

СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Резніченко А.В., Суднач А.В., Качан Р.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: andriysud448@ukr.net

У статті показано теоретичне дослідження наявних на поточний час методів для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій. Проаналізовано основні шляхи потрапляння бактерій в організм. Було досліджено найбільш ефективні речовини з бактерицидною активністю, які будуть використовуватися для створення антисептика нового покоління та лікарського засобу місцевої дії для лікування акне з різними механізмами дії (бактерицидна, протизапальна). Отриманні результати дають підстави для розробки нового засобу для лікування та засобу для профілактики бактеріальних інфекцій. Використання поєднання ізопропілового спирту, хлоргексидину та кислоти азелаїнової при створенні нового препарату місцевої дії для лікування акне у формі гелю. Створення антисептичного засобу з діючими речовинами полігексаметиленгуанідин гідрохлориду з N,N-біс(3-амінопропіл)-додеціламіна для профілактики бактеріальних інфекцій.

Ключові слова: бактеріальна інфекція, антисептик, класифікація, профілактика бактеріальних інфекцій, антибактеріальний препарат, *Propionidacterium acnes*.

CREATION OF NEW REMEDIES FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF BACTERIAL INFECTIONS

Reznichenko A.V., Sudnach A.V., Kachan R.V.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: andriysud448@ukr.net

The article presents a theoretical study of currently available methods for the treatment and prevention of bacterial infections. The main ways of getting bacteria into the body are analyzed. The most effective substances with bactericidal activity, which will be used to create a new generation antiseptic and topical drug for the treatment of acne with different mechanisms of action (bactericidal, anti-inflammatory), were investigated. The results obtained give rise to the development of a new treatment and a means for the prevention of bacterial infections. The use of a combination of isopropyl alcohol, chlorhexidine and azelaic acid in the creation of a new local action drug for the treatment of acne in gel form. Creation of antiseptic agent with active

substances of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride from N,N-bis(3-aminopropyl)-dodecylamine for the prevention of bacterial infections.

Keywords: bacterial infection, antiseptic, prevention of bacterial infections, classification, antibiotics, *Propionidacterium acnes*.

Після цілого ряду досліджень і відкриттів минулого століття інфекційні захворювання залишаються актуальною проблемою у всіх без винятку країнах світу. Інфекційні хвороби, у тому числі й нові, становлять загрозу розвитку людства, оскільки є причиною третини загальної щорічної кількості смертей у світі [1].

Бактеріальні хвороби належать до інфекційних. Інфекційні хвороби – розлади життєдіяльності людей і тварин, що викликаються живими збудниками, продуктами їх життєдіяльності (токсинами), передаються від заражених осіб здоровим і можуть масово поширюватися. Наразі рівень захворюваності на бактеріальні інфекції не тільки не має тенденції до зниження, а й істотно підвищується [2].

Мета дослідження: створення нового лікарського засобу для лікування акне, який в першу чергу буде пригнічувати *Propionidacterium acnes* та відновлювати ураженні ділянки шкіри. А також створення антисептика нового покоління без введення спирту в рецептуру.

Матеріали і методи дослідження.

У якості матеріалів дослідження використовували речовини, які володіють бактерицидною активністю: хлоргексидин; N,N-біс(3-амінопропіл)-додеціламіна; бензалконію хлорид; кислота азелаїнова; ізопропіловий спирт. У якості методів дослідження застосовували – метод дифузії в агар.

Результати дослідження.

Бактерії – це мікроорганізми, значна частина яких, викликають різноманітні захворювання у людини в тому числі інші бактеріальні захворювання.

Проблема знезараження рук на сьогодні залишається найбільш актуальною. Ми часто торкаємося своїх очей, носа і рота, не усвідомлюючи цього. Таким шляхом патогенні організми з брудних рук можуть потрапити в організм, викликаючи різні бактеріальні захворювання. В наш час потрібно дотримуватися правил профілактики (особливо проводити антисептичну обробку рук) для того, щоб знизити ризик захворювання на бактеріальні інфекції [3].

