рис. 5.7 та 5.8 свідчать, що декаметоксин порушує процес накопичення біомаси *S. aureus* 042012 за умови різних значень рН. Ступінь впливу субстанції на бактерій залежить від показника рН інкубаційного середовища.

При рН 5,1±0,2 активність декаметоксину виявлялась з 6 год експерименту (в концентрації 1,0 МІК), відсоток інгібіції склав 39,7 %. На 12 год дослідження

zareestrowano zrostanня ефекту до 62,2 %. Через 24 та 48 год декаметоксин в дослідженій концентрації пригнічував формування біомаси *S. aureus* 042012 на 85 % та 87,0 %, відповідно.

Дослідженнями встановлено, що при рН $6,3 \pm 0,4$ декаметоксин в концентрації 1,0 МІК пригнічував ріст та розмноження золотистого стафілококу через 12 год взаємодії, інгібування складає 42,6 %. Через 24 та 48 год ступінь інгібування збільшується до 85,3 % та 89,0 %, відповідно.

При рН $7,15 \pm 0,2$, як і при рН $6,3 \pm 0,4$, активність декаметоксину в концентрації 1,0 МІК спостерігається через 12 год експерименту та становить близько 31 %. Через 24 год впливу на *S. aureus* інгібуюча активність декаметоксину зростає до 61,2 %, через 48 год до 73,3 %.

При рН $8,0 \pm 0,1$ інгібуючий ефект декаметоксину спостерігається також через 12 год експерименту та складає 23,8 %. Через 24 год дослідження у концентрації 1,0 МІК інгібування росту та розмноження *S. aureus* 042012 сягає 47,7 %. Зі зростанням часу інкубації до 48 год інгібуюча активність зберігається майже на одному рівні та становить 49,3 %.

Таким чином, проведені дослідження показали, що інгібуючі властивості відносно *S. aureus* декаметоксин виявляє вже через 6 год контакту, найбільш виразний ефект спостерігається при рН $5,1 \pm 0,2$. Через 12, 24 та 48 год при усіх значеннях рН реєструється значне пригнічення життєдіяльності культури, але найбільш виразне – при рН $5,1 \pm 0,2$ та $6,3 \pm 0,4$.

При дослідженні інгібуючої активності декаметоксину в бактерицидній концентрації (10,0 МІК) встановлено, що специфічна дія субстанції була значною, реєструвалась з перших годин взаємодії з тест-бактеріями. Встановлено, що на ступінь вираженості антимікробного ефекту декаметоксину (при 10,0 МІК) рН поживного середовища не впливає.

Результати дослідження впливу декаметоксину на накопичення біомаси *C. albicans* 1486 наведено на рис. 5.9 – 5.10.

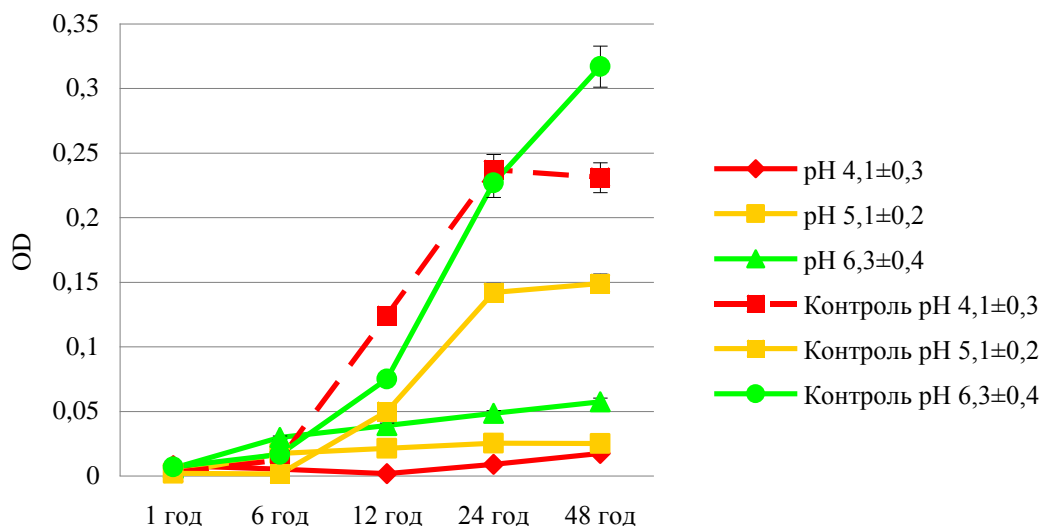


Рис. 5.9 Вплив декаметоксину на накопичення *C. albicans* 1486 в концентрації 1,0 МІК в залежності від рН

