

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, а саме до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловостей, зокрема стосується способу одержання засобу у формі капсул на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу з протимікробною дією проти резистентних і тестових штамів бактерій, грибів.

Резистентність до антимікробних препаратів є однією з найбільших загроз 21-го століття. Найбільш чутливими до цієї загрози є країни з менш розвинутою економікою. Згідно зі статистичними дослідженнями, інфекції, спричинені резистентністю до антимікробних препаратів, призвели до вражаючих 4,95 мільйона смертей у світі у 2019 році. Цей рівень смертності від бактерій, стійких до антибіотиків, значно перевищує щорічну глобальну смертність від туберкульозу (1,5 мільйона), малярії (643 000) та ВІЛ/СНІДу (864 000). [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозує, що без будь-якого втручання у цю проблему глобальна смертність від резистентності до антибіотиків може досягти 10 мільйонів щорічно до 2050 року [2]. ВООЗ визначила шість основних патогенів з множинною лікарською стійкістю, які можуть становити велику загрозу для охорони здоров'я: кишкова паличка, золотистий стафілокок, клебсієла пневмонія та ентеробактеріальний бактер (ESKAPE) [3].

На сьогодні основна стратегія запобігання резистентності до антимікробних препаратів базується на обмеженні застосування антибіотиків широкого спектра дії для лікування грипу, ангіни та інших захворювань, зменшенні застосування антибіотиків у рослинництві та у тваринництві, що виробляють продукти харчування [4]. Оскільки резистентні бактерії у тварин можуть передаватися людині через споживання їжі [5]. Іншим методом було пригнічення поширення резистентності до антибіотиків, що полягає у використанні нових речовин або їх комбінацій як антимікробних засобів для пригнічення росту резистентних бактерій.

Одним з перспективних сполук є 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу - це представник флавоноїдного підкласу флавонолів. 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу міститься в багатьох фруктах та овочах, але 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу у продуктах харчування присутній не у вигляді аглікону (тобто, без цукрових груп), а у вигляді глікозидів. Після потраплення в організм глікозиди гідролізуються, а вивільнений аглікон абсорбується та метаболізується, утворюючи глюкуроновані, метильовані та сульфатовані похідні [6].

3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу має антиоксидантну [7], протизапальну [8], імунопротекторну дію [9], протиканцерогенну [10], протидіабетичну активність [11] та запобігати багатьом хронічним захворюванням, а також здатності пригнічувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, проникність капілярів [12].

Але існує велика проблема біодоступності 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу в організмі, що пов'язана з низькою розчинністю 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу у воді (7 мг в 1000 мл). Дана проблема ґрунтується на ліпофільних властивостях 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, оскільки він в своїй структурі містить ароматичну систему, що робить молекулу більш ліпофільною [13].

У розробці лікарських препаратів велика увага приділяється структурі речовини, а також яким рівнем фармакологічної активності має речовину при введенні різних замісників [14]. Але при цьому не приділяє належної уваги ступеню іонізацій речовини. Так у наших теоретичних і практичних дослідженнях [15, 16] з вивчення протизапальної і антиоксидантної активності екстрактів листя і пагонів малини було показано, що катехіни (становлять 70 % всіх фенольних сполук в екстрактах) в іонізаційній формі мають у 4 рази вищу протизапальну активність, ніж його молекулярна форма. Таким чином, іонізація відіграє важливу роль у фармакологічних процесах препарату.

Для повної іонізації біологічно активних речовин використовувався амінокислота L-аргінін. L-аргінін аліфатична основна амінокислота. Є однією з двох умовно незамінних амінокислот (поряд з гістидином). Оптично активна, існує у вигляді L-і D-ізомерів. L-Аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий вміст аргініну в основних білках - гістонах та протамінах (до 85 %).

Існує спосіб одержання антимікробного засобу з кофеїну для зовнішнього застосування [17], даний засіб містить: кофеїн, полівінілпіролідон і воду дистильовану. Технологія одержання включає змішування кофеїну з полівінілпіролідонем та водою дистильованою при постійному перемішуванні 600 об./хв до одержання однорідного розчину, фасування у підготовлені флакони.

До недоліків засобу можна віднести те, що даний антимікробний засіб не діє проти резистентних грамнегативних, грампозитивних бактерій і грибів.

