

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І. І. МЕЧНИКОВА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**МЕЛЬНИК АНАТОЛІЙ ЛЕОНІДОВИЧ**

УДК 615.28:615.332:615.243 2/9

**АНТИБАКТЕРІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ГЕЛЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ  
НА ОСНОВІ ХМЕЛЕПРОДУКТІВ ВІДНОСНО ДОМІНУЮЧИХ  
РІЗНОВИДІВ ЗБУДНИКІВ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ**

03.00.07 - мікробіологія



**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Харків – 2017**

Дисертація є рукопис.

Роботу виконано в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України».

**Науковий керівник:** кандидат медичних наук, старший науковий співробітник **Казмірчук Віктор Володимирович**, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», завідувач лабораторії протимікробних засобів

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Філімонова Наталія Ігорівна**, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології;

доктор медичних наук, професор **Корнійчук Олена Петрівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри мікробіології.

Захист дисертації відбудеться *«7» квітня 2017 р. о 13.00* годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

Автореферат розісланий *«6» березня 2017 р.*

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01  
кандидат медичних наук



Бруснік С.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Запальні захворювання пародонту (ЗЗП) є одними з найбільш розповсюджених хвороб людини, які призводять до значних соціально-економічних збитків і зниження якості життя. На початку ХХІ сторіччя профілактика та лікування ЗЗП залишається актуальною проблемою медицини. Висока частота уражень пародонту значною мірою обумовлена особливостями його будови і функцій, загальним станом здоров'я людини, постійним впливом мікроорганізмів, серед яких домінуючу роль відіграють умовнопатогенні та патогенні бактерії (Калиниченко Ю.А., Сиротченко Т.А., 2010; Sekici A. et al., 2014; Stanko P. and Izakovicova H., 2014).

Мікрофлора при запальних захворюваннях пародонту відрізняється від мікробіоценозу порожнини рота здорової людини наявністю своєрідних симбіотичних асоціацій із конкретним домінуючим видом збудника (Захаров А.А., Ильина Н.А., 2007; Модринская Ю.В., Латышева С.В., 2008; Barros S., Offenbacher S., 2014).

Основним елементом сучасного протоколу надання медичної допомоги при захворюваннях пародонту залишається системне або локальне застосування протимікробних засобів. Сучасні антибіотики та хіміопрепарати, які використовуються у стоматологічній практиці для лікування ЗЗП, тотально впливають на усі ланки біоценозу порожнини рота і призводять до його небажаних змін. Крім того, навіть короточасний позитивний ефект використання вказаних лікарських засобів може поєднуватись з селекційним підвищенням стійкості патогенів до антибактерійних засобів, що у цілому знижує очікувану результативність традиційної терапії (Супрун Э.В. и др., 2013).

В останні роки в медичній практиці все більш активно застосовуються фітопрепарати, що пояснюється рядом їх переваг: відсутністю в більшості випадків негативних побічних ефектів при тривалому використанні, повільним формуванням стійкості до їх дії у збудників захворювань, поєднанням протимікробної активності з ранозагоювальним та протизапальним ефектами, відносно нижчою вартістю (Бойко Н.Н. та ін., 2015; Schmuck J. et al., 2015; Zaveri H. et al., 2016).

У стоматології в теперішній час для лікування різних захворювань використовується широкий спектр лікарських рослин, зборів і фітопрепаратів, а також накопичено значні наукові дані щодо їх впливу на клінічний перебіг хвороб, місцевий і загальний імунітет, обмін речовин, мікрофлору та функцію тканин пародонту (Шагалиева Н.Р. и др., 2013; Прокопенко М.В., 2014; Zaveri H. et al., 2016). Наявність у складі рослинних препаратів мікроелементів та біологічно активних речовин (БАР) дозволяє їх застосовувати для профілактики і лікування хвороб пародонту та слизової оболонки порожнини рота (Flores C. and Pimentel B., 2006; Bhat G. et al., 2011; Palombo E., 2011; Казмірчук В. В. та ін., 2015).

Однією із найбільш перспективних рослин, яка може бути використана при створенні нових фітопрепаратів для профілактики та лікування ЗЗП, є хміль

звичайний (*Humulus Lupulus L.*). Різноманітний спектр БАР хмелю та хмелепродуктів, а саме, наявність поліфенолів, гірких речовин і ефірної олії, обумовлює його бактерицидні та фунгіцидні властивості (Ляшенко М.І. та ін., 2004; Довга І.М. та ін., 2015; Казмірчук В.В. та ін., 2015, 2016).

Найбільш зручною лікарською формою для місцевої терапії ЗЗП є гелі, які легко наносяться на локальну ділянку ясен і при контакті зі слизовою поверхнею утворюють захисну плівку діючої речовини, що дозволяє зберегти її оптимальну концентрацію та пролонгувати терапевтичний ефект препарату (Ролик С. Н. и др., 2011; Супрун Э. В. и др., 2013; Бобирьов В.М. и др., 2013; Токмакова С.И. и др., 2014; Amanlou M. et al., 2006; Machado M. et al., 2010; Ashwini S. et al., 2012; Kumar G. et al., 2013).

Вищевикладене обґрунтовує актуальність та доцільність розробки нових гелевих композицій на основі хмелепродуктів з антибактерійною та фунгіцидною дією для профілактики і лікування ЗЗП.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень НАМН України в лабораторії протимікробних засобів ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України" у межах бюджетної НДР "Експериментальне обґрунтування розробки лікарських засобів протимікробної дії з продуктами хмелю для профілактики і лікування запальних захворювань ротової порожнини" (номер державної реєстрації 0108U001294), в якій дисертантом виконано дослідження з вивчення спектру і рівня протимікробної активності екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ), екстракту хмелю спиртового (ЕХС), ефірної олії хмелю (ЕОХ) щодо референтних і клінічних штамів бактерій та грибів, швидкості формування резистентності мікроорганізмів до ЕХВ, а також визначено органолептичні, фізичні і фізико-хімічні властивості найбільш перспективного зразку гелю з ЕХВ.

**Мета і завдання досліджень.** *Мета роботи* – мікробіологічне обґрунтування перспективи використання хмелепродуктів при розробці нових гелевих композицій для підвищення ефективності профілактики і лікування запальних захворювань пародонту.

Для досягнення мети сформовано наступні *основні завдання*:

1. Визначити якісний та кількісний біохімічний склад спиртового, вуглекислотного екстрактів і ефірної олії хмелю за допомогою хроматографічних досліджень;
2. Дослідити спектр і рівень антибактерійної та протигрибкової дії спиртового, вуглекислотного екстрактів і ефірної олії хмелю щодо музейних тест-штамів та відібрати зразок з найвищою протимікробною активністю;
3. Розробити нові гелеві композиції на основі відібраного зразку хмелепродуктів;
4. Визначити оптимальний склад гелю з найвищою антибактерійною та протигрибковою активністю щодо референтних тест-штамів

- мікроорганізмів;
5. Вивчити протимікробну активність оптимального складу гелю відносно клінічних штамів домінуючих різновидів збудників ЗЗП;
  6. Дослідити швидкість формування резистентності у мікроорганізмів до відібраного зразку хмелепродуктів, який є основним протимікробним компонентом гелевої композиції;
  7. Визначити органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості нового лікарського засобу.

*Об'єкт дослідження* – фармакокорекція ЗЗП, хмелепродукти: спиртовий, вуглекислотний екстракти і ефірна олія хмелю; нові гелеві композиції на основі хмелепродуктів.

*Предмет дослідження* – антибактерійна і протигрибкова активність хмелепродуктів, швидкість формування резистентності у мікроорганізмів до відібраного зразку хмелепродуктів, органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості створеної гелевої композиції.

**Методи дослідження** – мікробіологічні (дослідження антибактерійної і протигрибкової активності зразків хмелепродуктів та розроблених на їх основі гелевих композицій, вивчення швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ), хроматографічні (визначення якісного та кількісного біохімічного складу зразків хмелепродуктів), фізичні та фізико-хімічні (визначення органолептичних характеристик, показника рН, однорідності, реологічних властивостей, осмотичної активності, термостабільності нової гелевої композиції), математико-статистичні (обробка отриманих даних за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel 2007 з оцінюванням значень протимікробної активності досліджуваних зразків хмелепродуктів і гелевих композицій з препаратами порівняння).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше експериментальним шляхом встановлено високу протимікробну активність ЕХВ. За результатами дослідження впливу допоміжних речовин на протимікробну активність ЕХВ обрано поліетиленоксид (ПЕО) 400, пропіленгліколь (ППГ) та розроблено оптимальний склад нового лікарського засобу. Доведено високу протимікробну активність гелю відносно музейних грамположитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) і грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) мікроорганізмів та клінічних домінуючих різновидів збудників захворювань пародонту (*Streptococcus mutans*, *Neisseria perflava*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*). Вперше досліджено швидкість формування резистентності мікроорганізмів до ЕХВ. Вивчено органолептичні, фізичні і фізико-хімічні властивості гелю з ЕХВ та визначено його стабільність і відповідність показникам якості (опис, рН, в'язкість, однорідність) та чинним вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати досліджень вперше обґрунтовують перспективність створення нового протимікробного засобу у формі гелю на основі ЕХВ для

підвищення ефективності профілактики і лікування запальних захворювань пародонту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Для лікування ЗЗП в якості препаратів місцевого застосування рекомендовано використовувати фітозасоби (патент України на корисну модель № 107411).