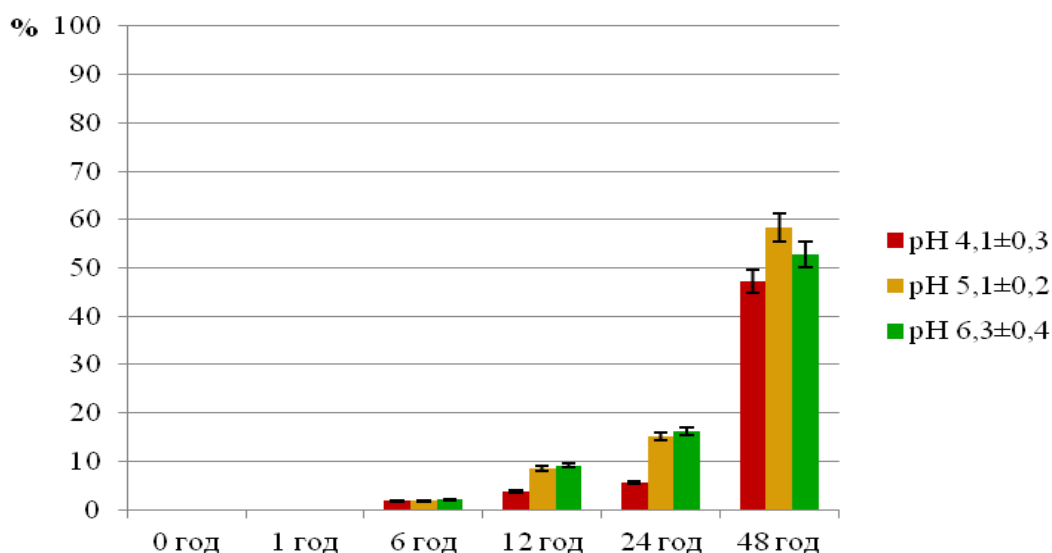


Рис. 5.10 Біомаса *C. albicans* 1486 у присутності декаметоксину в концентрації 1,0 МІК (% інгібування) при різних показниках рН

Примітка: на рис.5.10 контроль для кожного часового проміжку становить 100,0 %.

Наведені на рис. 5.9 та 5.10 дані свідчать, що субстанція декаметоксину проявляє антифунгальну дію на клітини культури *C. albicans* 1486. Ступінь впливу декаметоксину на біомасу дріжджоподібних грибів залежить від часу експозиції та показника рН середовища.

Встановлено, що при усіх досліджених значеннях рН пригнічення приросту біомаси під впливом декаметоксину спостерігається вже через 6 год інкубації, а через 48 год ступінь інгібування складає близько 50 % у порівнянні з контролем.

Накопичення біомаси *C. albicans* 1486 під впливом декаметоксину у концентрації 10,0 МІК не відбувається при усіх досліджених значеннях рН.

Висновки:

