

УДК 615.454.1:615.32:615.281.9:616-001.4

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.29>В. В. Ковальов¹, Н. В. Бородіна¹, В. М. Ковальов¹, В. М. Ковальов²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчення антимікробної активності мазей з ліпофільним екстрактом пагонів *Salix viminalis* L.

Зростання кількості гнійно-запальних захворювань і післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршення загальних результатів лікування гнійних хірургічних інфекцій, в тому числі завдяки формуванню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів зумовлюють пошук ефективних антимікробних речовин. Такими речовинами можуть виступати рослинні екстракти.

Метою проведеної роботи є розширення асортименту вітчизняних мазей, що містять у якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) субстанції рослинного походження. Для реалізації поставленої мети колективом авторів було вивчено можливість розробки мазі на гідрофільній основі з використанням у якості АФІ ліпофільного екстракту пагонів *Salix viminalis* L. та аналіз її антимікробних властивостей.

Матеріали та методи. У якості об'єкту досліджень використано зразки м'яких лікарських форм, що містять ліпофільний екстракт з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.) в концентрації від 1 % до 10 % на гідрофільній мазевій основі, яка містить твін-80, розчин пропіленгліколю (ПГ) та сплав поліетиленоксидів (ПЕО) 400 та 1500. Методом контролю ефективності зразків обрано метод дифузії в агар з визначенням зони затримки росту мікроорганізмів. Використані штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результати та їх обговорення. Проведеними дослідженнями доведено наявність антимікробної активності досліджуваних зразків мазей на комплексній гідрофільній основі. Встановлено повільне зростання антимікробної активності мазей з підвищенням концентрації екстракту верби прутоподібної. Отримані результати будуть використані у якості бази для проведення подальших біофармацевтичних досліджень і подальшої реалізації поставленої мети.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено оптимальну концентрацію екстракту верби прутоподібної у складі мазі на гідрофільній основі. Запропонована мазь проявляє виражену антимікробну активність по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans* і може бути використана для лікування інфекційно ускладнених ран.

Ключові слова: мазь; екстракт; *Salix viminalis* L.; антимікробна активність; гнійна рана

V. V. Kovalev¹, N. V. Borodina¹, V. M. Kovalev¹, V. M. Kovalev²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Ukraine

The study of the antimicrobial activity of ointments with the lipophilic extract from *Salix viminalis* L. Shoots

The increase in the number of purulent-inflammatory diseases and postoperative purulent complications, as well as deterioration of the results of treating purulent surgical infections, including the formation of antibiotic-resistant strains of microorganisms, leads to the search for effective antimicrobial substances. Plant extracts can be used for these purposes.

Aim. To expand the range of domestic ointments containing substances of natural origin as active pharmaceutical ingredients (API).

To achieve the aim the team of authors has studied the possibility of developing an ointment on a hydrophilic base using the lipophilic extract from *Salix viminalis* shoots as API and the analysis of its antimicrobial properties.

Materials and methods. As the study object the samples of semisolid medicinal forms containing the lipophilic extract from *Salix viminalis* shoots in the concentration from 1 % to 10 % on a hydrophilic ointment base with Tween-80, propylene glycol (PG) solution and an alloy of polyethylene oxides (PEO) 400 and 1500 were used. As the method of the samples efficiency control the method of diffusion into agar with the growth inhibition zone determination was chosen. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 and *Candida albicans* ATCC 885-653 strains were used.

Results and discussion. The studies conducted have proven the presence of the antimicrobial activity in the samples of ointments on a complex hydrophilic base. A gradual increase in the antimicrobial activity of ointments has been found with an increase in the concentration of the extract from *Salix viminalis* shoots. The results obtained can be used as the base for further biopharmaceutical research and the aim implementation.