Відомий спосіб одержання лікарського засобу з літолітичною і антимікробною дією [18]. Склад саше представлено наступними компонентами: лимонна кислота, тринатрію цитрат і маніт. Технологія одержання складається з відважування тринатрію цитрату, маніту і лимонної кислоти, потім з'єднування їх при постійному перемішуванні та одержанню порошку, який фасують у саше.

До недоліків за найближчим аналогом можна віднести те, що даний антимікробний засіб не діє проти резистентних грамнегативних, грампозитивних бактерій і грибів.

Задачею корисної моделі є розробка способу одержання засобу у формі капсул на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу з протимікробною дією проти резистентних і тестових штамів бактерій, грибів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання засобу у формі капсул на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону з протимікробною дією проти резистентних і тестових штамів бактерій, грибів включає індивідуальне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну, потім заморожують їх парами рідкого азоту; проводять спільне кріоподрібнення 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну з утворенням водорозчинного іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у мольному співвідношенні 1:3-1:5 у кріомлині, потім наповнюють і одержують капсулу. На виході отримуються капсули розміром 00.

Експериментально встановлено, що маси для наповнення капсул мала хорошу плинність (кута природного укусу - 25-30 град, стисливості - 1-10 % та коефіцієнт Гауснера - 1,15).

Приклад 1.

1 моль 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону і 5 моль аргініну піддають заморожуванню парами рідкого азоту та проводять подрібнення в кріомлині при охолодженні парами рідкого азоту до розміру частинок 20-30 мкм. Потім проводять подальше спільне подрібнення у кріомлині 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону та аргініну з утворенням твердого у формі порошку іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону, потім наповнюють і одержують капсулу.

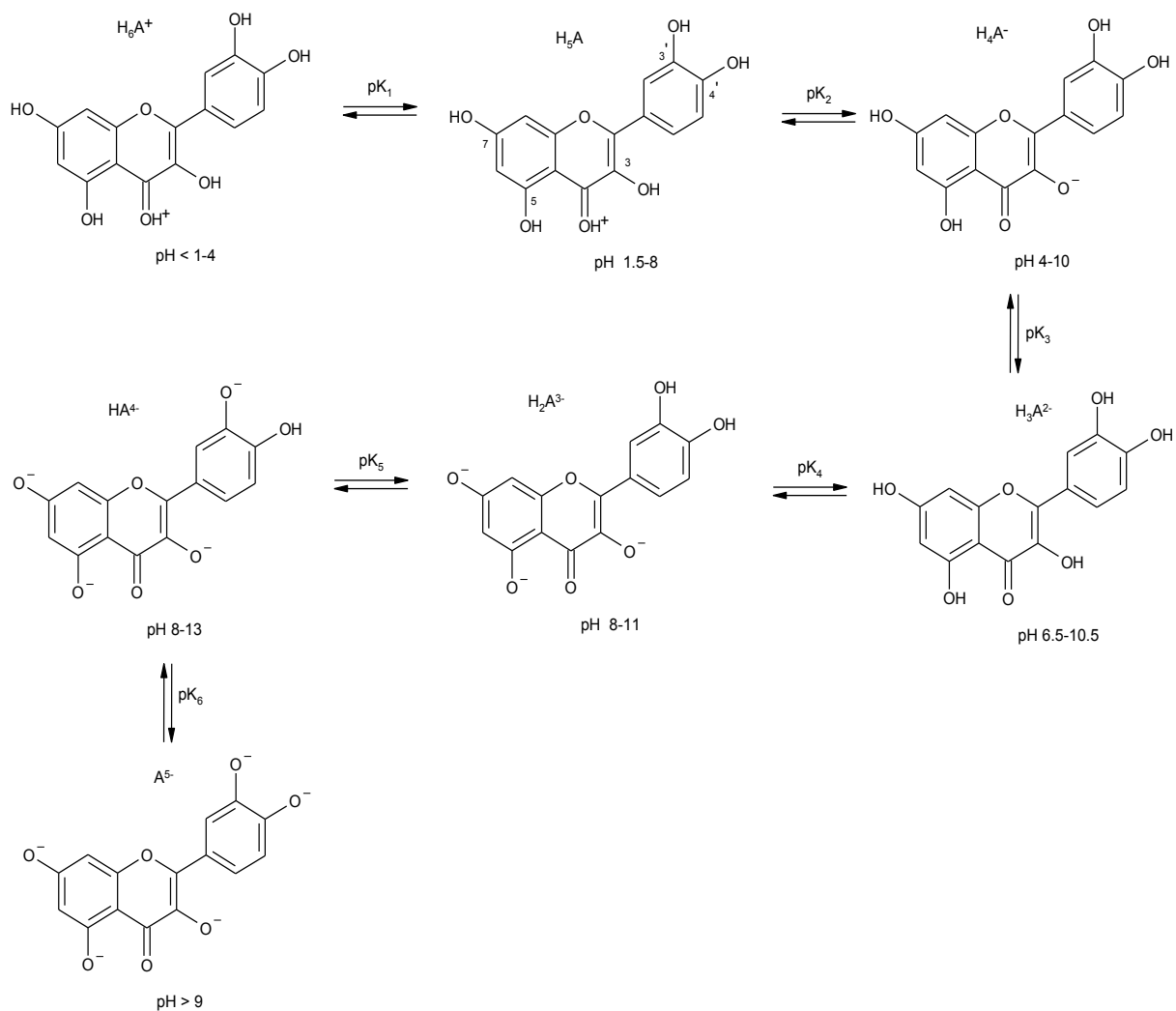
Приклад 2.