1. Експериментально встановлено, що декаметоксин в концентрації 1,0 МІК виявляє виразну інгібуючу активність на приріст біомаси *P. aeruginosa* 2094 при усіх досліджених значеннях рН.
2. Субстанція декаметоксину пригнічує приріст біомасу *E. coli* 1512 в концентрації 1,0 МІК у лужному інкубаційному середовищі (рН $8,0 \pm 0,1$), починаючи з 1 години.
3. Отримані результати експериментів щодо впливу декаметоксину (у концентрації 1,0 МІК) на накопичення біомаси *S. paratyphi* В 252 показали, що найбільша активність субстанції проявляється через 12 год експерименту при рН $5,1 \pm 0,2$; $6,3 \pm 0,4$ та $8,0 \pm 0,1$
4. Результати проведених експериментів свідчать, що декаметоксин в концентрації 1,0 МІК через 6 годин впливу найбільш виразно впливає на розвиток біомаси *S. aureus* 042012 при рН $5,1 \pm 0,2$.
5. Експериментально встановлено, що активність субстанції декаметоксину відносно *C. albicans* 1486 не залежить від рН середовища.
6. Накопичення біомаси бактерій та грибів під впливом декаметоксину у концентрації 10,0 МІК не реєструється при усіх досліджених значеннях рН.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що субстанції декаметоксину притаманна виразні протимікробні властивості по відношенню до *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. paratyphi* та *C. albicans*. Ступінь вираженості інгібуючого ефекту субстанції залежить від виду мікроорганізму та показника рН. Антибактеріальна активність декаметоксину щодо тест-штамів бактерій та грибів посилювалась у лужному середовищі.
2. Декаметоксин в усіх досліджених концентраціях (10,0 мкг, 25,0 мкг, 50,0 мкг 100,0 мкг) проявляє виразні антимікробні властивості. Діаметри зон затримки росту тест-мікроорганізмів змінюються в залежності від виду мікроорганізма та показника рН. Найбільша активність субстанції по відношенню до *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* спостерігається при рН $8,0 \pm 0,1$, відносно *C. albicans* - при $7,15 \pm 0,2$, по відношенню до *S. paratyphi* при значеннях рН $8,0 \pm 0,1$ та $5,1 \pm 0,2$.
3. Субстанція декаметоксину дозозалежно порушує плівкоутворення мікроорганізмів. За ступенем інгібуючого впливу по відношенню до біоплівок *P. aeruginosa* та *E. coli* активність досліджуваної субстанції змінювалася в залежності від показника рН. Найбільш виразна інгібуюча дія декаметоксину реєструється при показнику рН $8,0 \pm 0,1$ в концентрації 10,0 МІК.
4. Встановлено, що формування біомаси мікроорганізмів при дії декаметоксину залежить від концентрації сполуки, часу експозиції та рН середовища.

Пригнічення приросту біомаси *E. coli* спостерігається вже через 1 год при значеннях рН $8,0 \pm 0,1$ та посилюється зі збільшенням терміну інкубації.

Виразна інгібуюча дія відносно *S. paratyphi* спостерігається через 24 та 48 год у кислому та лужному середовищі.

Інгібіція росту та розмноження *P. aeruginosa* спостерігається починаючи з 6 год дії декаметоксину при рН $6,3 \pm 0,4$ та посилюється зі збільшенням терміну інкубації.

S. aureus виявляє чутливість до дії декаметоксину в перші години взаємодії (через 6 год) при рН $5,1 \pm 0,2$. Через 24 та 48 год найбільш виразне пригнічення приросту біомаси золотистого стафілококу реєструється при рН $5,1 \pm 0,2$ та рН $6,3 \pm 0,4$.

Встановлено, що значення рН практично не впливає на чутливість грибів *C. albicans* до дії декаметоксину.

На приріст біомаси бактерій та грибів не впливає рН поживного середовища за умови дії бактерицидної/фунгіцидної концентрації (10,0 МІК) декаметоксину. Приріст біомаси мікроорганізмів не реєструвався з перших годин спостереження.

ДОДАТОК А

Результати дослідження чутливості тест-штамів бактерій та грибів до впливу декаметоксину за умови різних значень рН інкубаційного середовища наведено на рис. 1 - 5.