Створено новий протимікробний засіб у формі гелю для підвищення ефективності профілактики і лікування ЗЗП, в якому за рахунок використання ЕХВ та потенціюючої дії допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання технологічних і фармакологічних властивостей (патент України на корисну модель № 113906).

Отримані результати наукових досліджень щодо антимікробних властивостей нової гелевої композиції на основі ЕХВ відносно домінуючих різновидів збудників захворювань пародонту використовуються в навчальних програмах вищих навчальних медичних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України: Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 08.07.2016 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 08.07.2016 р.), Харківській медичній академії післядипломної освіти (акт впровадження від 04.07.2016 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом визначено якісний та кількісний біохімічний склад спиртового, вуглекислотного екстрактів і ефірної олії хмелю за допомогою хроматографічних досліджень. Особисто було визначено мету і об'єкт дослідження, сплановано та виконано експериментальні дослідження щодо вивчення протимікробної активності ЕХВ, ЕХС та ЕОХ відносно референтних тест-штамів грамположитивних та грампегативних бактерій і грибів роду *Candida*. Дисертантом вивчено антибактерійну та протигрибкову активність оптимального складу гелю з ЕХВ 0,5 %, досліджено формування резистентності у клінічних тест-штамів мікроорганізмів до ЕХВ. Визначено органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості оптимального складу гелю ЕХВ 0,5 %.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих із співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку наукових робіт.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався і обговорювався на XV з'їзді мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України "Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності" (Харків, 2011); науково-практичній конференції "Довкілля і здоров'я" (Тернопіль, 2012), міжнародній науковій конференції "Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями" (Харків, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції "Довкілля і здоров'я" (Тернопіль, 2013); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції "Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії" (Харків, 2014); IV

науково-практичній конференції з міжнародною участю "Створення досягнення фармацевтичної технології та біотехнології" (Харків, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями" (Харків, 2015); міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації" (Одеса, 2015); дистанційній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених "Иновации в медицине и фармации 2015" (Минск, 2015); міжнародній науково-практичній конференції "Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті" (Одеса, 2016) та науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю "Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку" (Харків, 2016).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових робіт (2 одноосібно), серед них 9 статей (7 – у наукових фахових виданнях, 5 – включено до міжнародних наукометричних баз та 1 – у іноземному виданні), 2 патенти України на корисну модель, 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист МОЗ України та 16 тез у матеріалів міжнародних з'їздів та науково-практичних конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 163 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури. Робота містить 26 таблиць і 10 рисунків. Список використаної літератури включає 187 джерел, з них 80 кирилицею та 107 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Огляд літератури.** В огляді літератури висвітлено актуальність проблеми боротьби з запальними захворюваннями пародонту та слизової оболонки ротової порожнини. Серед протимікробних засобів, що застосовуються місцево в стоматології та щелепно-лицевій хірургії, найбільшого поширення набули антибіотики та хіміопрепарати, які використовуються для профілактики і лікування зазначених хвороб.

Розглянуто проблеми, пов'язані з розвитком полірезистентності у штамів мікроорганізмів до протимікробних препаратів. Незважаючи на досягнення сучасної стоматології, проблема профілактики і лікування ЗЗП потребує нагального вирішення, через те що більшість засобів і методів лікування залишається на недостатньо ефективному рівні. Постійною перешкодою для досягнення ефективною терапії є полірезистентність штамів збудників ЗЗП до антибактерійних та протигрибкових препаратів. Проаналізовано дані літератури щодо пошуку нових протимікробних засобів і з'ясовано, що одним з перспективних напрямків є використання речовин рослинного походження, а саме, хмелю та хмелепродуктів. Широкий спектр БАР хмелю звичайного зумовив його використання в медичній практиці. Незважаючи на різновекторний комплекс фармакологічних властивостей хмелю

(протизапальних, антибактеріальних, протигрибкових, антиоксидантних тощо), його медичне використання обмежене препаратами седативної дії. Тому, створення нового протимікробного засобу на основі хмелепродуктів у формі гелю для підвищення ефективності профілактики і лікування ЗЗП є актуальним та перспективним науковим завданням.

**Матеріали і методи досліджень.** Дослідження проводились в атестованій лабораторії протимікробних засобів (ЛПЗ) ДУ "ІМІ НАМН". Свідоцтво про атестацію ЛПЗ за № 100-083/2015 видано ДП "Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації Міністерства економічного розвитку України" 30 квітня 2015 р. і чинне до 28 квітня 2019 р., засвідчує, що ЛПЗ відповідає критеріям атестації й атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду згідно з галуззю атестації.

Зразки ЕХС, ЕХВ та ЕОХ для проведення досліджень були надані Інститутом сільського господарства Полісся НААН України за договором про науково-технічне співробітництво від 13 січня 2014 р.

У роботі було використано 9 референтних (музейних) тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* АТСС 25923, *S. aureus* АТСС 6538-Р, *S. epidermidis* № 16589, *Staphylococcus haemolyticus* № 16590, *S. pneumoniae* АТСС 49619, *Bacillus cereus* АТСС 10702, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9127, *C. albicans* АТСС 885-653) та 21 штам клінічних ізолятів різновидів мікроорганізмів, що належать до групи збудників ЗЗП, які відповідно було одержано з лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ "ІМІ НАМН" та від ПП "Елістом" (за договором про науково-технічне співробітництво від 13 січня 2014 року).

Мікробне навантаження при визначенні протимікробної активності ЕХС, ЕХВ та ЕОХ становило близько  $1,5 \times 10^7$  КУО/мл, що відповідає стандарту мутності 0,5 од. за Мак-Фарландом.

Швидкість формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ досліджували *in vitro* методом пасажів. Досліди виконувались за допомогою тест-штамів, як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а також грибів роду *Candida*. Формування резистентності вивчали на клінічних штаммах *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 і *C. albicans* КЛПЗ-19 при їх багаторазових пересівах на поживних середовищах (бульон Мюллера-Хінтона і агар Сабуро), що містили зростаючі концентрації ЕХВ, з відтворенням тридцяти пасажів в п'яти повторах. Матеріалом для кожного наступного пасажу служила культура, що давала ріст на середовищі, в якому містилась найбільша кількість ЕХВ.

Показник рН гелю з ЕХВ (10 % розчин) визначали потенціометрично на іонометрі універсальному ЕВ-74 (Україна) відповідно до вимог ДФУ 1, п. 2.2.3.

Однорідність гелю визначали відповідно до вимог ДФУ 1, Додаток 1.

Визначення реологічних властивостей гелю проводили відповідно до методики ДФУ 1, п. 2.2.10 з використанням ротаційного віскозиметру "Реотест-2" (Німеччина) із коаксіальними циліндрами.



Осмоличну активність гелю визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за допомогою приладу, який складається з камери для діалізату і внутрішнього циліндру.

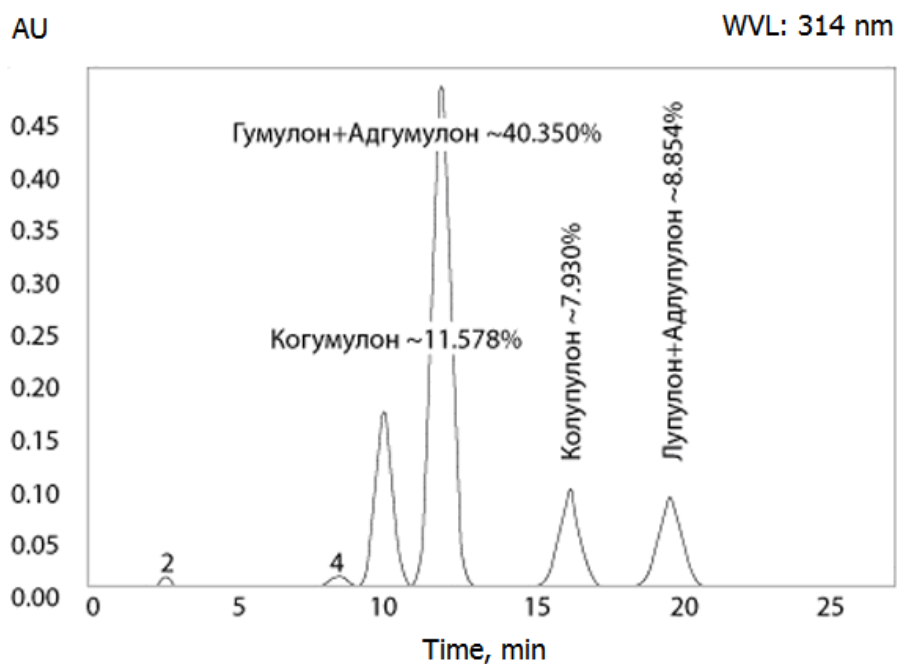
Визначення термостабільності проводили за ГОСТ 29188.3 – 91 "Косметические изделия. Методы определения стабильности".