Гігієнічна антисептика рук – це обробка рук шляхом втирання антисептика в шкіру рук для ліквідації транзиторних мікроорганізмів. Здебільшого першочерговим завданням при гігієнічній антисептиці рук є досягнення бактеріостатичного ефекту, що зумовлює зниження чисельної популяції потенційно-небезпечних мікроорганізмів. Мікроорганізми, що залишилися живими після дії антисептиків, не викликають інфекційно-запального процесу в зв'язку з недостатньо інфікуючою дозою та зниженою вірулентністю, а тому зрештою, знешкоджуються факторами імунної системи.

Органічні азотовмісні сполуки широко використовуються в якості бактерицидних агентів. Поряд з такими відомими азотовмісними сполуками, як четвертинні амонієві сполуки до складу антисептичних досить часто входить така азотовмісна субстанція, як гуанідин. У зв'язку з широкою поширеністю гуанідинів, до теперішнього часу їх бактерицидна активність досить добре вивчена. Розглядаючи антисептичні засоби, що містять гуанідини, не можна не торкнутися препаратів, що знезаражують шкірні покриви. Часто до складу шкірних антисептиків для рук вводять такий різновид гуанідинів, як хлоргексидин (не полімерний гуанідин) [4].

Хлоргексидин широко застосовується в якості шкірного антисептика вже кілька десятиліть, тому його активність щодо бактерій досить добре вивчена.

N,N-біс(3-амінопропіл)-додеціламіна – нітрогеновмісні органічні хімічні сполуки, похідні аміаку (NH₃), в якому атоми гідрогену заміщені однією чи багатьма групами інших атомів – вуглеводневими радикалами. Абсолютно новий тип бактерицидних засобів, інтерес до яких обумовлений їх високою

мікробіологічної надійністю – вони активні щодо бактерій (включаючи мікобактерії), мають невисоку токсичність [5].

Бензалконію хлорид – органічна сполука, що використовується, як антисептик. Це один з найбезпечніших відомих синтетичних біоцидів і має довгу історію ефективного використання. Застосування надзвичайно широке, починаючи від антисептичних препаратів до інгібування мікробної корозії в нафтопромисловому секторі. Він вважається безпечним для використання людиною і широко використовується в засобах для миття очей, миттях рук і обличчя, ополіскуючих засобів, а також в інших засобах для очищення.

Гігієнічна антисептика рук є запорукою зменшення кількості бактерій на руках. Завдяки цьому зменшується ризик виникнення бактеріальних хвороб, у тому числі акне.

Вугрова хвороба (акне) та акнеподібні дерматози, зокрема розацеа і демодикоз, посідають провідні місця за поширенням серед хронічних захворювань шкіри людини.

За даними різних дослідників, головними чинниками розвитку вугрової хвороби є: порушення складу і продукції шкірного сала, зміни гормонального статусу, порушення кератинізації фолікулярного каналу, інтенсивна коонізація протоків салових залоз *Propionibacterium acnes*, розвиток запальної реакції у перифолікулярних ділянках, генетична схильність [6, 7].

Важливого значення у розвитку акне надають мікробній гіперколонізації. Зокрема, з'ясовано, що шкіру, схильну до ураження акне, заселяють три типи мікроорганізмів – *Staphylococcus epidermictis*, *Malassezia furfur*, *Propionidacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*). Вважається, що *P. acnes* відіграють ключову роль у загальній фазі захворювання.

Propionidacterium acnes належать до мікроаерофільних бактерій і розмножуються тільки в анаеробних умовах. Тому кількість *P. acnes* у комедонах, особливо закритих, у багато разів перевищує вміст аеробних бактерій

(коки). *P. acnes* беруть участь в утворенні комедонів, а також у перетворенні їх на запальні морфологічні елементи акне [8, 9].

Запальна реакція посилюється також внаслідок безпосереднього впливу на неї *P. acnes*. Це зумовлюють різні чинники. Зокрема, *P. acnes* індукують вироблення мононуклеарними клітинами прозапальних цитокінів – ІЛ-8, ІЛ-1 β та фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [10]. Крім того, *P. acnes* продукують подібні до гістаміну вазоактивні аміни, а також синтезують антигени, які активно стимулюють вироблення антитіл.