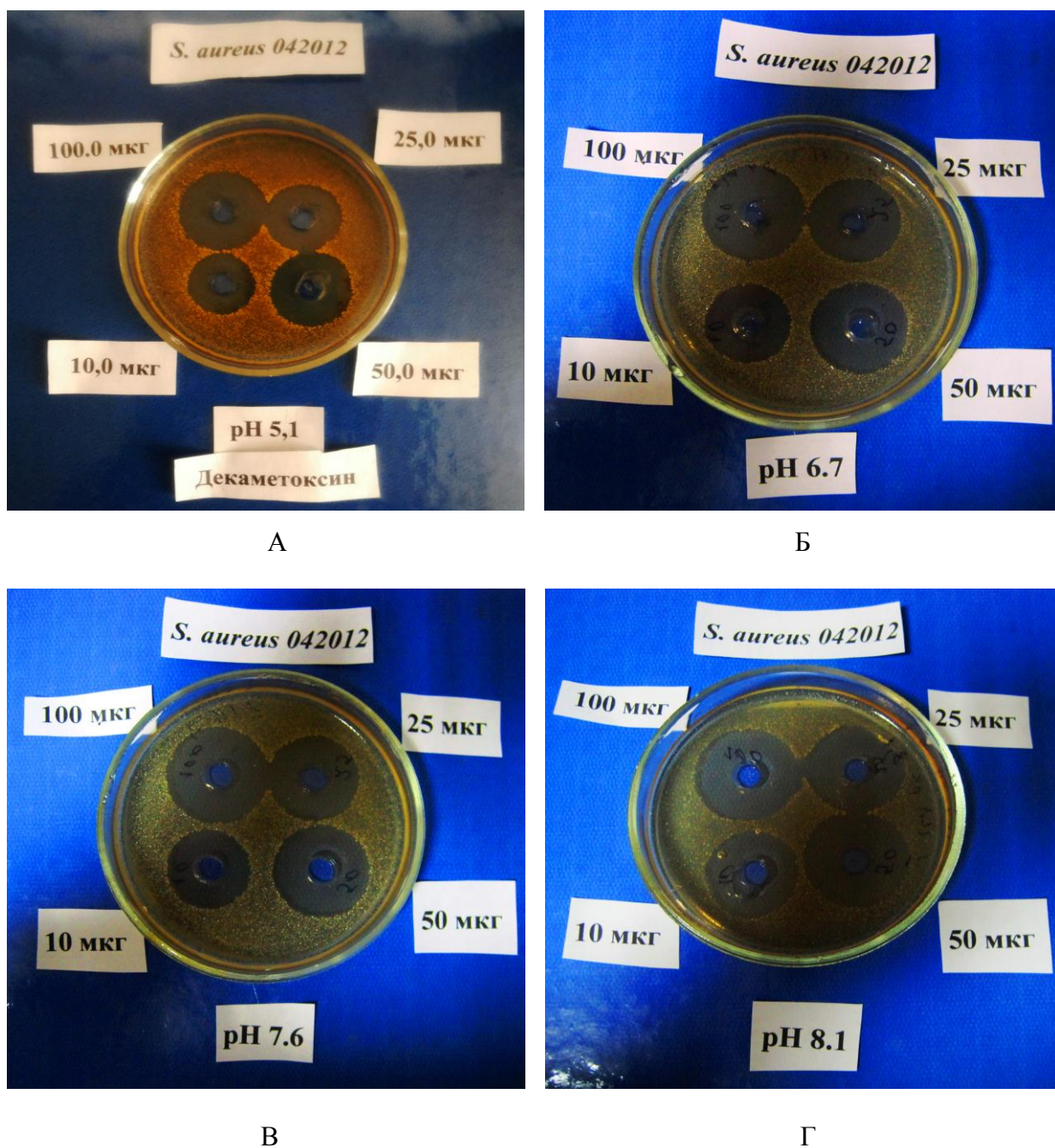
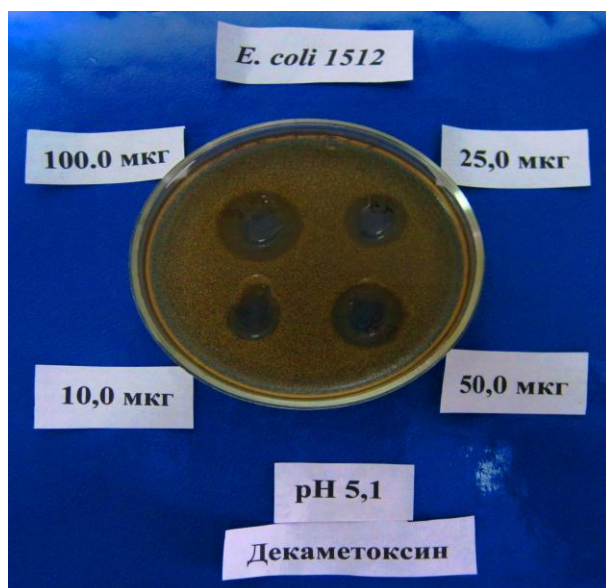
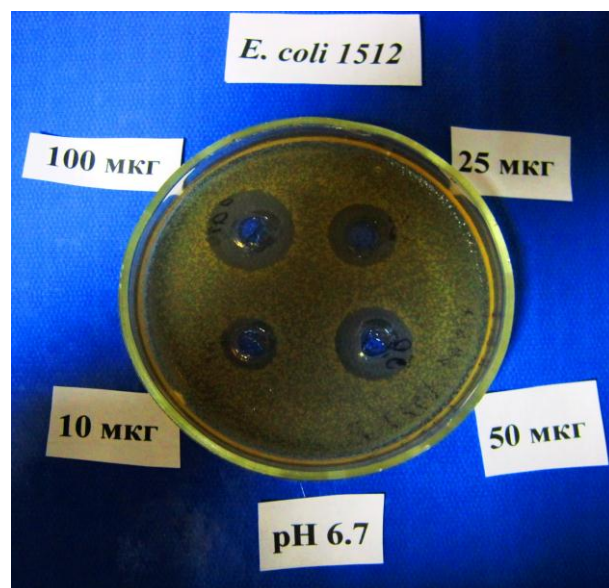