Conclusions. As a result of the studies conducted the optimal concentration of the *Salix viminalis* extract in the ointment composition on the hydrophilic base has been determined. The composition developed exhibits a pronounced antimicrobial activity against strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* and *Candida albicans*. The ointment can be used to treat infectious complications of wounds.

Key words: ointment; extract; *Salix viminalis* L.; antimicrobial activity; purulent wound

В. В. Ковалев¹, Н. В. Бородинна¹, В. Н. Ковалев¹, В. Н. Ковалев²

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучение антимикробной активности мазей с липофильным экстрактом побегов *Salix viminalis* L.

Возрастание количества гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных гнойных осложнений, а также ухудшение общих результатов лечения гнойных хирургических инфекций, в том числе из-за формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов обуславливают поиск эффективных антимикробных веществ. Такими веществами могут выступать растительные экстракты.

Целью проведенной работы является расширение ассортимента отечественных мазей, содержащих в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) субстанции растительного происхождения. Для реализации поставленной цели коллективом авторов была изучена возможность разработки мази на гидрофильной основе с использованием в качестве АФИ липофильного экстракта побегов ивы прутовидной и анализ ее антимикробных свойств.

Материалы и методы. В качестве объекта исследований использованы образцы мягких лекарственных форм, содержащих липофильный экстракт побегов ивы прутовидной (*Salix viminalis* L.) в концентрации от 1 % до 10 % на гидрофильной мазевой основе, содержащей твин-80, раствор пропиленгликоля (ПГ) и сплав полиэтиленоксидов (ПЕО) 400 и 1500. Методом контроля эффективности образцов выбран метод диффузии в агар с определением зоны задержки роста микроорганизмов. Использованы штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 и *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результаты и их обсуждение. Проведенными исследованиями доказано наличие антимикробной активности исследуемых образцов мазей на комплексной гидрофильной основе. Установлено постепенное возрастание антимикробной активности мазей при повышении концентрации экстракта ивы прутовидной. Полученные результаты будут использованы в качестве базы для проведения дальнейших биофармацевтических исследований и последующей реализации поставленной цели.

Выводы. В результате проведенных исследований установлено оптимальную концентрацию экстракта ивы прутовидной в составе мази на гидрофильной основе. Разработанный состав проявляет выраженную антимикробную активность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* и *Candida albicans*. Предложенная мазь может быть использована для лечения инфекционных осложнений ран.

Ключевые слова: мазь; экстракт; *Salix viminalis* L.; антимикробная активность; гнойная рана

Вступ. Впродовж останніх десятиліть традиційні методи лікування гнійних ран піддалися істотному перегляду. Необхідність цього кроку була обумовлена, в першу чергу, зростанням кількості гнійно-запальних захворювань і післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршенням загальних результатів лікування при гнійних хірургічних інфекціях завдяки формуванню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Хірургічне лікування і медикаментозну терапію гнійної рани можна розглядати тільки як доповнюючі один одного компоненти її комплексного лікування [1-4]. У комплексному лікуванні гнійних ран на теперішній час застосовується величезна кількість способів: активне хірургічне лікування гнійних ран, добре зарекомендувала себе методика лікування гнійних ран ультразвуком низької і середньої частоти, а також лікування гнійних ран в антибактеріальному середовищі. Але найбільшого поширення в практичній хірургії набула методика лікування гнійних ран «під пов'язкою» з використанням місцевих хімотерапевтичних засобів, яка на сьогодні залишається основною в клінічній практиці, оскільки вона зручна практично і вигідна економічно [3].

Під місцевим медикаментозним лікуванням варто розуміти використання лікарських препаратів, що наносяться на ранову поверхню, зокрема, найзручнішою формою застосування є мазі. Більшість використовуваних на сьогодні м'яких лікарських форм має однакову дію, а для лікування в першій

фазі ранового процесу потрібна дія як мінімум в трьох напрямках: посилення відтоку ексудату з рани, некролітична дія та пригнічення мікрофлори [1, 3].