Для теоретичної оцінки антимікробної активності об'єкта дослідження, нами було проведено молекулярний докінг 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону у різних іонних формах при різних рН, а саме при рН<1-4, рН 1.5-8, рН 4-10, рН 6.5-10.5, рН 8-11, рН 8-13 і рН>9. Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools [19]. Для дослідження антибактеріальної активності проти грамнегативних штамів було обрано ферменти: ДНК-гіраза (PDB ID: 1kij), ДГФР (PDB ID: 1gx3), деацетилаза (утворення мембрани) (PDB ID: 3uhm), AHS LasI (PDB ID: 1RO5), AHS Rhl (1KZF), дигуанілатциклаза (3BRE); проти грампозитивних штамів: ДНК-гіраза (PDB ID: 1KZN), ДГФР (PDB ID: 3FRA), пеніцилін-зв'язуючий білок 3 (PDB ID: 3VSK), Agr C (PDB ID: 4BXI), Agr A (PDB ID: 3BS1), і Сортаза В (PDB ID: 1NG5); у випадку штамів грибів було відібрано: 14 α -деметилаза (PDB ID: 6ayb), 1,3- β -глюкагонсинтетаза (PDB ID: 1eqp), тимідилатсинтетаза (PDB ID: 5uiv) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [20]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [21] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування.

Для дослідження було взято 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаво́н (CID_5280343), гентаміцин (CID_3467); хлорамфеніко́л (CID_5959); меропенем (CID_441130); цефтазидим (CID_5481173), доксициклін (CID_54671203); кларитроміцин (CID_84029); азитроміцин (CID_447043); цiproфлоксацин (CID_2764); левофлоксацин (CID_149096); цефтриаксон (CID_5479530), флуконазол (CID_3365), ністатин (CID_11953998), тербінафін (CID_1549008), клотримазол (CID_2812), кетоконазол (CID_47576) були отримані з бази даних PubChem, де 3D-структура даних сполук були взяті з PubChem [22].

Комп'ютерною програмою Autodock 4.2 MGL Tools була використана для оптимізації структури ферментів шляхом видалення води, зайвих атомів, і додавання водневих груп. Потім AutoGrid визначило нативне розташування ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розташування координат сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганда з ферментом проводили шляхом регулювання параметрів генетичного алгоритму (ГА), використовуючи 10 запусків критеріїв ГА. Для оцінки ефективності рівня зв'язування були використані наступні показники E (Енергія зв'язку, ккал/моль) і IC₅₀, (концентрація речовини, яка інгібує 50 % ферменту, ммоль). У випадку показника E, чим менше значення, тим краще зв'язок між лігандом і ферментом. Для розуміння рівня селективності інгібування досліджуваних речовин до активних центрів бактеріальних ферментів ми застосували таку класифікацію селективності [23]: IC₅₀<0,001 мМ (висока селективність); 0,05>IC₅₀>0,01 (середньо селективний); IC₅₀>0,05 мМ (низька селективність).