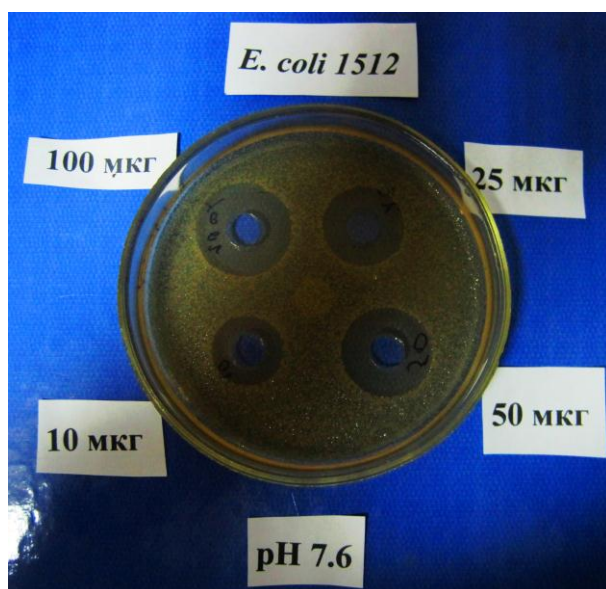
Рис 1 Чутливість *S. aureus* 042012 до дії декаметоксину (діаметри зон затримки росту через 24 год) при різних значеннях рН у концентраціях: 10,0 мкг, 25,0 мкг 50,0 мкг та 100,0 мкг. (А – рН 5,3; Б – рН 6,7; В – рН 7,6; Г – рН 8,1).