Своєрідність дії *P. acnes* визначає особливості регресу запальних елементів. На відміну від більшості стрепто- і стафілодермій вони існують довше, попри інтенсивну терапію. Деякі вчені припускають, що повільне регресування елементів висипки при вугровій хворобі спричинюється присутністю синтезованих *P. acnes* стимуляторів запалення, а також виразною резистентністю цих бактерій до руйнування нейтрофілами і моноцитами та можливістю їхньої персистенції.

Щодо участі інших мікроорганізмів у патогенезі акне, зокрема стафілококів та грибів роду *Candida*, то вони, за даними багатьох дослідників, не впливають істотно на розвиток запального процесу. Це пояснюється тим, що відповідні мікроорганізми не виживають у протоках сальних залоз без доступу кисню [11].

Виходячи з вищенаведеного, вугрова хвороба потребує особливого комплексного підходу до лікування, що полягає в місцевій і загальній терапії.

Для лікування легкого ступеня призначають один із сучасних засобів для зовнішньої терапії. Пацієнти, які страждають на середньотяжку або тяжку форму акне, потребують не лише зовнішнього, але й перорального лікування.

Бензоїлпероксид (бензакне, десквам, окси 5, 10, оксигель) використовується в дерматології понад 20 років. Препарати випускаються у вигляді кремів, гелів (концентрація бензоїлпероксиду – 2,5-10%) [12].

Антибактеріальний препарат, на відміну від інших антимікробних засобів, не розвиває толерантності з боку коринебактерій, оскільки його дія ґрунтується на підвищенні в середовищі концентрації вільного кисню, який викликає різке припинення метаболізму *Corynebacterium acnes* і виявляє десквамативну дію. Можливі побічні дії: печіння, свербіж шкіри.

Третиноїн (айрол, атредерм, локацид, ретин-А) призначається зовнішньо при непереносимості або неефективності бензоїлпероксиду. Кислота вітаміну А (третиноїн) була уведена в дерматологічну практику на початку 1970-х років і сприяла істотному прогресу в терапії вугрової хвороби [13]. Виявляє нормалізуючу дію на процеси зроговіння епідермісу і відновлення сполучної тканини. Препарати випускаються в концентрації активної речовини від 0,01 до 0,1% у вигляді кремів, гелів або розчинів.

Кислота азелаїнова виявляє здатність гальмувати біосинтез клітинних білків, помірний цитостатичний ефект, який виявляється в нормалізації процесів на завершальній стадії кератинізації у стінці волосяного фолікула. Антибактеріальна ефективність препарату (насамперед відносно *Propionibacterium acne* і *Staphylococcus epidermidis*) обумовлена його активним транспортом усередину бактерій. Резистентні форми мікрофлори не розвиваються. Препарат виявляє також протизапальні властивості, зменшуючи метаболізм нейтрофільних гранулоцитів і вироблення ними вільнорадикальних форм кисню – важливих факторів підтримки запального процесу, але не впливає на продукцію шкірного сала [14].

Антибактеріальні препарати здебільшого, є препаратами другого ряду і призначаються зовнішньо при непереносимості або неефективності бензоїлпероксиду, третиноїну та азелаїнової кислоти. Можлива також комбінована терапія, яка включає один з трьох препаратів вибору й антибіотик. Антибіотики не виявляють комедонолітичної дії, тому їх доцільно призначати при переважанні у пацієнта папулопустульозних елементів, але не при комедонному акне. Зовнішнє застосування антибіотиків при лікуванні вугрів, яке

створює високі концентрації препаратів на місці аплікації, може призводити до розвитку резистентності нормальної мікрофлори шкіри, зокрема *Propionibacterium acnes*. Це призводить не лише до невдач терапії, але й до переносу факторів резистентності іншим мікроорганізмам, що викликає появу мультирезистентних штамів шкіряної флори. Рекомендують для місцевого лікування вугрів застосовувати лише похідні трьох антибіотиків: еритроміцину, тетрацикліну і кліндаміцину, оскільки решта не проникає в сальні залози [15].