Схема іонно-молекулярних рівноваг 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону в розчинах у широкому інтервалі рН (1-13):



Усі досліджувані сполуки були умовно поділені на три категорії (таблиця 1). Перша категорія включала сполуки, які мали високу селективність до активного центру, а друга категорія включала сполуки, які мали середню селективність і третя група була представлена сполуками, які були низько селективними до ферменту. Ми прийняли за умову, що фермент може бути інгібований, якщо сполука є високо- або середньоселективним інгібітором

Результати представлені у таблицях 1, 2, 3.

Таблиця 1

Схематична класифікація стандартних протимікробних препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону поділені на три категорії проти грамнегативних штамів

№	Сполука	ДНК-гіраза	ДГФР	Деацетилаза	AHS LasI	AHS Rhl	Дигуанілатциклаза	№ інгібуючих ферментів "Першої лінії захисту" високо- та середньо-селективно	№ інгібуючих ферментів "Біоплівки" високо- та середньо-селективно
Стандарти протимікробних препаратів									
1.	Кларитроміцин	✓	✓	✓	□	✓	#	3	2
2.	Хлорамфенікол	#	#	#	✓	#	#	3	3
3.	Ципрофлоксацин	#	□	#	□	#	#	2	2
4.	Левофлоксацин	✓	✓	✓	#	#	□	3	2
5.	Цефтриаксон	□	□	#	□	□	□	1	0
6.	Гентаміцин	□	✓	#	□	□	□	2	0
7.	Азитроміцин	✓	✓	✓	□	✓	□	3	1
8.	Меропенем	#	#	#	□	#	#	3	2
9.	Цефепім	✓	✓	✓	□	#	□	3	1
10.	Цефтазидим	#	✓	✓	□	#	#	3	2
11.	Доксициклін	✓	✓	✓	□	✓	✓	3	2
Іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону									
1.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH>9) A ⁵⁻	#	✓	#	□	#	#	3	2
2.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 8-13) HA ⁴⁻	#	#	#	□	#	#	3	2
3.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 8-11) H ₂ A ³⁻	#	#	#	□	#	#	3	2
4.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 6.5-10.5) H ₃ A ²⁻	#	#	#	□	#	#	3	2
5.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 4-10) H ₄ A ⁻	□	#	□	□	#	#	1	2
6.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 1.5-8) H ₅ A Нейтральна форма	□	□	□	#	#	□	0	2
7.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH <1 -4) H ₆ A ⁺	□	#	#	□	#	□	2	1
Допоміжні сполуки									
8.	L-аргінін	□	□	□	□	□	□	0	0

Примітки: ✓ - високоселективні інгібітори, # - середньоселективні інгібітори, □ - низькоселективні інгібітори

Таблиця 2

Схематична класифікація стандартних протимікробних препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону на три категорії проти грампозитивних бактерії

№	Сполука	ДНК-гіраза	ДГФР	Пеніцилін-зв'язуючий білок 3	Agr A	Agr C	Сортаза B	№ інгібуючих ферментів "Першої лінії захисту" високо- та середньо-селективно	№ інгібуючих ферментів "Біоплівки" високо та середньо-селективно
Стандарти протимікробних препаратів									
1.	Кларитроміцин	☐	☐	☐	✓	☐	✓	0	2
2.	Хлорамфенікол	☐	#	☐	☐	☐	#	1	1
3.	Ципрофлоксацин	☐	#	☐	#	#	#	1	3
4.	Левовфлоксацин	☐	✓	☐	#	#	#	1	3
5.	Цефтриаксон	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	0
6.	Гентаміцин	☐	#	☐	☐	☐	#	1	0
7.	Азитроміцин	☐	✓	☐	#	✓	✓	1	3
8.	Меропенем	☐	#	☐	☐	☐	☐	1	0
9.	Цефепім	☐	#	☐	☐	☐	☐	1	0
10.	Цефтазидим	☐	✓	☐	☐	☐	☐	1	0
11.	Доксициклін	☐	✓	#	#	#	✓	2	3
Іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону									
1.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH>9) A ⁵⁻	☐	#	☐	#	#	#	1	3
2.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 8-13) HA ⁴⁻	☐	#	☐	☐	#	#	1	2
3.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 8-11) H ₂ A ³⁻	☐	#	☐	☐	#	#	1	2
4.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 6.5-10.5) H ₃ A ²⁻	☐	#	☐	☐	☐	#	1	1
5.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 4-10) H ₄ A ⁻	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	0
6.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH 1.5-8) H ₅ A Нейтральна форма	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	0
7.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлафон (pH <1-4) H ₆ A ⁺	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	0
Допоміжні сполуки									
8.	L-аргінін	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	0