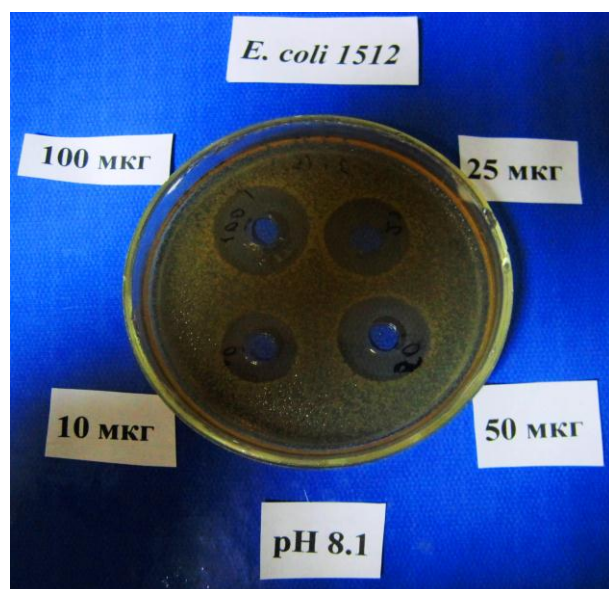
А



Б

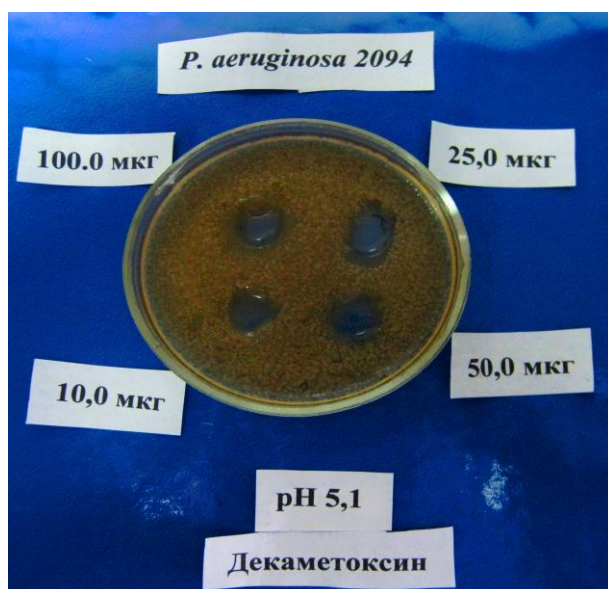


В

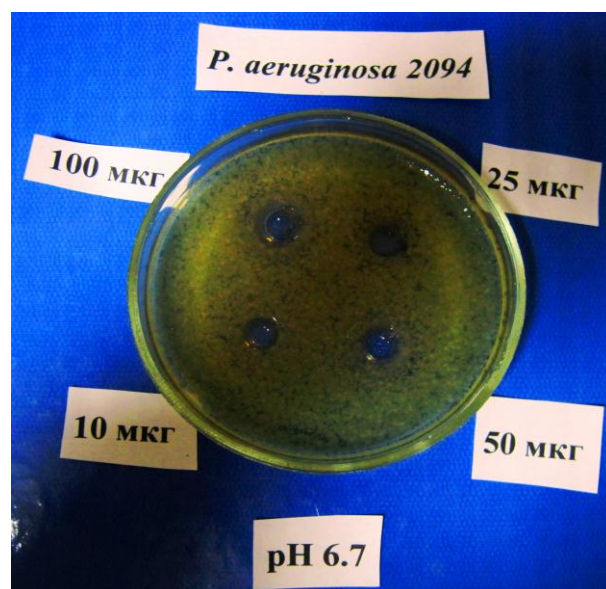


Г

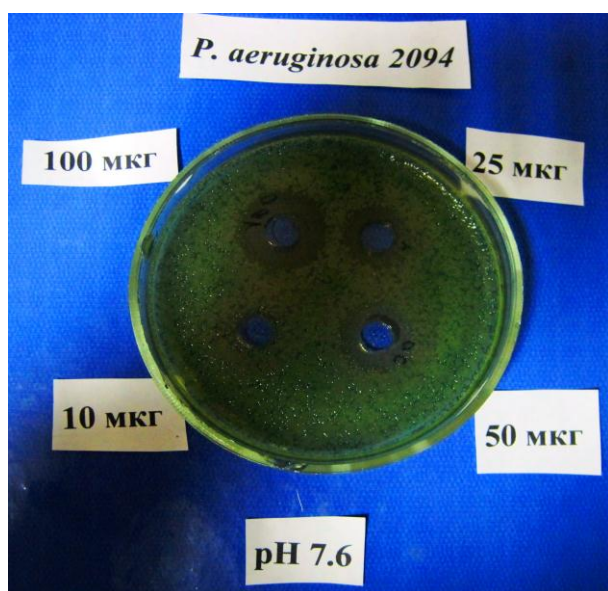
Рис 2 Чутливість *E. coli* 1512 до дії декаметоксину (діаметри зон затримки росту через 24 год) при різних значеннях рН у концентраціях: 10,0 мкг, 25,0 мкг 50,0 мкг та 100,0 мкг. (А – рН 5,1; Б – рН 6,7; В – рН 7,6; Г – рН 8,1).