Хроматографічні дослідження проводились на рідинному хроматографі LC-20 AD фірми "Shimadzu" (Японія) та Star3400 фірми "Varian" (США) з використанням кварцової капілярної колонки.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням Microsoft Excel 2007 і його додаткового компоненту "Пакет аналізу". При оцінюванні значень протимікробної активності досліджуваних зразків хмелепродуків і гелевих композицій з препаратами порівняння застосовували двохвибірковий t-тест. Рівень відмінностей оцінювали як статистично значимий при  $p < 0,05$ .

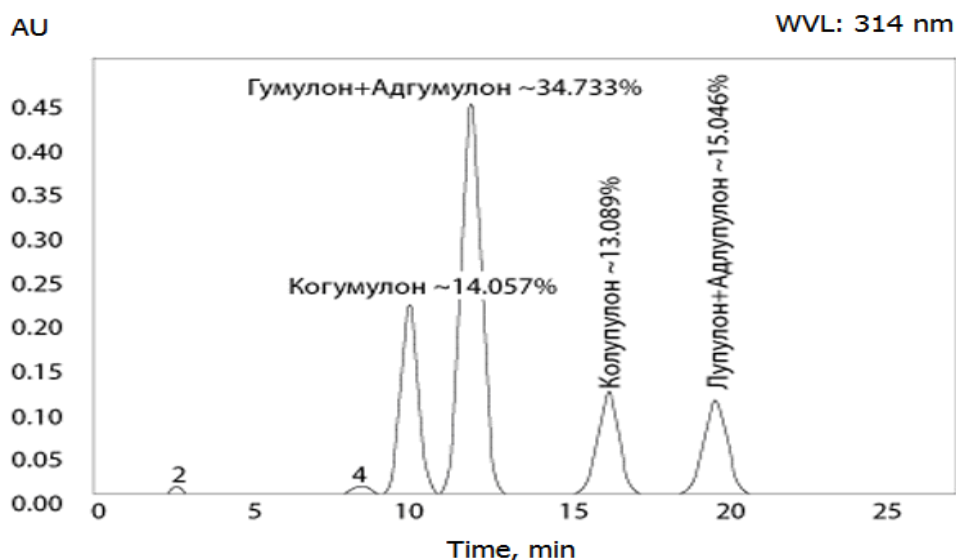
**Результати власних досліджень та їх обговорення. У третьому розділі** представлені дані стосовно якісного та кількісного біохімічного складу зразків екстракту хмелю спиртового (ЕХС), екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) та ефірної олії хмелю (ЕОХ). Ідентифікацію речовин, які входять до складу ЕХС та ЕХВ проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), а склад ЕОХ визначали за методом газової хроматографії (ГХ) з використанням кварцової капілярної колонки. Методами ВЕРХ і ГХ в зразках ЕХС, ЕХВ, ЕОХ було визначено хроматографічні піки гірких сполук: кугумулона, гумулон - адгумулона, кулупулона, лупулон – адлупулона, які використовували для стандартизації.

Показано, що в ЕХС виявлено вміст гірких речовин у кількості: когумулона – 11,578 %; гумулон – адгумулон – 40,350 %; колупулон – 7,930 %; лупулон – адлупулон – 8,854 % (рис. 1).



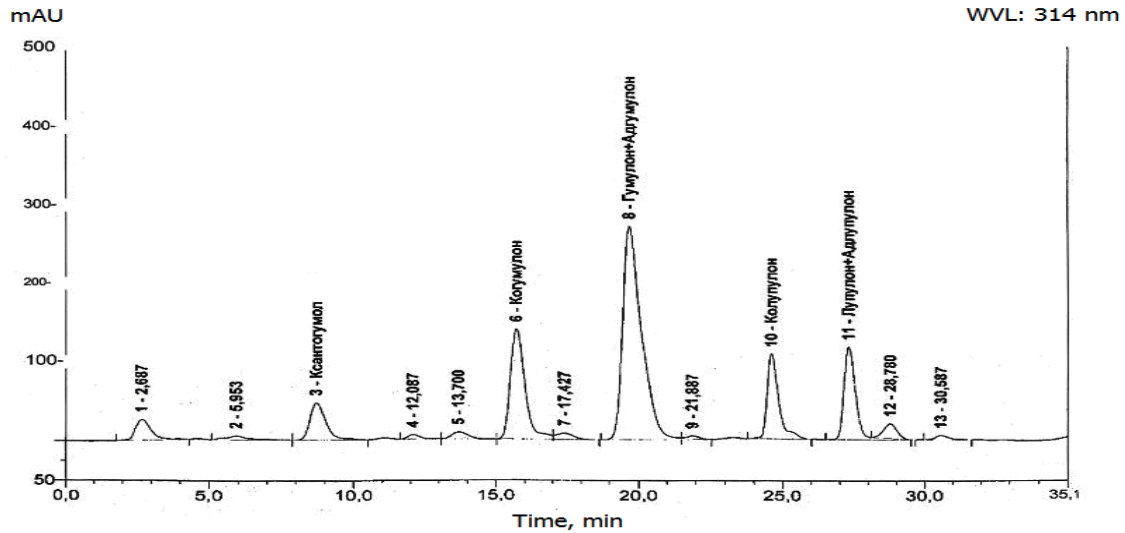
**Рис. 1.** Хроматограма екстракту хмелю спиртового. AU - absorbance unit (одиниці оптичної щільності); WVL – wavelength (довжина хвилі); Time, min – час, хвилини.

В ЕХВ відповідно: когумулон – 14,057 %; гумулон – адгумулон – 34,733 %; колупулон – 13,089 %; лупулон – адлупулон – 15,046 % (рис. 2).



**Рис. 2.** Хроматограма екстракту хмелю вуглекислотного. AU - absorbance unit (одиниці оптичної щільності); WVL – wavelength (довжина хвилі); Time, min – час, хвилини.

У ЕОХ відповідно: ксантогумулон – 6,24 %; гумулон – адгумулон – 42,95 %; когумулон – 17,46 %; колупулон – 10,67 %; лупулон – адлупулон – 11,78 % (рис. 3).



**Рис. 3.** Хроматограма ефірної олії хмелю. mAU - one-thousandth of an absorbance unit (одна тисячна одиниць оптичної щільності); WVL – wavelength (довжина хвилі); Time, min – час, хвилини.

За експериментальними даними хроматографічного вивчення встановлено якісний та кількісний біохімічний склад зразків хмелепродуктів, що дозволяє зробити наступні узагальнення. В усіх різновидах експериментальних зразків хмелепродуктів домінуючою складовою гірких сполук є гумулон-адгумулон, а відносно найменшою - колупулон. Вуглекислотний екстракт у порівнянні із спиртовим екстрактом і ефірною олією хмелю характеризується дещо нижчим вмістом гумулону-адгумулону та відносно вищою кількістю колупулону і лупулону-адлупулону. Виявлені відмінності в біохімічному складі гірких сполук досліджених зразків екстрактів і ефірної олії хмелю додатково обґрунтовує доцільність вивчення їх протимікробної активності.

У **четвертому розділі** визначено протимікробну дію ЕХВ, ЕХС та ЕОХ щодо музейних референс-штамів мікроорганізмів.

У якості речовин і препаратів з протимікробною дією для порівняння було обрано спирт етиловий 96 % (К<sub>1</sub>), "Хлорофіліпт розчин спиртовий 10 мг/мл" (К<sub>2</sub>) та "Хлорофіліпт розчин в олії 20 мг/мл" (виробництва ТОВ Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків), який розведено у спирті етиловому 96 % з їх об'ємними частками у співвідношенні 1:5 (К<sub>3</sub>).

У табл. 1-3 наведено дані результатів дослідження протимікробної активності ЕХВ, ЕХС та ЕОХ щодо референтних тест-штамів мікроорганізмів.

Таблиця 1

**Протимікробна активність ЕХВ щодо тест-штамів мікроорганізмів**

№ п/п	Тест-штами мікроорганізмів	Розчин ЕХВ у спирті етиловому						К <sub>1</sub> <sup>2)</sup>
		90°	70°	60°	50°	40°	30°	
		Діаметр зон затримки росту, мм М ± m						
1	<i>S. aureus</i>	35,6	32,0	28,2	20,4	10,8	9,8	17,0

	ATCC 25923	±1,5 <sup>1)</sup>	±2,3 <sup>1)</sup>	±2,4 <sup>1)</sup>	±2,2	±1,2	±0,4	±2,3
2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	19,4 ±1,5 <sup>1)</sup>	18,2 ±1,2 <sup>1)</sup>	10,2 ±0,7	9,4 ±0,4	9,2 ±0,6	9,0 ±0,7	10,2 ±0,7
3	<i>S. haemolyticus</i> № 16590	19,8 ±1,8 <sup>1)</sup>	17,0 ±1,1 <sup>1)</sup>	11,6 ±1,2 <sup>1)</sup>	9,4 ±0,7	8,8 ±0,5	9,2 ±0,7	8,6 ±0,4
4	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	24,6 ±1,9 <sup>1)</sup>	22,0 ±2,4	20,2 ±1,9	17,0 ±1,4	9,4 ±0,7	9,4 ±0,7	19,2 ±1,5
5	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	25,6 ±1,9 <sup>1)</sup>	20,2 ±1,2	18,2 ±1,5	15,0 ±0,9	9,4 ±0,7	9,2 ±0,6	17,4 ±1,4
6	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9127	25,2 ±1,9 <sup>1)</sup>	23,2 ±1,5	19,8 ±1,5	15,6 ±1,1	9,0 ±0,4	9,0 ±0,4	20,2 ±1,5
7	<i>E.coli</i> ATCC 25922	27,4 ±0,9 <sup>1)</sup>	26,8 ±1,5 <sup>1)</sup>	22,8 ±1,2	16,1 ±1,0	11,8 ±0,9	10,2 ±0,8	21,5 ±1,2
8	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	23,6 ±2,9 <sup>1)</sup>	19,0 ±1,6	17,6 ±1,2	16,4 ±0,2	10,4 ±0,2	9,2 ±0,2	20,2 ±0,8
9	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	28,8 ±1,7 <sup>1)</sup>	18,6 ±0,4 <sup>1)</sup>	19,0 ±0,7 <sup>1)</sup>	9,4 ±0,7	9,2 ±0,6	9,2 ±0,6	16,0 ±1,1

Примітки: <sup>1)</sup>  $p < 0,05$  у порівнянні з  $K_1$ ; <sup>2)</sup>  $K_1$  – спирт етиловий.