На теперішній час на тлі переоцінки місця антибіотиків з урахуванням формування мікробними клітинами антибіотикорезистентності, що призводить до значного зниження їх активності, зростає інтерес до антисептиків. Останні представляють собою хімічні речовини (незалежно від джерела отримання та складу), які чинять антимікробну дію, використовуються для нанесення на пошкоджену та неушкоджену шкіру, слизові оболонки, порожнини, рани з метою лікування чи попередження розвитку місцевих інфекційних уражень, сепсису [5, 6].

Перспективним слід вважати розробку комплексних препаратів, що поєднують у складі АФІ та компонент, що запобігає мікробу-мішені формувати відповідну або множинну антибіотикорезистентність. При цьому слід враховувати, що поряд із встановленням нових механізмів антибіотикорезистентності найбільш поширеним залишається R-плазмідне набуття та передача мікробами-донорами множинної лікарської стійкості. Сучасна номенклатура антимікробних препаратів налічує лише поодинокі представників, які у виявах притаманних фармакологічних властивостей паритетно поєднують антимікробну та елімінаційно-пригнічувальну активність по відношенню до R-плазмід множинної лікарської стійкості. Такими речовинами можуть виступати екстракти,

що проявляють антимікробну дію по відношенню до резистентних штамів [5-1].

Останнім часом йде активний пошук антимікробних речовин рослинного походження, які можуть бути використані з зазначеною метою [11-13]. Нашу увагу привернув ліпофільний екстракт з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.), отриманий на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. В. М. Ковальова, хімічний склад якого представлений широким спектром біологічно активних речовин. Основними діючими речовинами ліпофільного екстракту *Salix viminalis* є хлорофіли, каротиноїди, леткі сполуки, сума ненасичених жирних кислот, фенольні речовини та інші біологічно активні речовини, що зумовлюють високу антимікробну, протизапальну, анальгетичну, репаративну активність сировини і субстанцій, отриманих на її основі [14-16].

Метою нашої роботи стала розробка мазі з ліпофільним екстрактом пагонів верби прутоподібної на гідрофільній мазевій основі та вивчення її антимікробних властивостей.

Матеріали та методи. Ліпофільні екстракти отримували з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.). Для цього використовували сировину, заготовлену у 2018 році в Харківській області у період завершення повного розвитку асиміляційної системи (червень-липень). Пагони збирали з щонайменше десяти різних дерев і формували об'єднаний зразок. Зразки сировини сушили при кімнатній температурі впродовж 10 днів, а висушений рослинний матеріал зберігали в добре закритих мішках на полицях при кімнатній температурі. Для виділення суми ліпофільних речовин брали по 20,0 г подрібненої сировини та вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отримані ліпофільні екстракти концентрували до повного видалення екстрагенту і використовували для подальшого дослідження. Використовували екстрактор Сокслета (артикул 8730/500 ml) з боросилікатного термостійкого скла SIMAX, колбу з круглим дном об'ємом 1000 мл виробництва Чехії, колбонагрівач одномісний LOIP LH-110 (ЛАБ-КН-1000) виробництва Росії.

Концентрації екстракту від 1 % до 10 % були обрані на підставі аналізу літературних даних і є найбільш розповсюдженими, склад мазевої основи був обраний на основі досліджень, проведених раніше [11-13]. Мікробіологічні дослідження проводили в лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМНУ» під керівництвом старшого наукового співробітника Т. П. Осолдченко.

Показником дифузії речовини, що проявляє антимікробну дію, з досліджуваної основи був розмір зони затримки зростання тест-штамів, яка утворюється в агаровому середовищі на чашці Петрі. Для дослідження зразків мазей були використані еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до різних таксономічних груп: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,

Bacillus subtilis ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію зразків мазей досліджено на референтному штамі *Candida albicans* ATCC 885-653. Зазначений набір тест-штамів є загальноприйнятим при первинному визначенні антимікробної дії. Усі тест-культури було одержано з музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМН України». Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями [17-19].

