

Корисна модель належить до фармації та медицини і може бути використана при комплексному лікуванні інфекційних захворювань.

Боротьба з інфекціями продовжує залишатися одним із пріоритетних завдань у галузі біології та охорони здоров'я в усьому світі, і антибактеріальні препарати, які на сьогодні складають одну з найбільш чисельних груп лікарських засобів, посідають провідні позиції у цій боротьбі [1]. На сьогодні антимікробна резистентність є проблемою номер один у всьому світі. Офіційно не опубліковано статистичних даних щодо резистентних штамів бактерій, які були виділені з бойових поранень під час поточного конфлікту в Україні. Однак у період з 2014 по 2020 роки статистика показала, що рівень виявлення мультирезистентних штамів бактерій у бойових пораненнях був значно вищим, ніж у цивільних лікарнях [2]. Крім цього, за останніми даними виявлено, що, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* є домінуючими серед усіх виділених збудників. Серед усіх грамнегативних бактерій, 71,3 % були резистентними до антибіотика карбапенему, який є останньою "лінією захисту" проти резистентних штамів [3].

У березні 2022 року Європейський центр профілактики та контролю захворювань повідомив, що українські біженці з травматичними ранами можуть мати резистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* надав рекомендації щодо виділення ізолятів та проведення скринінгових досліджень [4]. У німецькій клініці у Франкфурті-на-Майні співробітники повідомили про лікування травматичних ран у 103 українських пацієнтів у період з березня по червень 2022 року. Серед усіх госпіталізованих пацієнтів у 17 % були резистентні грамнегативні штами бактерій [5]. Таким чином, у світлі даних про швидке поширення резистентних штамів бактерій необхідний пошук нових способів підвищення чутливості резистентних грамнегативних штамів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

(+)-катехін, є флаван-3-олом, міститься у великій кількості зеленого чаю. Він продемонстрував низку фармакологічних властивостей, включаючи антиоксидантну, цитопротекторну, вазопротекторну, протиракову, нейропротекторну та кардіопротекторну дії. Механізм протимікробної дії (+)-катехіну на сьогоднішній день до кінця не вивчений. Однак останні дослідження показали, що (+)-катехін може руйнувати бактеріальну мембрану, впливати на внутрішньоклітинні процеси синтезу необхідних білків та пригнічує дезоксирибонуклеїнову кислоту-гіразу (ДНК-гіразу) [6].

Основною причиною резистентності бактерій полягає в мутаціях, які змінюють дію антибіотика за допомогою одного з таких механізмів:

- модифікації антимікробної мішені (зниження спорідненості до препарату);
- зниження поглинання протимікробних препаратів;
- активація механізмів відтоку видалення антибіотика;
- глобальні зміни у важливих метаболічних шляхах.

Найближчого аналога корисної моделі не було знайдено.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб одержання композиції катехіну з антибактеріальними препаратами для зниження резистентності грам-негативних штамів, а саме: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання композиції катехіну з доксицикліном, гентаміцином, кларитроміцином, азитроміцином, хлорамфеніколом, орнідазолом, цефепімом, цефтріаксоном, меропенемом, флуконазолом, левофлоксацином для зниження резистентності штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, який включає взяття точної наважки 0,29 г катехіну та 0,44 г доксицикліну, 0,47 г гентаміцину, 0,75 кларитроміцину, 0,75 г азитроміцину, 0,32 г хлорамфеніколу, 0,22 г орнідазолу, 0,48 г цефепіму, 0,55 г цефтріаксону, 0,44 г меропенену, 0,30 г флуконазолу, 0,37 г левофлоксацину, перенесення кожної наважки у мірну колбу об'ємом 50,00 мл, розчинення у водно-спиртовому розчині, доведення мітки тим же самим розчинником, приготування 0,01 М розчину у молярному співвідношенні катехіну та антибактеріального препарату 1:1.

Загалом можна виділити шість основних ферментних структур, які є головними для грамнегативних резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* це ДНК-гіраза, дигідрофолатредуктаза (ДГФР), деацетилаза, ацил-гомосеринал락тонсинтаза (AHS) *LasI*, ацил-гомосеринал락тонсинтаза (AHS) *Rhl*, дигуанілатциклаза. ДНК-гіраза відповідає за реплікацію клітини бактерії, ДГФР важлива задля утворення фолієвої кислоти, деацетилаза - відповідає за утворення мембрани, AHS *LasI* та AHS *Rhl* - ферменти, які є ключовими у випадку утворення біоплівки, а, у свою чергу, дигуанілатциклаза - інгібує процес клітинної адгезії бактерії. Для повного пригнічення резистентних штамів бактерії потрібно інгібувати усі перераховані ферменти.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1.