Таблиця 2

## Протимікробна активність ЕХС щодо тест-штамів мікроорганізмів

№ п/п	Тест-штами мікроорганізмів	Розчин ЕХС у спирті етиловому						K <sub>2</sub> <sup>2)</sup>
		90°	70°	60°	50°	40°	30°	
		Діаметр зон затримки росту, мм М ± m						
1	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	33,6 ±0,9 <sup>1)</sup>	30,8 ±1,0 <sup>1)</sup>	28,0 ±1,1 <sup>1)</sup>	21,2 ±0,8 <sup>1)</sup>	11,0 ±0,4	10,0 ±0,8	17,2 ±1,2
2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	20,0 ±1,1 <sup>1)</sup>	19,2 ±0,9 <sup>1)</sup>	13,0 ±0,7	10,6 ±1,2	10,4 ±1,0	10,0 ±0,7	11,0 ±1,0
3	<i>S. haemolyticus</i> № 16590	20,2 ±0,9 <sup>1)</sup>	17,8 ±0,9 <sup>1)</sup>	12,0 ±1,1 <sup>1)</sup>	9,6 ±0,7	9,4 ±0,4	9,2 ±0,7	9,2 ±0,6
4	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	24,4 ±1,9 <sup>1)</sup>	23,6 ±1,6 <sup>1)</sup>	20,0 ±1,8	16,4 ±1,2	9,6 ±0,7	9,8 ±0,7	19,0 ±1,4
5	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	25,8 ±1,8 <sup>1)</sup>	20,2 ±1,2 <sup>1)</sup>	17,8 ±1,4	15,6 ±1,3	10,0 ±0,6	9,6 ±0,5	18,2 ±1,2
6	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9127	24,6 ±1,7 <sup>1)</sup>	22,4 ±0,9 <sup>1)</sup>	20,2 ±1,2	15,4 ±0,9	9,4 ±0,2	9,0 ±0,4	20,6 ±1,1
7	<i>E. coli</i> ATCC 25922	24,4 ±0,9 <sup>1)</sup>	21,8 ±1,5	20,8 ±1,2	15,1 ±1,0	10,8 ±0,9	10,0 ±0,8	21,6 ±1,2
8	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	22,6 ±2,8 <sup>1)</sup>	18,9 ±1,3	17,0 ±1,2	16,1 ±0,2	11,5 ±0,2	9,1 ±0,2	18,2 ±0,8
9	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	25,8 ±0,7 <sup>1)</sup>	19,2 ±0,7 <sup>1)</sup>	17,4 ±0,5	10,8 ±0,5	9,8 ±0,8	9,6 ±0,8	16,8 ±1,4

Примітки: <sup>1)</sup> p < 0,05 у порівнянні з K<sub>2</sub>; <sup>2)</sup> K<sub>2</sub> – хлорофіліпт розчин спиртовий.

Таблиця 3

## Протимікробна активність ЕОХ щодо тест-штамів мікроорганізмів

13	Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм (М ± m)	
		ефірна олія хмелю у спирті етиловому 1 : 5	K <sub>3</sub> <sup>2)</sup>
1	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	18,4±1,0 <sup>1)</sup>	10,8±0,9
2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	17,2±0,9 <sup>1)</sup>	9,8±0,6
3	<i>S. haemolyticus</i> № 16590	16,4±0,8 <sup>1)</sup>	10,0±0,8
4	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	10,7±1,0	9,4±0,5
5	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	12,0±0,9 <sup>1)</sup>	9,8±0,6
6	<i>K. pneumoniae</i> K-7 NCTC 9127	14,8±0,7	12,6±0,9
7	<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,2±0,8 <sup>1)</sup>	13,1±0,9
8	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	14,4±0,7 <sup>1)</sup>	11,7±0,5
9	<i>C. albicans</i> ATCC 885 - 653	16,2±0,7 <sup>1)</sup>	13,2±0,7

Примітки: <sup>1)</sup> p < 0,05 у порівнянні з K<sub>3</sub>; <sup>2)</sup> K<sub>3</sub> – хлорофіліпт розчин в олії.

За результатами цього розділу досліджень встановлено, що найбільшою антибактерійною активністю відносно референтних штамів грамозитивних (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pneumoniae* ATCC 49619) та грамнегативних (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) мікроорганізмів характеризується зразок ЕХВ. Крім того, зазначений зразок хмелепродуктів має виражений протигрибковий ефект щодо грибів роду *Candida*. Тому, ЕХВ було відібрано в якості протимікробного компонента для конструювання нових гелевих композицій.

У *п'ятому розділі* представлено дані щодо складів розроблених експериментальних зразків гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами, а також результати вивчення їх протимікробної активності щодо тест-штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп.

В цілому розроблено вісім нових експериментальних зразків (№№ 1-8) гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами в різних концентраціях (масова частка, або мас. %): ППГ - від 5,0 до 15,0, ПЕО 400 - від 5,0 до 15,0, карбомер - від 0,7 до 1,0 натрію гідроксид - від 0,08 до 1,12, вода до 100 (табл. 4).

Таблиця 4

**Експериментальні зразки гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами**

Композиція, № п/п	Концентрація ЕХВ, мас. %	Допоміжні речовини, мас. %				
		ППГ	ПЕО 400	карбомер	натрію гідроксид	вода
1	0,5	5,0	5,0	1,0	0,20	до 100
2	0,5	5,0	10,0	1,0	0,20	до 100
3	0,5	5,0	15,0	1,0	0,20	до 100
4	0,5	10,0	5,0	1,0	0,20	до 100
5	0,5	15,0	5,0	1,0	0,20	до 100
6	0,5	10,0	5,0	0,9	0,16	до 100
7	0,5	10,0	5,0	0,8	1,12	до 100
8	0,5	10,0	5,0	0,7	0,08	до 100

У табл. 5 наведено дані результатів дослідження протимікробної активності розроблених нових гелевих композицій щодо тест-штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп. В якості препарату порівняння використовували "Камістад гель Н" виробництва компанії "СТАДА Арцнайміттель АГ" (Німеччина).

При тестуванні восьми нових експериментальних зразків гелевих композицій з ЕХВ 0,5 % найвищу ( $p < 0,05$ ) протимікробну дію стосовно грамозитивних (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pneumoniae* ATCC 49619) та грамнегативних (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) бактерій

виявлено у зразку гелю № 8, що містить допоміжні речовини (мас. %): ППГ 10,0, ПЕО 400 5,0, карбомер 0,7, натрію гідроксид 0,08, вода до 100 (рН=6,0). Також встановлено більш виражений ( $p < 0,05$ ) протигрибковий ефект оптимального складу гелю відносно грибів роду *Candida* у порівнянні з "Камістад гель Н".

Таблиця 5

**Протимікробна активність експериментальних зразків гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами**

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту композиціями, мм (M±m)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	K <sub>4</sub> <sup>2)</sup>
<i>S. aureus</i> АТСС 25923	25,0 ±1,6	25,4 ±1,3	25,6 ±1,2	29,8 ±1,5 <sup>1)</sup>	30,0 ±1,6 <sup>1)</sup>	32,6 ±1,4 <sup>1)</sup>	34,4 ±1,5 <sup>1)</sup>	35,0 ±0,9 <sup>1)</sup>	26,2 ±1,2
<i>E. coli</i> АТСС 25922	22,8 ±1,9 <sup>1)</sup>	23,4 ±0,9 <sup>1)</sup>	23,4 ±1,9 <sup>1)</sup>	26,0 ±1,5 <sup>1)</sup>	25,6 ±1,9 <sup>1)</sup>	26,8 ±0,9 <sup>1)</sup>	27,2 ±1,5 <sup>1)</sup>	27,4 ±0,9 <sup>1)</sup>	16,4 ±0,8
<i>P. aeruginosa</i> АТСС 27853	18,2 ±1,2 <sup>1)</sup>	15,0 ±0,9	24,6 ±1,5 <sup>1)</sup>	19,2 ±0,7 <sup>1)</sup>	18,8 ±0,9 <sup>1)</sup>	20,6 ±1,5 <sup>1)</sup>	23,8 ±1,2 <sup>1)</sup>	27,2 ±0,9 <sup>1)</sup>	13,8 ±1,1
<i>S. pneumoniae</i> АТСС 49619	19,0 ±0,8	20,0 ±1,3	19,4 ±1,0	23,6 ±1,4	22,0 ±1,3	23,4 ±1,2	24,2 ±1,0	25,0 ±0,4	24,8 ±1,0
<i>C. albicans</i> АТСС 885-653	20,4 ±1,2	20,2 ±1,2	20,8 ±0,7	21,8 ±1,2	19,2 ±0,6	22,4 ±1,1	23,0 ±0,6	23,4 ±0,4	23,0 ±0,9

Примітки: <sup>1)</sup>  $p < 0,05$  у порівнянні з K<sub>4</sub>; <sup>2)</sup> K<sub>4</sub> – "Камістад гель Н".