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі – 540 нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4 °C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів проводили у відповідності до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона («HimediaLaboratorlesPvt. LtdIndia»). Середовище готували відповідно до інструкції виробника. Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро-декстрозний агар. Визначення чутливості дослідних речовин проводили на двох шарах поживного середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижчий шар складався з агар-агару (10 мл). На нього встановлювали 3-6 металеві стерильні циліндри діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од. за шкалою McFarland), який складався з поживного середовища (агаровий гель) з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після застигання стерильним пінцетом виймають колодязі і в лунки вносять дослідний зразок мазі (0,3 мл). Оцінку антибактеріальної активності дослідних зразків проводили за діаметром зон затримки росту:

- 10 мм – мікроорганізм не чутливий до дослідної речовини;
- 10-15 мм – мікроорганізм слабочутливий до дослідної речовини;
- 15-25 мм – мікроорганізм чутливий до дослідної речовини;
- 25 мм та вище - мікроорганізм високочутливий до дослідної речовини.

Для встановлення антимікробної активності нами були виготовлені дослідні зразки мазей з ліпофільним екстрактом пагонів верби прутоподібної. Склади досліджуваних зразків мазей наведені у табл. 1.

Результати та їх обговорення. Результати вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків мазі (методом дифузії в агар) наведені в табл. 2.

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків, г

Склад	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Ліпофільний екстракт пагонів верби прутоподібної	0,1	0,25	0,5	1,0
Твін-80	0,1	0,25	0,5	1,0
ПГ	0,5	0,5	0,5	0,5
Вода очищена	0,5	0,5	0,5	0,5
ПЕО 400/ПЕО 1500 (6:4)	До 10,0	До 10,0	До 10,0	До 10,0

Таблиця 2

Зони затримки росту мікроорганізмів, мм

Штам	Зразок			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23,33 ± 0,93	24,33 ± 0,59	25,17 ± 0,85	25,50 ± 0,62
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	19,00 ± 0,72	19,67 ± 0,59	22,33 ± 0,94	21,83 ± 0,85
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	18,83 ± 0,85	19,50 ± 0,62	20,50 ± 0,95	19,67 ± 0,58
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	20,17 ± 0,46	20,50 ± 0,62	21,50 ± 0,92	21,33 ± 0,93
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	24,17 ± 0,85	25,17 ± 0,46	25,50 ± 0,62	24,67 ± 0,93
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	13,33 ± 0,61	15,17 ± 0,46	16,83 ± 0,58	15,67 ± 0,59

Примітка: n=6, p=95.

Результати проведених досліджень показали повільне зростання антимікробної активності мазей з підвищенням концентрації екстракту. Штами *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Basillus subtilis* виявилися чутливими навіть до досліджуваного зразка № 1; високочутливий до зразків № 3 та № 4 – штам *Staphylococcus aureus*; до зразка № 3 – *Basillus subtilis*. Слабкочутливий до зразка № 1 – штам *Candida albicans*, але при підвищенні концентрації до 2,5 % і вище – чутливий.

Таким чином, аналіз отриманих даних показав, що найбільш оптимальною концентрацією ліпофільного екстракту пагонів верби прутоподібної є 5 % при використанні гідрофільної поліетиленоксидної основи за параметром антимікробної активності по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Basillus subtilis* та *Candida albicans*.

При подальших біофармацевтичних дослідженнях планується уточнити концентрацію АФІ, дослі-

дити наявність протизапальної та репаративної активності, а також визначити можливість створення комбінованих препаратів.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. На експериментальному рівні обґрунтована мікробіологічна перспективність і можливість розробки м'яких лікарських форм на основі ліпофільного екстракту з пагонів верби, призначених для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри та інфекційно-обтяжених ранових процесів.