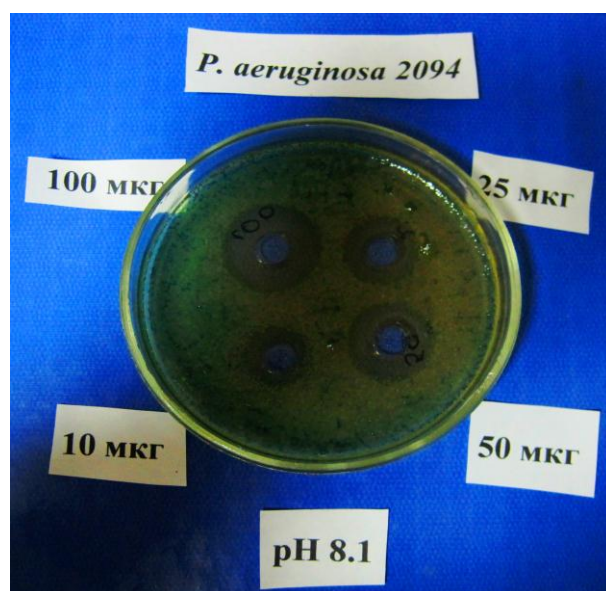
А



Б

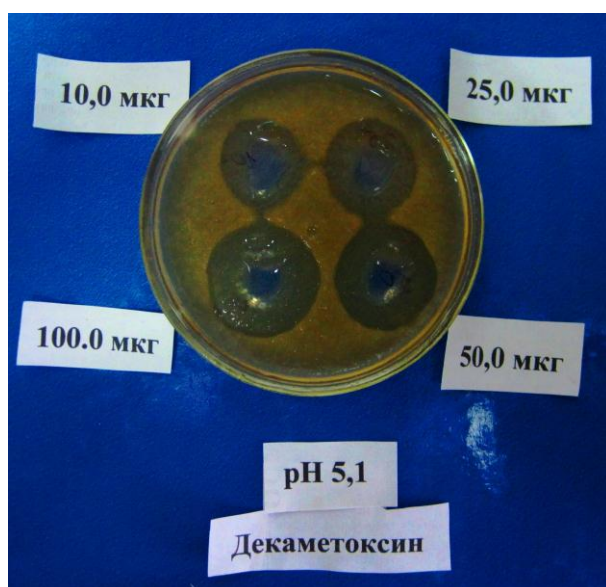


В

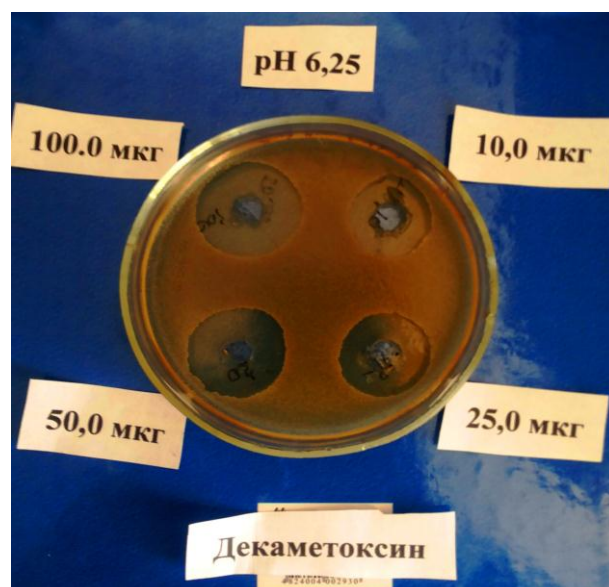


Г

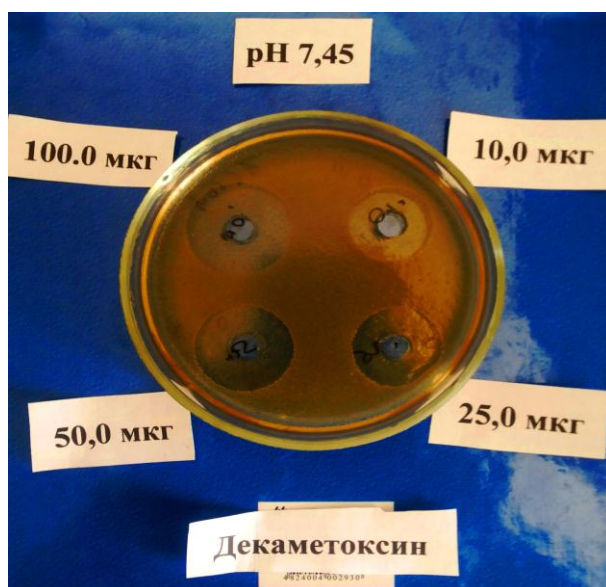
Рис 3 Чутливість *P. aeruginosa* 2094 до дії декаметоксину (діаметри зон затримки росту через 24 год) при різних значеннях рН у концентраціях: 10,0 мкг, 25,0 мкг 50,0 мкг та 100,0 мкг. (А – рН 5,1; Б – рН 6,7; В – рН 7,6; Г – рН 8,1).