У шостому розділі наведено результати вивчення антибактерійної та протигрибкової активності оптимального складу гелю з ЕХВ 0,5 % (№ 8) відносно клінічних штамів домінуючих різновидів збудників ЗЗП (табл. 6.).

Протимікробну активність зразку оптимальної композиції гелю з ЕХВ вивчали за допомогою методу дифузії в агар у модифікації "колодязів" із мікробним навантаженням 0,5 одиниць за стандартом McFarland. В якості препарату порівняння використовували "Камістад гель Н".

Результати вивчення антибактерійної дії зразків гелю з ЕХВ 0,5 % показали високу активність щодо штамів мікроорганізмів *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *C. perfringens* і *C. albicans*, яка достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала показники активності "Камістад гель Н". Відносно штамів *S. mutans*, *Acinetobacter* spp., *A. actinomycetemcomitans*, *N. perflava*, *E. faecalis* і *K. oxytoca* ступінь активності досліджуваного зразку була близькою до аналогічного показника препарату порівняння.

Результати дослідження активності гелю з ЕХВ 0,5 % відносно клінічних штамів *C. albicans* КЛПЗ-18 і КЛПЗ-19, на відміну від результатів тестування музейних культур цих грибів, показали високу фунгіцидну дію.

Таблиця 6

**Протимікробна активність гелю з ЕХВ 0,5 % щодо клінічних штамів домінуючих різновидів збудників запальних захворювань пародонту**

Штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)	
	гель з ЕХВ	камістад гель Н
<i>S. aureus</i> КЛПЗ-1 <sup>2)</sup>	25,2±0,7 <sup>1)</sup>	23,0±0,4
<i>S. aureus</i> КЛПЗ-2	26,8±0,5 <sup>1)</sup>	25,0±0,9
<i>S. aureus</i> КЛПЗ-3	26,4±0,8 <sup>1)</sup>	23,6±0,5
<i>S. aureus</i> КЛПЗ-4	26,2±0,6 <sup>1)</sup>	24,0±0,5
<i>S. aureus</i> КЛПЗ-5	25,4±0,7 <sup>1)</sup>	23,2±0,8
<i>S. mutans</i> КЛПЗ-6	25,8±0,8	25,6±0,9
<i>S. mutans</i> КЛПЗ-7	26,4±0,7	25,6±0,7
<i>Acinetobacter</i> spp. КЛПЗ-8	23,2±0,9	21,8±0,7
<i>Acinetobacter</i> spp. КЛПЗ-9	23,4±1,0	21,4±0,9
<i>Acinetobacter</i> spp. КЛПЗ-10	23,0±0,4 <sup>1)</sup>	21,0±0,7
<i>N. perflava</i> КЛПЗ-11	18,8±0,7	18,8±0,4
<i>E. faecalis</i> КЛПЗ-12	23,0±0,4	22,0±0,8
<i>K. oxytoca</i> КЛПЗ-13	26,0±0,5	25,0±0,4
<i>K. pneumoniae</i> КЛПЗ-14	28,2±0,6 <sup>1)</sup>	23,4±0,7
<i>A. actinomycetemcomitans</i> КЛПЗ-15	23,0±0,4	23,0±0,9
<i>P. intermedia</i> КЛПЗ-16	29,2±1,0 <sup>1)</sup>	22,0±0,6
<i>P. gingivalis</i> КЛПЗ-17	30,2±0,7 <sup>1)</sup>	24,8±0,6
<i>C. perfringens</i> КЛПЗ-18	20,2±0,6 <sup>1)</sup>	10,2±0,6
<i>C. perfringens</i> КЛПЗ-19	22,6±0,4 <sup>1)</sup>	12,0±0,7
<i>C. albicans</i> КЛПЗ-20	25,8±0,8 <sup>1)</sup>	20,4±1,0
<i>C. albicans</i> КЛПЗ-21	26,6±0,7 <sup>1)</sup>	19,2±0,6

Примітки: <sup>1)</sup> p < 0,05 у порівнянні з "Камістад гель Н"; <sup>2)</sup> КЛПЗ – колекція лабораторії протимікробних засобів.

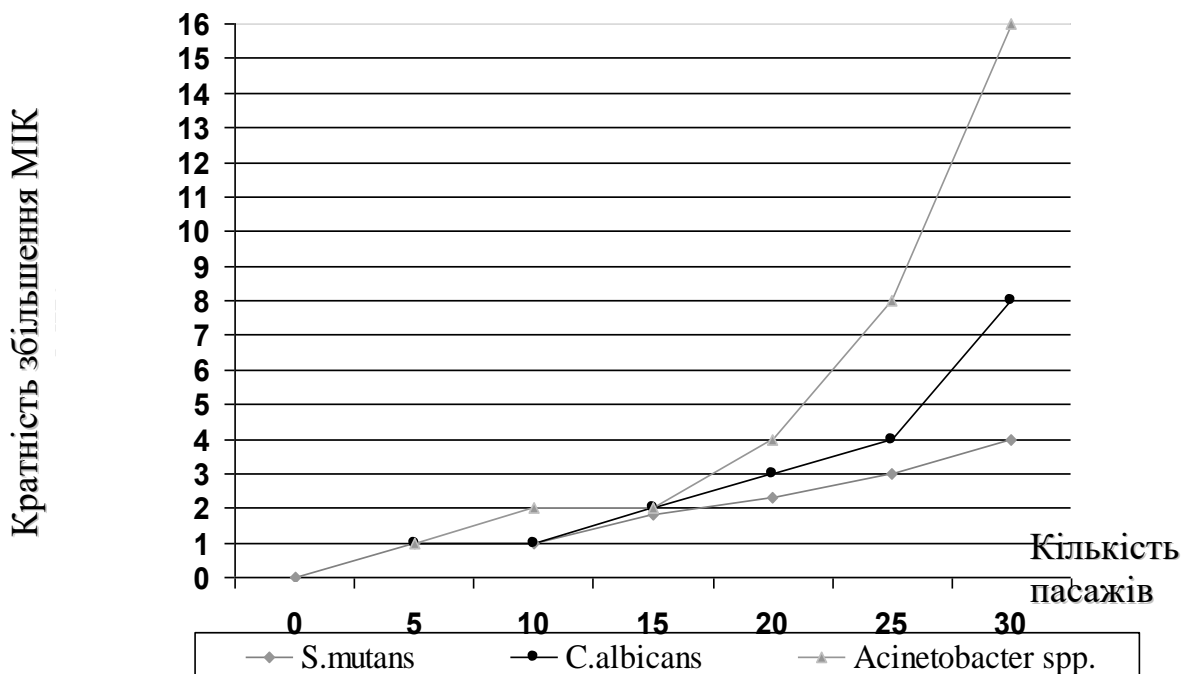
**У цьому розділі** представлено результати дослідження формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ, що є основним протимікробним компонентом оптимального зразку гелю.

Проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів у теперішній час активно досліджується багатьма фахівцями різних країн світу. На сьогодні залишається актуальним завданням для лікарів, фармацевтів та бактеріологів протидія поширенню існуючих резистентних мікроорганізмів і запобігання появи нових полірезистентних штамів.



Враховуючи визначальне етіологічне значення представників родів *Streptococcus*, *Acinetobacter* та *Candida* в структурі ЗЗП (гінгівіт, пародонтит, пародонтоз, пухлинні процеси в пародонті тощо), а також дані літератури про відносно швидке формування резистентності у цих бактерій до протимікробних препаратів рослинного походження, нами було обрано клінічні тест-штами *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 і *C. albicans* КЛПЗ-19 для дослідження формування у них резистентності до ЕХВ. Дослідження проводилось шляхом послідовних пасажів вказаних тест-штамів на живильних середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ. Всього було виконано по 30 пасажів взятих в експеримент мікроорганізмів.

Результати формування резистентності *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9, *C. albicans* КЛПЗ-19 до ЕХВ продемонстровано на рис. 4.



**Рис. 4.** Динаміка формування резистентності *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9, *C. albicans* КЛПЗ-19 до ЕХВ.