Примітки: ✓ - високоселективні інгібітори, # - середньоселективні інгібітори, ☐ - низькоселективні інгібітори

Таблиця 3

Схематична класифікація стандартних протигрибкових препаратів разом з іонізованими формами 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаону на три категорії

№	Компонент	14α-деметилаза	1,3-β-глюкансинтаза	Тимідилат-синтетаза	Сквален епоксидаза	Кількість інгібуючих ферментів
Стандарти протигрибкових препаратів						
1.	Ністатин	✓	✓	✓	□	3
2.	Кетоконазол	✓	✓	✓	#	4
3.	Клотримазол	✓	✓	✓	✓	4
4.	Тербінафін	✓	□	✓	#	3
5.	Флуконазол	✓	✓	✓	#	4
Іонізовані форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлаону						
1.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH>9) A ⁵⁻	✓	✓	✓	□	3
2.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH 8-13) HA ⁴⁻	✓	#	✓	□	3
3.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH 8-11) H ₂ A ³⁻	#	#	✓	□	3
4.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH 6.5-10.5) H ₃ A ²⁻	#	#	✓	□	3
5.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH 4-10) H ₄ A ⁻	□	#	#	□	2
6.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH 1.5-8) H ₅ A Нейтральна форма	□	#	□	□	1
7.	3,3',4',5,7-пентагідроксифлаон (pH <1-4) H ₆ A ⁺	□	#	#	□	2
Допоміжні речовини						
1.	L-аргінін	□	□	□	□	0

Примітки: ✓ - високоселективні інгібітори, # - середньоселективні інгібітори, □ - низькоселективні інгібітори

Приклад 3.

Вивчали протимікробну активність методом дифузії в агар відносно музейних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653 та резистентних штамів: *S. aureus* 124, *Enterococcus faecalis* 42, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Acinetobacter baumannii* 150, *P. aeruginosa* 18, *C. albicans* 69

Метод дифузії препарату в агар проводили "колодязями". Визначення активності антибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використали "голодні" не засіяні середовища (агар-агар, води, солі). Нижній шар є підкладкою з 10 мл "голодного агару", на яку строго горизонтально встановлюють 3-6 тонкостінних циліндрів з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і заввишки 10 мм. Навколо циліндрів заливають верхній шар, що складається з поживного агаризованого середовища, розплавленого і охолодженого до 40 °С, у яке вносили відповідний стандарт добової культури тест-штамів. Заздалегідь, верхній шар добре перемішувався до утворення однорідної маси. Після застигання

циліндри стерильним пінцетом витягали і в лунки, що утворилися, поміщали випробовуваний препарат.

Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хв. при кімнатній температурі і ставили в термостат на 18-24 годин.

При оцінці антимікробних та протигрибкових властивостей препаратів застосовували наступні критерії:

- відсутність зон затримки росту штамів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що штами є не чутливими до внесеного в лунку досліджуваного препарату місцевої дії;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість штамів до препарату місцевої дії;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник чутливості штамів до препарату місцевої дії;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість штамів до препарату місцевої дії.

Отримані результати обробляли статистичним методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з постфакторним тестом Тьюкі. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як $M \pm SD$, де M - вибіркове середнє, SD - стандартне відхилення.

Результати представлені у таблицях 4, 5.