Для теоретичної оцінки антибактеріальної активності катехіну та доксицикліну, гентаміцину, кларитроміцину, азитроміцину, хлорамфеніколу, орнідазолу, цефепіму, цефтріаксону, меропенену,

флуконазолу, левофлоксацину було використано метод молекулярного докінгу. Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools. Для дослідження антибактеріальної активності проти грамнегативних штамів було вибрано ферменти: ДНК-гіраза (PDB ID: 1kij), ДГФР (PDB ID: 1gx3), деацетилаза (утворення мембрани) (PDB ID: 3uhm), AHS LasI (PDB ID: 1RO5), AHS Rhl (1KZF), диуанілатциклаза (3BRE) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [7]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [8] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту відповідних за його інгібування. Для дослідження було взято доксициклін (CID_54671203), гентаміцин (CID_3467), кларитроміцин (CID_84029), азитроміцин (CID_447043), хлорамфенікол (CID_5959), орнідазол (CID_28061), цефепім (CID_5479537), цефтріаксон (CID_5479530), меропенем (CID_441130), (CID_44144393), флуконазол (CID_3365), левофлоксацин (CID_149096) та катехін (CID_9064), 3D-структура даних сполук були взяті з PubChem [9]. 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 розміщення ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розкладення координати сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганду 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 [11]: IC₅₀ < 0,001 mM (висока селективність); 0,05 > IC₅₀ > 0,01 (середньоселективний); IC₅₀ > 0,05 mM (низька селективність) [10].

Приклад 2.

Вивчали антимікробну активність методом дифузії в агар відносно до наступних резистентних штамів: *Pseudomonas aeruginosa* 18, *Enterobacter cloacae* 17, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Acinetobacter baumannii* 150. Ізоляти з клінічних зразків, включаючи аспірат трахеї та бронхоальвеолярний лаваж, були надані Інститутом мікробіології та імунології імені Мечникова НАМН України, Харків. Усі штами зберігаються та приймаються завідувачем музею сортів - О.Г. Перетятко. *Pseudomonas aeruginosa* 18, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Enterobacter cloacae* 17, *Acinetobacter baumannii* 150 були прийняті 01 листопада 2022 року.

Метод дифузії препарату в агар проводили "колодязями". Визначення активності антибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого у 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 °C, 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 випробовувані препарати. Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хв при кімнатній температурі і ставили у 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.

Для отримання достовірних даних для здійснення висновку відносно ефективності препаратів було зроблено три незалежні випробовування (число повторів досліджень). Дані випробувань антибактеріальної активності викладені у Таблиці 7.

Приклад 3.

Взяття наважки 0,29 г (+)-катехіну та 0,44 г доксицикліну, 0,47 г гентаміцину, 0,75 кларитроміцину, 0,75 г азитроміцину, 0,32 г хлорамфеніколу, 0,22 г орнідазолу, 0,48 г цефепіму, 0,55 г цефтріаксону, 0,44 г меропенему, 0,30 г флуконазолу, 0,37 г левофлоксацину, перенесення кожної наважки у мірну колбу об'ємом 50,00 мл, розчинення у водно-спиртовому розчині, доведення мітки тим же самим розчинником, приготування 0,01 М розчину у молярному співвідношенні (+)-катехіну та антибактеріального препарату 1:1.

Таблиця 1

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів зі структурою ДНК-гірази

№	Ліганд	ДНК-гіраза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Доксициклін	-11,59	0,0000000032	Високоселективний
2.	Кларитроміцин	-11,59	0,00000001087	Високоселективний
3.	Азитроміцин	-10,29	0,00000061435	Високоселективний
4.	Левовфлоксацин	-8,69	0,00042853	Високоселективний
5.	Цефепім	-8,27	0,00086	Високоселективний
6.	Ципрофлоксацин	-8,06	0,00123	Середньоселективний
7.	Флуконазол	-7,61	0,00266	Середньоселективний
8.	Меропенем	-7,13	0,00589	Середньоселективний
9.	(+)-катехін	-6,60	0,01464	Середньоселективний
10.	Цефтазидим	-6,48	0,01776	Середньоселективний
11.	Хлорамфенікол	-6,38	0,02114	Середньоселективний
12.	Орнідазол	-5,07	0,19214	Низькоселективний
13.	Цефтріаксон	-4,61	0,41631	Низькоселективний
14.	Гентаміцин	-4,08	1,03	Низькоселективний