Наведені дані свідчать, що резистентність у досліджуваних штамів до ЕХВ у цілому формується повільно, але має відмінну динаміку у мікроорганізмів різних таксономічних груп. Штам *S. mutans* КЛПЗ-7 виявився найбільш чутливим до дії ЕХВ: вихідна МІК після 10 пасажу зросла у 2 рази і залишалась практично стабільною до 20 пасажу, а на 25 і 30 пасажу значення вихідної МІК збільшилось у 3 та 4 рази, відповідно. Таким чином, до 30 пасажу стійкість *S. mutans* КЛПЗ-7 до ЕХВ підвищилась несуттєво (від 31,5 до 125,0 мкг/мл), що свідчить про повільне формування резистентності у *S. mutans* до ЕХВ.

Подібна динаміка зростання резистентності до ЕХВ була відмічена у *C. albicans*. Так, для штаму *C. albicans* КЛПЗ-19 вихідна МІК після 15 пасажу

зросла у 2 рази, а на 20, 25 і 30 пасажах встановлено збільшення МІК у 3, 4 та 8 разів, відповідно. Отже, на 30 пасажі стійкість *C. albicans* КЛПЗ-19 до ЕХВ зросла у 8 разів (від 31,5 до 250 мкг/мл), що вказує на відносно повільну (помірну) швидкість формування резистентності у *C. albicans* КЛПЗ-19 до ЕХВ.

У ході експериментів було встановлено, що формування резистентності до ЕХВ у *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 відбувалось більш інтенсивно, ніж у *S. mutans* КЛПЗ-7 та *C. albicans* КЛПЗ-19. Так, на 20 пасажі у *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 вихідний рівень МІК ЕХВ зріс у 4 рази, а на 25 і 30 пасажах у 8 і 16 разів, відповідно. У цілому, по завершенню експериментів на 30 пасажі у *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 МІК зросла від 31,5 мкг/мл до 500 мкг/мл.

Таким чином, при багаторазових пересівах штамів *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9, *C. albicans* КЛПЗ-19 на середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ, який є основним протимікробним компонентом нового зразку гелю, встановлено повільне формування резистентності до зазначених мікроорганізмів, що є представниками груп грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

У **восьмому розділі** наведено результати досліджень органолептичних, фізичних та фізико-хімічних властивостей оптимального складу нової гелевої композиції з ЕХВ 0,5 %. Визначено її гомогенність, колір, запах та однорідність, межі рН, в'язкість, осмотичну активність та термостабільність (табл. 7). Також встановлено, що розроблений гель є стабільним протягом терміну зберігання - 18 місяців.

Таблиця 7

**Органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості  
гелю з ЕХВ 0,5 %**

Органолептичні, фізичні та фізико-хімічні показники	Характеристика
опис	гомогенний, жовто-зеленого кольору із специфічним запахом
однорідність	однорідний
рН	6,0 – 7,0
в'язкість	7,15 – 54,83 Па·с
осмотична активність	65 %
термостабільність	при t° від 3,0 до 42,0 °С не розшаровується

Представлені в табл. 7 дані свідчать, що за органолептичними, фізичними та фізико-хімічними властивостями розроблений гель з ЕХВ 0,5 % відповідає чинним вимогам ДФУ.

У розділі аналізу і узагальнення результатів дослідження в стислій формі наведено підсумки виконаної роботи, обговорено основні результати експериментів, які дозволили реалізувати мету і задачі дисертації, обґрунтувати висновки.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів експериментальних досліджень та їх теоретичних узагальнень вирішено наукове завдання щодо розробки нового лікарського засобу для профілактики і лікування запальних захворювань пародонту. Проведено мікробіологічне обґрунтування ефективності антибактерійної та фунгіцидної дії нової гелевої композиції на основі екстракту хмелю вуглекислотного відносно домінуючих різновидів збудників захворювань пародонту та визначено її органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості.

1. До найпоширеніших хвороб людини відносяться запальні захворювання пародонту (ЗЗП), профілактика і лікування яких залишається актуальною проблемою охорони здоров'я. Застосування в сучасній медичній практиці для лікування ЗЗП антибіотиків та хіміопрепаратів має ряд суттєвих обмежень, що обумовлено короткочасністю їх лікувального ефекту, негативним впливом на мікробіоценоз людини та формуванням набутої стійкості патогенної мікрофлори до широко використовуваних препаратів. Результатами попередніх досліджень продемонстровано перспективність лікарських засобів рослинного походження, а саме, створених на основі хмелепродуктів для профілактики і лікування хвороб мікробного генезу.

2. Методами рідинної і газової хроматографії вивчено якісний та кількісний біохімічний склад зразків спиртового екстракту хмелю (ЕХС), екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) та ефірної олії хмелю (ЕОХ). Показано, що: ЕХС містить гіркі речовини у кількості: когумулон – 11,578 %, гумулон – адгумулон – 40,350 %, колупулон – 7,930 %, лупулон-адлупулон – 8,854 %; ЕХВ - когумулон – 14,057 %, гумулон-адгумулон – 34,733 %, колупулон – 13,089 %, лупулон-адлупулон – 15,046 %; ЕОХ - ксантогумулон – 6,24 %, гумулон-адгумулон – 42,95 %, когумулон – 17,46 %, колупулон – 10,67 %, лупулон-адлупулон – 11,78 %. Встановлена відмінність якісного та кількісного біохімічного складу хмелепродуктів обґрунтовує доцільність їх подальших досліджень з метою визначення зразку з найвищою протимікробною активністю.

3. Вперше встановлено за результатами вивчення протимікробної дії ЕХВ, ЕХС та ЕОХ щодо референтних тест-штамів грамположитивних (*S. aureus* ATCC 25923, ATCC 6538-Р, *S. epidermidis* № 16589, *S. haemolyticus* № 16590, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *B. cereus* ATCC 10702, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. anthracoides* ДІСК 1312) та грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922,

*S. enteritidis*, гр Р, Y/ ratin № 27, *K. pneumoniae* K-7 NCTC 9127, *P. vulgaris* ATCC 4636, *P. aeruginosa* ATCC 27853), а також грибів (*C. albicans* ATCC 885-653), що ЕХВ характеризується найбільш високим рівнем активності ( $p < 0,05$ ).

4. Вперше розроблено вісім експериментальних зразків (№№ 1-8) гелевих композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами в різних концентраціях (мас. %): пропіленгліколь - від 5,0 до 15,0; поліетиленоксид 400 - від 5,0 до 15,0; карбомер - від 0,7 до 1,0; натрію гідроксид - від 0,08 до 1,12; вода до 100. При тестуванні референс-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *C. albicans* ATCC 885-653 виявлено найвищу ( $p < 0,05$ ) протимікробну активність у зразку гелю № 8, що містить (мас. %): ЕХВ 0,5; ППГ 10,0; ПЕО 400 5,0; карбомер 0,7; натрію гідроксид 0,08; вода до 100 (оптимальний склад).

5. Визначено антибактерійну та протигрибкову дію оптимального складу гелю з ЕХВ 0,5 % у порівнянні із "Камістад гель Н" виробництва компанії "СТАДА Арцнайміттель АГ" (Німеччина) відносно двадцяти одного клінічного штаму домінуючих різновидів збудників ЗЗП. Встановлено, що новий зразок гелевої композиції з ЕХВ 0,5 % характеризується високою протимікробною активністю щодо клінічних штамів *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *C. perfringens* і *C. albicans*, яка достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує показники активності препарату "Камістад гель Н". Відносно штамів *S. mutans*, *Acinetobacter* spp., *A. actinomycetemcomitans*, *N. perflava*, *E. faecalis* і *K. oxytoca* ступінь антибактерійної активності розробленого гелю з ЕХВ 0,5 % є близькою до аналогічного показника препарату порівняння.

6. Вперше за допомогою методу послідовних пасажів на живильних середовищах із зростаючими концентраціями ЕХВ (від 31,5 мкг/мл до 500 мкг/мл) досліджено формування резистентності у клінічних тест-штамів *S. mutans* КЛПЗ-7, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 і *C. albicans* КЛПЗ-19. Доведено повільне формування стійкості до дії ЕХВ у зазначених мікроорганізмів, що підтверджується зростанням МІК до 30 пасажу у: *S. mutans* КЛПЗ-7 від 31,5 до 125,0 мкг/мл, *C. albicans* КЛПЗ-19 від 31,5 до 250 мкг/мл, *Acinetobacter* spp. КЛПЗ-9 від 31,5 мкг/мл до 500 мкг/мл.

7. Встановлено, що новий гель з ЕХВ 0,5 % за фізичними та фізико-хімічними властивостями цілком відповідає вимогам ДФУ щодо м'яких лікарських засобів: однорідний; рН=6,0-7,0; структурна в'язкість 7,15-54,83 Па·с; осмотична активність 65 %; термостабільний; стабільний протягом 18 місяців (термін зберігання).

## СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А. Л. Мельник, І. М. Довга, Г. Є. Христян, О. О. Радченко, І. В. Поволокіна, В. В. Казмірчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 1(51). – С. 215–220. (Здобувач за результатами проведеної інтегральної характеристики

- інфекційно-запальних захворювань порожнини рота визначив домінуючі різновиди збудників ЗЗП).
2. Оцінка протимікробної активності спиртового екстракту хмелю / В. В. Казмірчук, А. Л. Мельник, І. А. Воронкіна, В. В. Невмержицький, Т. О. Волков // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 3, Т. 2(123). – С. 136–140. (Здобувач провів дослідження з вивчення протимікробної активності спиртового екстракту хмелю).
  3. Перспективи використання хмелепродуктів для лікування гнійно-запальних захворювань порожнини рота / В. В. Казмірчук, Р. І. Рудик, А. Л. Мельник, Т. О. Волков, Н. О. Волянська, Н. М. Шульга, І. Ю. Кучма // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2015. – Т. 15, Вип. 3 (51). - С. 283–288. (Здобувач провів дослідження антибактерійної та протигрибкової дії хмелепродуктів і обґрунтував перспективність їх використання для лікування гнійно-запальних захворювань порожнини рота та пародонту).
  4. Мельник А. Л. Протимікробні властивості та перспективи застосування в стоматології нового лікарського засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного / А. Л. Мельник // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016 – № 3 (72). – С. 39–43.
  5. Противомикробная активность препаратов для лечения инфекционных заболеваний пародонта / Н. Н. Бойко, А. И. Зайцев, Т. П. Осолодченко, А. Л. Мельник, В. В. Невмержицкий, Т. О. Волков, В. В. Казмирчук // Фітотерапія. Часопис. – 2015. – № 2. – С. 22–25. (Здобувач визначив рівень активності різних протимікробних препаратів щодо збудників інфекційно-запальних захворювань пародонту).
  6. Исследование противомикробной активности лечебно-косметических средств для применения в стоматологии [Электронный ресурс] / Н. Н. Бойко, А. И. Зайцев, Т. П. Осолодченко, А. Л. Мельник, И. Н. Долгая // Анналы Мечниковського Інституту. – 2015. – № 3. - С. 66-71. – Режим доступу до журналу: <http://www.imiamn.org/journal.htm>. (Здобувач дослідив протимікробну активність водно-спиртових екстрактів із хмелю та з іншої рослинної сировини).
  7. Pharmacological research of the dental gel with carbon dioxide humulus lupulus extract [Electronic source] // A. V. Martynov, A. L. Melnik, V. V. Kazmirchuk, T. M. Nosalska, T. V. Bomko, L. M. Dovga, I. V. Povolokina, I.Y.Kuchma | // Annals of Mechnikov Institute. – 2017. – № 1. - Access to the journal: <http://www.imiamn.org/journal.htm>. (Здобувач визначив гостру токсичність гелю з ЕХВ)
  8. Противомикробная активность вытяжек из растительного сырья, содержащего фенольные соединения. Сообщение 1 / Н. Н. Бойко, А. И. Зайцев, Т. П. Осолодченко, А. Л. Мельник, В. В. Невмержицкий, В. В. Казмирчук // Фармаком. – 2015. – № 3/4 – С. 59-65. (Здобувач виконав експерименти з визначення протимікробної дії хмелепродуктів та інших зразків рослинної сировини, які містили фенольні сполуки).

9. Study of antimicrobial activity of medications for wound treatment / N. N. Boyko, A. I. Zaytsev, T. P. Osolodchenko, A. L. Melnik, V. V. Nevmerzhiyskiy, T. O. Volkov, V. V. Kazmirchuk // *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (ISSN 2328-2150, USA). – 2015. – V. 3, № 7. – P. 350–355. (Здобувач визначив рівень протимікробної дії 16-ти різних мазевих, гелевих, масляних, кремових композицій та розчинів).
10. Патент на корисну модель № 110799 UA, МПК А61К 8/97, А61Q 5/02, А61Q 11/00, А61Q 19/10. Лікувально-косметичні фітозасоби для місцевого застосування / М. М. Бойко, О. І. Зайцев, І. Д. Євтушенко, А. В. Євтушенко, Т. П. Осолодченко, В. В. Казмірчук, Т. О. Волков, В. В. Невмержицький, А. Л. Мельник, Т. М. Моїсеєнко, Є. Т. Жілякова, О. О. Новіков ; заявник та патентовласник: Національний фармацевтичний університет. – u201603243 ; заявл. 29.03.2016 ; опубл. 25.10.2016. – Бюл. № 20. – 8 с. (Здобувач приймав участь у розробці лікувально-косметичного засобу у вигляді розчину, спрею, гелю, мазі на основі хмелепродуктів та інших лікарських рослин).
11. Патент на корисну модель № 113906 UA, МПК А61К 31/00, А61К 8/97, С12С 3/08, А61Q 11/00, А61Р 31/04. Протимікробний засіб для лікування захворювань ротової порожнини / Казмірчук В. В., Мельник А. Л., Христян Г. Є., Рудик Р. І., Бойко М. М., Волков Т. О., Волянський Д. Л., Ляшенко М. І., Довга І. М., Поволокіна І. В., Шульга Н. М., Трофимчук Г. І., Сергеев Р. К., Сорокоумов В. П., Макаренко В. Д. ; заявники та патентовласники: ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», Казмірчук В. В. – u201606491 ; заявл. 13.06.2016. ; опубл. 27.02.2017. – Бюл. № 4. – 8 с. (Здобувач приймав участь у розробці протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування захворювань ротової порожнини та пародонту).
12. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів : [метод. реком.] / М. М. Бойко, О. І. Зайцев, С. І. Похил, Т. П. Осолодченко, В. В. Казмірчук, Л. В. Нефьодова, Б. І. Гушилик, А. Л. Мельник, В. В. Невмержицький, Г. Є. Христян. – Київ, 2015. – 29 с. (Здобувач приймав участь в укладанні розділу методичних рекомендацій щодо розрахунку інтегрального показника протимікробної активності препарату).
13. Метод інтегрального оцінювання протимікробної активності препаратів : [інформ. лист № 65 про нововведення в сфері охорони здоров'я] / Зайцев О. І., Яковлєва Л. В., Бойко М. М., Похил С. І., Осолодченко Т. П., Гушилик Б. І., Мельник А. Л., Невмержицький В. В., Христян Г. Є., Юдін І. П., Макаренко В. Д., Казмірчук В. В. – Київ, 2015. – 6 с. (Здобувач приймав участь у складанні фрагменту інформаційного листа стосовно методу інтегрального оцінювання протимікробної активності препаратів).

14. Лактобактерії при лікуванні хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки XV з'їзд мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України / Большакова Г. М., Дністрянський В. І., Мельник А. Л., Куйбіда Л. Ю. // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 23-25 листопада 2011 р. – Харків, 2011. – С. 111. (Здобувач приймав участь у виконанні експериментальних досліджень з визначення антагоністичної дії молочнокислих бактерій відносно збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки).
15. Характеристика мікробіоценозу екологічної ніші ротової порожнини у дітей підліткового віку на тлі патології серцево-судинної системи та гнійно-запальних уражень зубів / Мельник А. Л., Солонина Н. Л., Шатило Ю. В., Маланчук С. Г., Байдалка І. Д., Яремчук Д. О., Балак А. К. // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності : XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 23-25 листопада 2011 р. – Харків, 2011. – С. 118. (Здобувач вивчив видовий та кількісний склад мікроорганізмів біоценозу ротової порожнини).
16. Лекарственная форма противомикробных препаратов пролонгированного действия / Клыса Т. П., Лахман С. М., Волков А. А., Волянская Н. А., Конюхов В. И., Кучма М. В., Мельник А. Л. // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 23-25 листопада 2011 р. – Харків, 2011. – С. 120. (Здобувач проаналізував активність протимікробних препаратів до збудників ЗЗП).
17. Состояние микрофлоры ротовой полости у больных с вторичной адентией в условиях применения А-бактерина / Байдалка И. Д., Вальчук С. И., Виноград Н. А., Кременчуцкий Г. Н., Менкус О. В., Мельник А. Л. // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності : XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 23-25 листопада 2011 р. – Харків, 2011. – С. 127. (Здобувач дослідив мікрофлору ротової порожнини у хворих з вторинною адентією).
18. Перспектива сумісного застосування антибіотиків і антисептиків в суббактеріостатичних концентраціях для попередження і лікування гнійно-запальних хвороб / Овчаренко С. В., Мартиросян І. О., Бакуменко А. В., Кучма І. Ю., Голубка О. В., Мельник А. Л., Руденко С. С. // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності : XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім.