2. Проведеними дослідженнями доведено, що за вираженістю антимікробних властивостей оптимальною для використання у складі мазей є 5 % концентрація ліпофільного екстракту з пагонів *Salix viminalis* L.

3. Досліджувана мазь перспективна для проведення подальших досліджень щодо вдосконалення складу та технології і може сприяти розширенню асортименту вітчизняних мазей на основі субстанцій рослинного походження для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. № 3. С. 214–222. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/3/cmasc-2011-t13-n3-p214/> (дата обращения: 17.02.2020).
2. Левчук И. П., Костюченко М. В., Назаров А. П. Профилактика раневых инфекций при ограниченных повреждениях кожи. *Consilium Medicum*. 2017. № 19. С. 19–22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ranevyh-infektsiy-pri-ogranichennyh-povrezhdeniyah-kozhi> (дата обращения: 26.02.2020).

3. Самсон А. А., Кузьмин Ю. В., Самсон М. А. Антибактериальная терапия гнойных ран. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 7 (94). С. 13–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-gnoynyh-ran> (дата обращения: 26.02.2020).
4. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance / A. H. Holmes et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10014. P. 176–187. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0) (Date of access: 12.07.2020).
5. Мікробіологічне обґрунтування принципу створення комплексних антимікробних препаратів з упереджувальними властивостями щодо формування антибіотикорезистентності / Н. І. Філімонова та ін. *Вісник фармації*. 2005. № 1 (41). С. 69–72. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18503> (дата звернення: 17.08.2020).
6. Родин А. В. Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019. № 3-4. С. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56> (дата обращения: 26.02.2020).
7. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*. 2016. Vol. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067> (Date of access: 12.07.2020).
8. Antimicrobial resistance and primary health care: brief / World Health Organization. 2018. URL: https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=8817d5ba_2 (Date of access: 12.07.2020).
9. Kawamura H. National action plans on antimicrobial resistance in Japan. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 73. P. 33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.3498> (Date of access: 12.07.2020).
10. Antimicrobial resistance / H. D. Marston et al. *Jama*. 2016. Vol. 316. № 11. P. 1193–1204. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764> (Date of access: 12.07.2020).
11. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. В. Яковлева та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2011. № 1 (14). С. 18–27. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/20261> (дата звернення: 17.08.2020).
12. Изучение антимикробной активности мазей с сухим экстрактом катальпы бигониевидной / В. В. Ковалев и др. *Вестник фармации*. (Витебск). 2018. № 3. С. 81–86. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18588> (дата обращения: 17.05.2020).
13. Ковальов В. В., Ярних Т. Г., Ковальов В. М. Вивчення антимікробної активності мазей з густим та сухим екстрактами тополі китайської. *Клінічна фармація*. 2012. № 2. С. 48–50. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/2469> (дата звернення: 17.08.2020).
14. Бородіна Н. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільного екстракту *Salix viminalis* L. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017. Вип. 17. С. 11–15. URL: http://www.medfoundation.od.ua/zhurnaly/17_2017.pdf (дата звернення: 17.08.2020).
15. Бородіна Н. В., Ковальов В. М. Дослідження сировини та екстракту *Salix viminalis* L. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 36–43. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24\(5\)_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24(5)_8). (дата звернення: 17.08.2020).
16. Фролова О. О., Компанцева Е. В., Дементьева Т. М. Биологически активные вещества растений рода Ива (*Salix* L.). *Фармация и фармакология*. 2016. Т. 4, № 2. DOI: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-41-59](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-41-59) (дата обращения: 12.07.2020).
17. Evangelista A. T., Karlowsky J. A. Automated and Manual Systems for Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria. *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology*. 2016. P. 414–432. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119021872.ch22> (Date of access: 12.07.2020).
18. Дослідження антибактеріальної активності комбінованих препаратів на клінічні штами мікроорганізмів, виділених від хворих з бактеріальним вагінітом / М. А. Асланян та ін. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 4. С. 86–89. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ami_2015_4_14.pdf (дата звернення: 17.09.2019).
19. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ6809.html (дата звернення: 17.09.2019).