Примітка: а — енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 2

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів зі структурою ДГФР

№	Ліганд	ДГФР		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Кларитроміцин	-16,78	0,000000000504	Високоселективний
2.	Азитроміцин	-14,50	0,00000002336	Високоселективний
3.	Доксициклін	-11,59	0,00000319	Високоселективний
4.	Цефтазидим	-9,49	0,00011119	Високоселективний
5.	Флуконазол	-9,08	0,00022169	Високоселективний
6.	Левовфлоксацин	-8,98	0,00026376	Високоселективний
7.	(+)-катехін	-8,52	0,00056708	Високоселективний
8.	Ципрофлоксацин	-8,44	0,00064808	Середньоселективний
9.	Цефепім	-8,37	0,00072803	Високоселективний
10.	Хлорамфенікол	-7,97	0,00143	Середньоселективний
11.	Меропенем	-7,65	0,00249	Середньоселективний
12.	Гентаміцин	-6,78	0,01073	Середньоселективний
13.	Цефтріаксон	-6,36	0,02164	Середньоселективний
14.	Орнідазол	-4,95	0,23625	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 3

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів зі структурою деацетилазою

№	Ліганд	Деацетилаза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Азитроміцин	-14,04	0,0000000051	Високоселективний
2.	Кларитроміцин	-13,98	0,0000000057	Високоселективний

3.	Доксициклін	-11,03	0,00000816	Високоселективний
4.	Цефтазидим	-10,37	0,00002509	Високоселективний
5.	Цефепім	-8,77	0,00037448	Високоселективний
6.	Левовфлоксацин	-8,34	0,00077565	Високоселективний
7.	(+)-катехін	-7,57	0,00284	Середньоселективний
8.	Ципрофлоксацин	-7,51	0,00313	Середньоселективний
9.	Гентаміцин	-7,45	0,00346	Середньоселективний
10.	Флуконазол	-7,44	0,00353	Середньоселективний
11.	Хлорамфенікол	-7,19	0,00536	Середньоселективний
12.	Меропенем	-6,37	0,01163	Середньоселективний
13.	Цефтріаксон	-6,09	0,03444	Середньоселективний
14.	Орнідазол	-5,32	0,12638	Низькоселективний

Примітка: a - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 4

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну
та антибактеріальних препаратів зі структурою AHS LasI

№	Ліганд	AHS LasI		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Хлорамфенікол	-10,76	0,00001304	Високоселективний
2.	(+)-катехін	-9,11	0,0002103	Високоселективний
3.	Флуконазол	-8,12	0,00111	Високоселективний
4.	Цефтріаксон	-6,56	0,01561	Середньоселективний
5.	Орнідазол	-5,83	0,05331	Низькоселективний
6.	Доксициклін	-4,99	0,22146	Низькоселективний
7.	Левовфлоксацин	-4,11	0,97221	Низькоселективний
8.	Меропенем	-3,90	1,40	Низькоселективний
9.	Ципрофлоксацин	-2,41	16,98	Низькоселективний
10.	Гентаміцин	□	□	Неактивний
11.	Кларитроміцин	□	□	Неактивний
12.	Азитроміцин	□	□	Неактивний
13.	Цефепім	□	□	Неактивний
14.	Цефтазидим	□	□	Неактивний

Примітка: a - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 5

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну та
антибактеріальних препаратів зі структурою AHS Rhl

№	Ліганд	AHS Rhl		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Кларитроміцин	-18,54	0,000000000253	Високоселективний
2.	Доксициклін	-10,99	0,00000881	Високоселективний
3.	Азитроміцин	-10,16	0,00003572	Високоселективний
4.	Флуконазол	-8,35	0,00075818	Високоселективний
5.	(+)-катехін	-8,01	0,00133	Середньоселективний
6.	Ципрофлоксацин	-7,84	0,00178	Середньоселективний
7.	Левовфлоксацин	-6,62	0,01408	Середньоселективний
8.	Цефтазидим	-6,43	0,0193	Середньоселективний
9.	Хлорамфенікол	-5,88	0,04912	Середньоселективний
10.	Орнідазол	-5,20	0,15405	Низькоселективний
11.	Цефепім	-5,05	0,19772	Низькоселективний
12.	Меропенем	-4,80	0,30528	Низькоселективний
13.	Цефтріаксон	-4,48	0,51643	Низькоселективний