Таблиця 4

Антибактеріальна дія іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону методом дифузії в агар проти тестових штамів

Препарат	Концентрація, Ммоль	Діаметри зон затримки росту, мм $\pm$ SD					
		Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Proteus vulgaris ATCC 4636	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Basillus Subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 653/885
Іонізований 3,3,3',4',5,7-пентагідроксифлавіон	0,003	23,0 $\pm$ 0,1	20,0 $\pm$ 0,1	16,0 $\pm$ 0,2	18,0 $\pm$ 0,1	22,0 $\pm$ 0,2	16,0 $\pm$ 0,1

Примітки: Значення представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Був застосований однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з постфакторним тестом Тьюкі. * означає $p < 0,05$

Таблиця 5

Антибактеріальна дія іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону методом дифузії в агар проти резистентних штамів

Препарат	Концентрація, Ммоль	Діаметри зон затримки росту, мм $\pm$ SD						
		S. aureus 124	E. faecalis 42	P. aeruginosa 18	E. cloacae 17	A. baumani 150	K. pneumoniae 18	C. albicans 69
Іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавіон	0,003	25,0 $\pm$ 0,1	23,0 $\pm$ 0,1	20,0 $\pm$ 0,1	20,0 $\pm$ 0,1	20,0 $\pm$ 0,1	21,0 $\pm$ 0,1	21,0 $\pm$ 0,1

Примітки: Значення представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Був застосований однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з постфакторним тестом Тьюкі. * означає $p < 0,05$

За результатами, представленими у таблиці 1, не було встановлено, що не було виявлено жодної сполуки, яка б високоселективно пригнічувала всі антибактеріальні механізми грамнегативних резистентних штамів, окрім хлорамфеніколу, який інгібує усі ферменти, як середньоселективний інгібітор. Кларитроміцин, левофлоксацин, доксицилін, цефтазидим, цефепім були найкращими антибіотиками, які пригнічували усі механізми "першої лінії захисту", за винятком ферментів, які відповідають за утворення біоплівки, а саме AHS LasI та в деяких випадках дигуанілатциклазу. Найгіршим антибіотиком став цефтриаксон, який є "золотим стандартом" у більшості протоколів лікування інфекційних захворювань, особливо, при захворюванні нирок.

У випадку 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону було встановлено, що 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавіон у іонізаційній формі ($pH > 9$) A^{5-} , (pH 8-13) HA^{4-} , (pH 8-11) H_2A^{3-} і (pH 6.5-10.5) H_3A^{2-} "закривав" більшість

механізмів "першої лінії захисту" і "біоплівки", а форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавону (pH 4-10) H₄A⁻, (pH 1.5-8) H₅A нейтральна форма і повністю протонна форма (pH <1-4) H₆A⁺ показали низьку селективність до цільових механізмів резистентних грамотрибних бактерій. L-аргінін за результатами дослідження показав низьку селективність до усіх мішеней, що означає неспроможність L-аргініну мати антибактеріальну дію.

За результатами дослідження, представленими у таблиці 2, не було виявлено жодної сполуки, яка б високоселективно пригнічувала всі антибактеріальні механізми грампозитивних резистентних штамів. Доксциклін був найкращим серед протимікробних препаратів, який зміг пригнітити усі механізми біоплівоутворення, і два з трьох механізмів з "першої лінії оборони", окрім механізму ДНК-гірази. Найгіршим антибіотиком став цефтриаксон, який є "золотим стандартом" у більшості протоколів лікування інфекційних захворювань, особливо, при захворюванні нирок.

Було встановлено, що 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу у іонізаційній формі (pH>9) A⁵⁻ - інгібував усі мішені біоплівоутворення, а у випадку механізмів "першої лінії оборони" лише один механізм - ДГФР. Інші форми 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, а саме (pH 4-10) H₄A⁻, (pH 1.5-8) H₅A нейтральна форма і повністю протонна форма (pH <1-4) H₆A⁺ показали дуже низьку селективність до цільових механізмів резистентних грампозитивних бактерій. L-аргінін за результатами дослідження показав низьку селективність до усіх мішеней, що означає неспроможність L-аргініну мати антибактеріальну дію.

За результатами дослідження, представленими у таблиці 3, було встановлено єдиний високоселективний інгібітор усіх мішеней, ним став клотримазол. У випадку 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, лише максимальна іонізаційна форма 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу (pH>9) A⁵⁻ є єдиним високоселективним інгібітором серед усіх форм 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, яка блокує три з чотирьох ферментів, єдиним ферментом, який стійкий до дії 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, став скваленепоксидаза. А найгіршим інгібітором серед усіх форм 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу знову стала повна протонна форма 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу (pH <1-4) H₆A⁺. L-аргінін до усіх мішеней грибка був низькоселективним інгібітором.