- Д. К. Заболотного, 23-25 листопада 2011 р. – Харків, 2011. – С. 130. (Здобувач провів дослідження антибактерійної дії комбінацій природних антисептиків у суббактеріостатичних дозах щодо збудників гнійно-запальних хвороб).
19. Роль клінічно значущих патогенів у розвитку інфекційних та соматичних захворювань / О. А. Петрова, Ю. Б. Бузинна, І. Г. Гайдучок, А. Л. Мельник // Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : матеріали міжнародної наукової конференції, присвяченої 125-річчю заснування ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України, 17-18 жовтня 2012 р. – Харків, 2012. – С. 82. (Здобувач узагальнив наукові дані про найбільш клінічно значущі різновиди патогенів – збудників інфекційно-запальних хвороб).
20. Деякі механізми адгезії мікробів на еукаріотичних клітинах / Т. О. Волков, І. М. Балута, В. В. Мізін, С. Г. Маланчук, А. Л. Мельник, Н. П. Волянська // Довкілля і здоров'я : матеріали науково-практичної конференції, 27-28.04.2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 20–21. (Здобувач дослідив механізми адгезії мікроорганізмів на еукаріотичних клітинах макроорганізму).
21. Особливості відновлювального лікування при генералізованому пародонтиті / Н. Л. Солоніна, А. Л. Мельник, Н. О. Данкович, М. В. Кучма, Т. А. Черняєва, Д. О. Аронова // Довкілля і здоров'я : матеріали науково-практичної конференції, 27-28.04.2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 78-79. (Здобувач приймав участь у проведенні досліджень щодо ефективності застосування відновлювального лікування генералізованих форм пародонтиту).
22. Мельник А. Л. Медичні аспекти захворювань ротової порожнини у підлітків / А. Л. Мельник // Довкілля і здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 25-26.04.2013. – Тернопіль, 2013. – С. 123.
23. Новий протимікробний засіб на основі біологічно активних речовин хмелю для лікування пародонтиту / В. В. Казмірчук, А. Л. Мельник, О. О. Радченко, І. М. Довга, І. В. Поволокіна, Н. М. Шульга // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 7-8 листопада 2014 р. – Х.: НФаУ, 2014. – С. 81–82. (Здобувач виконав експерименти з вивчення протимікробних властивостей нового засобу на основі біологічно активних речовин хмелю).
24. Дослідження антимікробної активності екстрактів хмелю при розробці гелю для стоматології / А. Л. Мельник, В. В. Казмірчук, І. В. Поволокіна, О. О. Радченко, І. М. Довга, Н. М. Шульга, Н. О. Волянська // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : матеріали IV науково-практичної конференції з міжнародною участю, 16-17 жовтня



- 2014 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 197–198. (Здобувач дослідив антимікробну дію екстракту хмелю відносно збудників ЗЗП).
25. Перспектива використання екстрактів хмелю за протимікробними властивостями у стоматології / І. М. Довга, А. Л. Мельник, Н. М. Шульга, Н. О. Волянська, І. В. Дідик, В. В. Невмержицький // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 10-11 квітня 2015 р. – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 145–146. (Здобувач вивчив антибактерійну та протигрибкову активність спиртового та вуглекислотного екстрактів хмелю).
26. Мікробіологічне обґрунтування вибору субстанцій хмелю для застосування у стоматологічній практиці / А. Л. Мельник, І. М. Довга, О. О. Радченко, І. В. Поволокіна, Н. М. Шульга, В. В. Невмержицький, В. Д. Макаренко, Т. Ф. Фоміна, В. В. Казмірчук // Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями : тези доповідей науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова, 14–15 травня 2015 р. – Харків: 2015. – С. 109. (Здобувач визначив рівень протимікробної активності субстанцій хмелю щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*).
27. Исследование интегральной противомикробной активности препаратов для лечения инфекционных заболеваний ротоглотки / Н. Н. Бойко, А. И. Зайцев, Т. П. Осолодченко, А. Л. Мельник, Т. О. Волков, В. В. Казмирчук // Инновации в медицине и фармации – 2015 : материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 795–800. (Здобувач дослідив протимікробну активність восьми препаратів вітчизняного та закордонного виробництва, які застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та пародонту).
28. Мельник А. Л. Експериментальне визначення складу нового стоматологічного засобу на основі рослинної сировини / А. Л. Мельник, І. М. Довга, В. В. Казмірчук // Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 18-19 березня 2016 року. – Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2016. – С. 7–8. (Здобувач вивчив протимікробну активність щодо збудників ЗЗП зразків гелів з різною концентрацією ЕХВ та допоміжних речовин).
29. Створення нового протимікробного засобу на основі рослинної сировини для стоматології / А. Л. Мельник, І. М. Довга, І. В. Поволокіна, Н. О. Волянська, Н. М. Шульга, В. В. Казмірчук // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, 24-25 березня 2016 р. – Х.: НФаУ, 2016. – С. 69–70. (Здобувач дослідив антибактерійну дію нового гелю з ЕХВ до клінічних штамів домінуючих різновидів збудників ЗЗП).

## АНОТАЦІЯ

**Мельник А. Л. Антибактерійні властивості нових гелевих композицій на основі хмелепродуктів відносно домінуючих різновидів збудників захворювань пародонту. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. - Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України", Харків, 2017.

У дисертаційній роботі на основі результатів експериментальних досліджень та їх теоретичних узагальнень вирішено наукове завдання щодо розробки нового лікарського засобу для профілактики і лікування запальних захворювань пародонту (ЗЗП). Вперше розроблений лікарський засіб у формі гелю на основі екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) і допоміжних речовин. Доведено високу антибактерійну та фунгіцидну дію відносно різних видів збудників ЗЗП нової гелевої композиції з кількісним складом (мас. %): ЕХВ – 0,5, пропіленгліколь - 10,0, поліетиленоксид 400 - 5,0, карбомер - 0,7, натрію гідроксид - 0,08, вода до 100. Відмічено повільне формування стійкості домінуючих різновидів збудників ЗЗП до дії ЕХВ, який є основним протимікробним компонентом розробленого гелю. Встановлено, що нова гелева композиція з ЕХВ 0,5 % за органолептичними, фізичними та фізико-хімічними властивостями цілком відповідає вимогам ДФУ і стабільна протягом терміну зберігання – 18 місяців.

**Ключові слова:** екстракти хмелю, хроматографія, протимікробна активність, гелеві композиції, запальні захворювання пародонту.

## АННОТАЦИЯ

**Мельник А. Л. Антибактериальные свойства новых гелевых композиций на основе хмелепродуктов относительно доминирующих видов возбудителей заболеваний пародонта. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 - микробиология. - Государственное учреждение "Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины", Харьков, 2017.

В диссертационной работе на основе результатов экспериментальных исследований и их теоретического обобщения решена научная задача по разработке нового лекарственного средства для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП).

Приведены данные хроматографического и микробиологического, исследования хмелепродуктов - экстракта хмеля углекислотного (ЭХУ), экстракта хмеля спиртового (ЭХС), эфирного масла хмеля (ЭМХ), среди которых наиболее высоким уровнем противомикробной активности ( $p < 0,05$ ) характеризуется ЭХУ с соответствующим содержанием горьких веществ в

количестве: когумулон – 14,057 %; гумулон-адгумулон – 34,733 %; колупулон – 13,089 %; лупулон-адлупулон – 15,046 %.

Впервые разработано лекарственное средство в форме геля на основе ЭХУ и вспомогательных веществ. Доказана высокая ( $p < 0,05$ ) антибактериальная и фунгицидная активность относительно доминирующих видов возбудителей ВЗП разработанного геля, содержащего (мас. %): ЭХУ - 0,5; полипропиленгликоля - 10,0; полиэтиленоксида 400 - 5,0; карбомера - 0,7; натрия гидроксида - 0,08; воды до 100.

Доказано медленное формирование устойчивости к действию ЭХУ, который является основным противомикробным компонентом разработанного геля, в отношении доминирующих видов возбудителей ВЗП с возрастом МИК до 30 пассажа в 4 - 16 раз.

Установлено, что разработанная композиция геля с ЭХУ 0,5 % по органолептическим (гомогенная, желто-зеленого цвета со специфическим запахом), физическим и физико-химическим свойствам (однородная, pH=6,0-7,0, структурная вязкость 7,15-54,83 Па·с, осмотическая активность 65 %, термостабильная), соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины и сохраняет стабильность на протяжении 18 месяцев.

**Ключевые слова:** экстракты хмеля, хроматография, противомикробная активность, гелевые композиции, воспалительные заболевания пародонта.

#### ANNOTATION

**Melyk A. L. Antibacterial properties of the new gel compositions based on hops products concerning dominant species of periodontal pathogens. - As a manuscript.**

Thesis for Ph. D. degree for specialization 03.00.07 – Microbiology. – State institution "Mechnikov Institute of microbiology and immunology of National medical sciences academy of Ukraine", Kharkiv, 2017.

The scientific goal to develop a new medicinal agent for prophylaxis and treatment of inflammatory periodontal diseases (IPD) based on experimental studies and their theoretical generalization was solved in the present thesis. A medicinal agent based on carbon dioxide hop extract (CDHE) with subsidiary substances in the gel form was developed for the first time. The high antibacterial ( $p < 0,05$ ) and fungicidal activity against leading causative agents of IPD of the developed gel with quantitative relative content (mass %): CDHE - 0,5; polypropyleneglycol - 10,0; polyethylenoxide 400 - 5,0; carbomer - 0,7; NaOH - 0,08; water up 100 was proven. Slow development of resistance against CDHE, which is the main active substance of the composition, was noted in the dominating species among IPD causative agents. It was established that the organoleptic, physical and chemical properties of the developed gel composition satisfy the regulations of State Dispensary of Ukraine and the product remains stable for 18 months.

**Keywords:** hop extracts, chromatography, antimicrobial activity, gel compositions, inflammatory periodontal disease.