14.	Гентаміцин	☐	☐	Неактивний
-----	------------	--------------------------	--------------------------	------------

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 6

Результати молекулярного докінгу (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів зі структурою дигуанілатциклазою

№	Ліганд	Дигуанілатциклаза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Доксициклін	-9,14	0,00019913	Високоселективний
2.	Цефтазидим	-8,06	0,00124	Середньоселективний
3.	Кларитроміцин	-8,03	0,00131	Середньоселективний
4.	(+)-катехін	-7,24	0,00491	Середньоселективний
5.	Хлорамфенікол	-6,59	0,01488	Середньоселективний
6.	Флуконазол	-6,45	0,01867	Середньоселективний
7.	Меропенем	-6,35	0,02203	Середньоселективний
8.	Ципрофлоксацин	-6,31	0,02356	Середньоселективний
9.	Левовфлоксацин	-5,32	0,12516	Низькоселективний
10.	Цефтріаксон	-5,19	0,15567	Низькоселективний
11.	Орнідазол	-4,72	0,34569	Низькоселективний
12.	Гентаміцин	-4,49	0,51373	Низькоселективний
13.	Цефепім	-4,40	0,593	Низькоселективний
14.	Азитроміцин	-2,79	8,97	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 7

Схематичний поділ (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів на дві категорії

№	Речовина	ДНК-гіраза	ДГФР	Деацетилаза	AHS LasI	AHS Rhl	Дигуанілатциклазою
1	(+)-катехін	#	✓	#	✓	#	#
2	Гентаміцин	☐	#	#	☐	☐	☐
3	Доксициклін	✓	✓	✓	☐	✓	✓
4	Кларитроміцин	✓	✓	✓	☐	✓	
5	Азитроміцин	✓	✓	✓	☐	✓	☐
6	Хлорамфенікол	#	#	#	✓	#	#
7	Цефтріаксон	☐	#	#	#	☐	☐
8	Орнідазол	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9	Ципрофлоксацин	#	#	#	☐		
10	Цефепім	✓	✓	✓	☐	☐	☐
11	Цефтазидим	#	✓	✓	☐		
12	Меропенем	#	#	#	☐	☐	
13	Левовфлоксацин	✓	✓	✓	☐		☐
14	Флуконазол	#	✓	#	✓	✓	#

Примітка: ✓ - високий рівень селективності; # - середній рівень селективності; ☐ низький або неактивний рівень селективності.

Таблиця 8

Діаметр інгібування (мм), отриманий у результаті скринінгу антимікробного ефекту проти резистентних штамів *P. aeruginosa*, *E. cloacea*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* за допомогою методу дифузії в агарі з (+)-катехіном і антибактеріальних препаратів ($X \pm SD$)