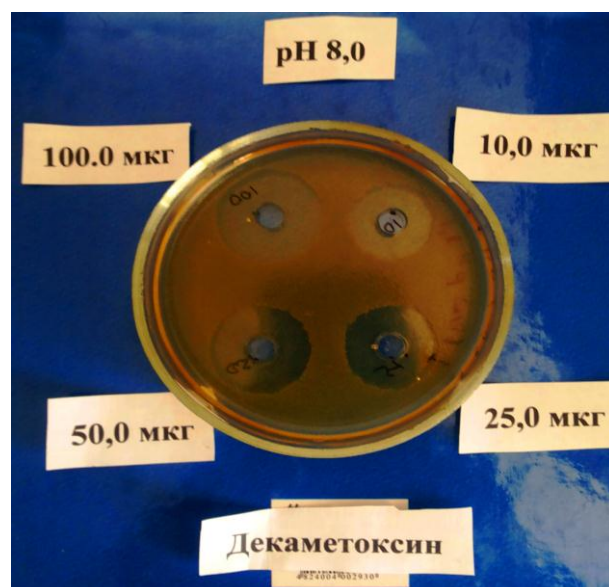
А



Б

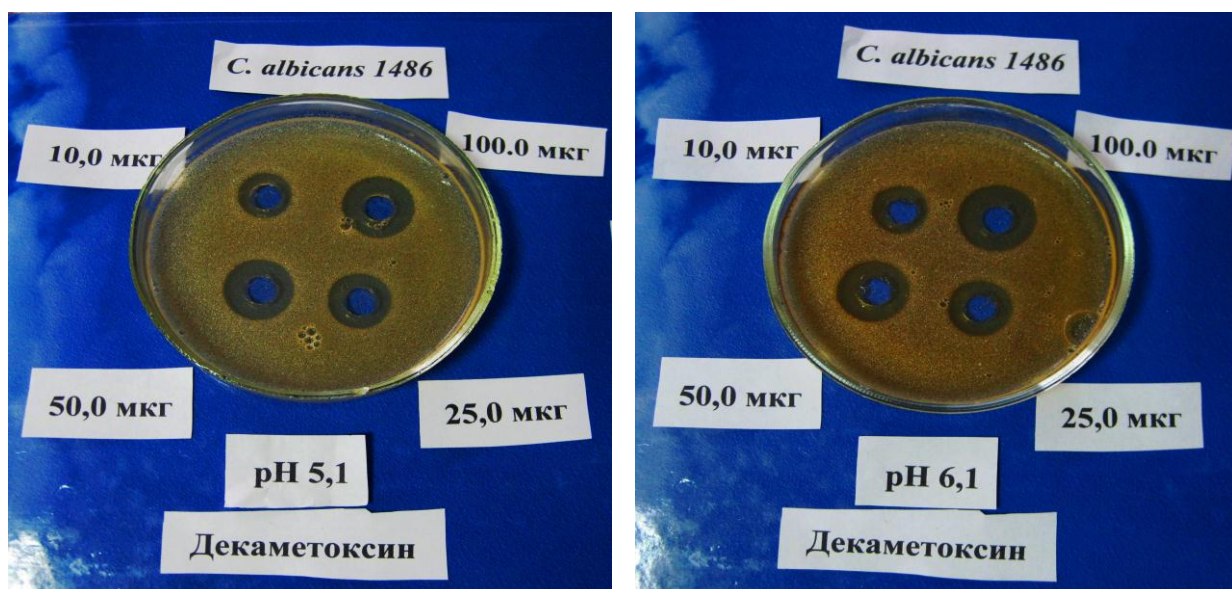


В



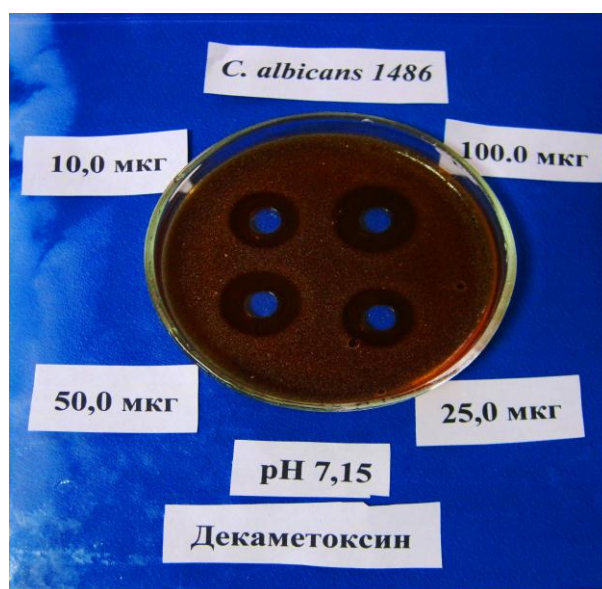
Г

Рис 4 Чутливість *Salmonella paratyphi* до дії декаметоксину (діаметри зон затримки росту через 24 год) при різних значеннях рН у концентраціях: 10,0 мкг, 25,0 мкг 50,0 мкг та 100,0 мкг. (А – рН 5,1; Б – рН 6,25; В – рН 7,45; Г – рН 8,0).



А

Б



В

Рис 5 Чутливість *Candida albicans* 1486 до дії декаметоксину (діаметри зон затримки росту через 24 год) при різних значеннях рН у концентраціях: 10,0 мкг, 25,0 мкг 50,0 мкг та 100,0 мкг. (А – рН 5,1; Б – рН 6,1; В – рН 7,15).