REFERENCES

1. Privolnev, V. V., Karakulina, E. V. (2011). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*, 3, 214–222. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printsipy-mestnogo-lecheniya-ran-i-ranevoy-infektsii>.
2. Levchuk, I. P., Kostiuhenko, M. V., Nazarov, A. P. (2017). *Consilium Medicum*, 19, 19-22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ranevyh-infektsiy-pri-ogranichennyh-povrezhdeniyah-kozhi>.
3. Samson, A. A., Kuzmin, Yu. V., Samson, M. A. (2018). *Medicina neotlozhnykh sostoianii*, 7 (94), 13-18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-gnoynyh-ran>.
4. Holmes, A. H. et al. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387 (10014), 176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
5. Filimonova, N. I., Ostapenko, V. M., Dikii, I. L., Kovalov, V. V. (2005). *Visnyk farmatsii*, 1 (41), 69–72.
6. Rodin, A. V. (2019). Statcionarozameshchajushchie tekhnologii: Ambulatornaia hirurgija, 3-4, 47-57. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56>.
7. Santajit, S., Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*, 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
8. World Health Organization. (2018). *Antimicrobial resistance and primary health care: brief*. № WHO/HIS/SDS/2018.57. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328084/WHO-HIS-SDS-2018.57-eng.pdf>.
9. Kawamura, H. (2018). National action plans on antimicrobial resistance in Japan. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 33. Available at: https://isid.org/wp-content/uploads/2019/04/18thICID_Kawamura.pdf.
10. Marston, H. D. et al. (2016). Antimicrobial resistance. *Jama*, 316 (11), 1193–1204. doi : <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764>.

11. Yakovlieva, L. V., Tkachova, O. V., Kovalov, V. V., Soleiman, A. I. (2011). *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 1 (14), 18–27.
12. Kovalev, V. V., Yarnykh, T. G., Demeshko, O. V., Kovalev, V. N., Osolodchenko, T. P. (2018). *Vestnik farmatcii*, 3, 81–86.
13. Kovalov, V. V., Yarnykh, T. G., Kovalov, V. M. (2012). *Klinichna farmatsiia*, 2, 48–50.
14. Borodina, N. V. (2017). *Pivdenoukrainskyi medychnyi naukovyi zhurnal*, 17, 14–23.
15. Borodina, N. V., Kovalov, V. M. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*, 24 (5), 36–43.
16. Frolova, O. O., Kompantseva E. V., Dementeva, T. M. (2016). *Farmatsiia i farmakologiya*, 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskii-aktivnye-veschestva-rasteniy-roda-iva-salix-l>.
17. Evangelista, A. T., Karlowsky, J. A. (2016). Automated and Manual Systems for Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria. *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology: International Edition*, 414–432. <https://doi.org/10.1002/9781119021872.ch22>.
18. Aslanian, M. A., Bobritska, L. O., Osolodchenko, T. P. (2015). *Analy Mechnikivskoho instytutu*, 4, 86–89. Available at: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ami_2015_4_14.pdf.
19. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 r. «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ». *search.ligazakon.ua*. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ6809.html.

Відомості про авторів:

Ковальов В. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Бородіна Н. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Ковальов В. М., доктор фармац. наук, професор кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Ковальов В. М., кандидат фармац. наук, доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини, Харківський національний медичний університет. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Information about authors:

Kovalev V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Borodina N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Kovalev V. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Kovalev V. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Сведения об авторах:

Ковалев В. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Бородіна Н. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины; E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Ковалев В. М., доктор фармац. наук, профессор кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Ковалев В. М., кандидат фармац. наук, доцент кафедры медицины катастроф и военной медицины, Харьковский национальный медицинский университет. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Надійшла до редакції 27.02.2020 р.