За результатами дослідження, представленими у таблицях 4, 5, було визначено, що іонізований 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу має високу антибактеріальну і протигрибкову дію до всіх грамотрибних і грампозитивних штамів бактерій, грибів, а саме до музейних штамів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653 та резистентних штамів: *S. aureus* 124, *Enterococcus faecalis* 42, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Acinetobacter baumannii* 150, *P. aeruginosa* 18, *C. albicans* 69.

Таким чином, спосіб одержання засобу у формі капсул на основі іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу з протимікробною дією проти резистентних і тестових штамів бактерій, грибів дає:

- 1) високу біодоступність до активних центрів прозапальних ферментів;
- 2) наявність вираженої протимікробної активності іонізованого 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоу, одержаного за заявленим способом.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity / T. R. Walsh et al. PLOS Medicine. 2023. Vol. 20, no. 7. P. e1004264. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264> (date of access: 13.11.2025).
2. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative / K. Mende et al. Military Medicine. 2022. Vol. 187, Supplement_2. P. 42-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/milmed/usab131> (date of access: 13.11.2025).
3. Antibiotic Resistance Diagnosis in ESKAPE Pathogens-A Review on Proteomic Perspective / S. Kalpana et al. Diagnostics. 2023. Vol. 13, no. 6. P. 1014. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061014> (date of access: 13.11.2025).
4. Ayukekbong J. A., Ntemgwa M., Atabe A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2017. Vol. 6, no. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x> (date of access: 13.11.2025).
5. Vidaver A. K. Uses of Antimicrobials in Plant Agriculture. Clinical Infectious Diseases. 2002. Vol. 34, s3. P. S107-S110. DOI: <https://doi.org/10.1086/340247> (date of access: 13.11.2025).
6. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. European Journal of Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 229. P. 114068. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068> (date of access: 06.09.2025).
7. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / D. Xu et al. Molecules. 2019. Vol. 24, no. 6. P. 1123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123> (date of access: 06.09.2025).

8. Chiang M.-C., Tsai T.-Y., Wang C.-J. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, no. 7. P. 6328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076328> (date of access: 06.09.2025).
9. Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, no. 3. P. 167. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030167> (date of access: 06.09.2025).
10. Reyes-Farias M., Carrasco-Pozo C. The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 13. P. 3177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20133177> (date of access: 06.09.2025).
11. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 8. P. 2498. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27082498> (date of access: 06.09.2025).
12. Dabeek W. M., Marra M. V. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, no. 10. P. 2288. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102288> (date of access: 06.09.2025).
13. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug / N. Georgiou et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 24. P. 8141. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28248141> (date of access: 06.09.2025).
14. Chopra B., Dhingra A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. *Phytotherapy Research*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7099> (date of access: 06.09.2025).
15. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of *Rubus idaeus* Leaf Extract / O. Maslov et al. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024. Vol. 17, no. 1. P. 105-122. DOI: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808> (date of access: 06.09.2025).
16. Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Rubus idaeus* shoot extract: An in silico molecular docking study / O. Maslov et al. *Notulae Scientia Biologicae*. 2025. Vol. 17, no. 3. P. 12463.
17. Спосіб одержання антимікробного засобу з кофеїну для зовнішнього застосування: пат. 155661 Україна: А61Р31/04, С07Д473/12, А61К9/08. № u202300382; заявл. 03.02.2023; опубл. 27.03.2024, Бюл. № 13. 7 с.
18. Спосіб одержання лікарського засобу з літолітичною і антимікробною дією: пат. 161019 Україна: А61К31/00, А61К31/19, А61К9/00, А61Р13/00, А61Р31/04, А61Р31/10. № u202502486; заявл. 27.05.2025; опубл. 29.10.2025, Бюл. № 44. 7 с.
19. Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2008. Vol. 24, no. 1. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24> (date of access: 06.09.2025).
20. Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S. Burley et al. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, № D1 P.D564—D574. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1091> (date of access: 06.09.2025).
21. Tian W, Chen C, Lei X, Zhao J. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, № W1. P. W363-W367. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>
22. PubChem 2025 update/ S. Kim et al. *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, № D1. P. D1516-D1525. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1059>
23. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 644. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644> (date of access: 06.09.2025).