Досліджуваний зразок	Концентрація,	
----------------------	---------------	--

	ММОЛЬ	K. pneumoniae 18	P. aeruginosa 18	E. cloacea 17	A. baumannii 150
(+)-катехін	0,003	23,0±0,2	22,0±0,3	23,0±0,3	21,0±0,3
Гентаміцин	0,003	Ріст	Ріст	17,0±0,3	17,5±0,3
(+)-катехін + Гентаміцин	0,003+0,003	25,0±0,3	26,0±0,3	27,0±0,3	24,0±0,3
Доксициклін	0,003	15,0±0,3	Ріст	16,0±0,3	17,0±0,3
(+)-катехін + Доксициклін	0,003+0,003	24,0±0,3	25,0±0,3	24,0±0,2	24,0±0,3
Кларитроміцин	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	Ріст
(+)-катехін + Кларитроміцин	0,003+0,003	25,0±0,3	27,0±0,3	27,0±0,3	25,0±0,3
Азитроміцин	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	Ріст
(+)-катехін + Азитроміцин	0,003+0,003	25,0±0,3	27,0±0,2	27,0±0,2	26,0±0,3
Хлорамфенікол	0,003	Ріст	12,5±0,2	19,5±0,2	Ріст
(+)-катехін + Хлорамфенікол	0,003+0,003	27,0±0,2	28,0±0,3	26,0±0,2	26,0±0,3
Орнідазол	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	10,0±0,2
(+)-катехін + Орнідазол	0,003+0,003	24,0±0,2	27,0±0,3	25,0±0,2	27,0±0,3
Цефепім	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	Ріст
(+)-катехін + Цефепім	0,003+0,003	25,0±0,3	24,0±0,2	27,0±0,3	26,0±0,2
Цефтріаксон	0,003+0,003	Ріст	Ріст	Ріст	Ріст
(+)-катехін + Цефтріаксон	0,003+0,003	26,0±0,3	27,0±0,2	27,0±0,2	27,0±0,3
Меропенем	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	16,0±0,2
(+)-катехін + Меропенем	0,003+0,003	28,0±0,3	28,0±0,2	28,0±0,2	26,0±0,3
Левовфлоксацин	0,003	Ріст	Ріст	23,5±0,2	20,5±0,2
(+)-катехін + Левовфлоксацин	0,003+0,003	25,0±0,2	25,0±0,3	26,0±0,2	26,0±0,2
Флуконазол	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	13,5±0,2
(+)-катехін + Флуконазол	0,003+0,003	25,0±0,2	27,0±0,2	26,0±0,2	25,0±0,3

За результатами дослідженнями отриманими у Таблицях 1, 2, 3, 4, 5, 6 було встановлено, що (+)-катехін є високоселективним інгібітором ДГФР і AHS LasI. У Таблиці 7 відображено схематичний поділ (+)-катехіну та антибактеріальних препаратів на три категорії: перша категорія - це інгібітори, які є високоселективними, друга категорія - це інгібітори, які є середньоселективними, та третя категорія - низькоселективними. Відповідно, до даної схеми можна зробити висновок, що не існує ідеального антибактеріального препарату. У даному випадку, антибактеріальні засоби є низькоселективними або неактивними інгібіторами по ряду механізмів.

У Таблиці 8 показано результати антибактеріальної дії (+)-катехіну, антибактеріальних препаратів та комбінації (+)-катехіну і антибактеріальних препаратів у молярному співвідношенні 1:1. Результати дослідження показали, що (+)-катехін пригнічує ріст резистентних штамів бактерій. У свою чергу, при комбінації (+)-катехіну і антибактеріальних препаратів було показано зняття резистентності та підвищення антибактеріальних властивостей. Також, було встановлено, що навіть флуконазол у комбінації з (+)-катехіном почав активно пригнічувати резистентні штами.

Встановлено, що комбінація (+)-катехіну та антибактеріальної дії у молярному співвідношенні 1:1 є оптимальним.

Таким чином, при комбінації двох речовин, які мають різні механізми дії, антибактеріальна дія препаратів підвищилась і резистентні штами стали чутливими до дії антибактеріальних препаратів.

Спосіб одержання композиції (+)-катехіну з антибактеріальними препаратами для зниження резистентності штамів A. baumannii, P. aeruginosa, E. cloacea і K. pneumoniae має ряд суттєвих переваг:

- 1) простота та можливість проведення на стандартному обладнанні у промислових умовах України;
- 2) (+)-катехін є не токсичним, на території України є сировина база для його одержання;
- 3) наявність вираженої антибактеріальної дії, одержаного за заявленим способом;
- 4) перспективність використання даної композиції у створенні нових та модифікації вже відомих лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. 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: 24.07.2024).

2. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020 / V. Kondratiuk et al. *Journal of Hospital Infection*. 2021. Vol. 112. P. 69-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.020> (date of access: 24.07.2024).
3. Petrosillo N., Petersen E., Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00264-5) (date of access: 24.07.2024).
4. WHO Regional Office for Europe (WHO/Europe)/European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO/Europe; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>.
5. Molecular surveillance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Ukrainian patients, Germany, March to June 2022 / T. Schultze et al. *Eurosurveillance*. 2023. Vol. 28, no. 1. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.1.2200850> (date of access: 24.07.2024).
6. Ganeshpurkar A., Saluja A. K. The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017. Vol. 25, no. 2. P. 149–164. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025> (date of access: 01.06.2025).
7. RCSB PDB: Homepage. RCSB PDB: Homepage. Access at: <https://www.rcsb.org/>.
8. PubChem. Access at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. Access at: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011>.
10. 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: 24.07.2024).