При вугровій хворобі середнього ступеня тяжкості призначається описана зовнішня терапія в поєднанні із системними антибіотиками.

Антибіотики дають чудовий результат під час лікування, але їх потрібно використовувати тривалий час, що негативно впливає на організм людини. З метою мінімізації негативного впливу при лікуванні акне пропонуємо створити новий препарат на основі інших речовин, які будуть використовуватися місцево та не будуть чинити негативний вплив на організм людини.

Тому ми вирішили створити засіб місцевої дії у формі гелю для лікування акне. До складу засобу будуть входити ізопропіловий спирт, хлоргексидин, кислота азелаїнова. Ізопропіловий спирт має антимікробну активність і 70% водний розчин використовується, як дезінфікуюча речовина. Хлоргексидин речовина з антибактеріальними властивостями, використовується як антисептик. Він активний проти грам-позитивних і грам-негативних організмів, факультативних анаеробів, аеробів та дріжджів. Азелаїнова кислота являє собою прямоланцюгову дикарбонову кислоту, наявну в природі, що позбавлена токсичності, тератогенності та мутагенності. Азелаїнова кислота *in vitro* і *in vivo* інгібує проліферацію кератиноцитів та нормалізує порушення процесів термінального диференціювання епідермісу при утворенні акне.

Як ми знаємо найкращий метод лікування – це профілактика, тому для мінімізації бактеріальних захворювань пропонуємо створити бактерицидний засіб для гігієнічної обробки рук. Руки є основними воротами потрапляння інфекції в організм людини, завдяки цьому засобу ми зможемо зменшити

кількість бактерій на руках. Відповідно, мінімізуємо потрапляння патогенних збудників в організм людини – це зменшить ризик виникнення бактеріальних хвороб, у тому числі акне.

Найбільш виражені бактерицидні властивості мають полігексаметиленгуанідин гідрохлорид (ПМГ) та N,N-біс(3-амінопропіл)-додеціламіна. Полігексаметиленгуанідин гідрохлорид, володіє найбільшою бактерицидною активністю. Третинний амін, володіє не тільки бактерицидними властивостями, а ще має туберкуляцидну здатність, відповідно новий засіб буде активний щодо бактеріальних інфекцій у тому числі мікобактерій туберкульозу.

Новий підхід до складу з урахуванням сучасних знань, дозволить створити антисептик нового покоління без введення спирту в рецептуру, що складається з водного розчину з двома діючими речовинами взятими в низьких концентраціях. Водні розчини не погіршують водно-жировий баланс шкіри, не сушать її, що забезпечує можливість їх тривалого застосування для регулярної обробки рук. За рахунок синергетичної дії діючих речовин з іншими корисними функціональними добавками вдалося цілеспрямовано створити новий антисептик подібного типу.

Він має поліпшені фізико-хімічні властивості, а також високу ефективність і активність щодо широкого спектра мікроорганізмів (включаючи мікобактерії туберкульозу). Ця розробка являє собою новий підхід до складу з урахуванням сучасних знань.

Висновки.

З отриманих даних було встановлено актуальність створення бактерицидного засобу для профілактики бактеріальних інфекцій широкого спектру дії, у тому числі щодо мікобактерій туберкульозу та створення препарату місцевої дії для лікування акне на основі декількох діючих речовин (ізопропілового спирту, хлоргексидину, кислота азелаїнової) з бактеріальною та протизапальною дією.

Список літератури.

1. УНІАН: Проблема щодо інфекційних хвороб в Україні: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.unian.ua/health/country/82630-problema-schodo-infektsiynih-hvorob-v-ukrajini.html>
2. Бактеріальні захворювання: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://pidruchniki.com/77255/prirodnavstvo/bakterialni_zahvoryuvannya.
3. Соболев, В.І. Біологія +... : довідник+тестові завдання / В.І. Соболев. Кам'янець-Подільський: Абетка-НОВА , 2019. – С. 194– 198.
4. Гуанидин – свойства, группа и производные гуанидина: [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://polyguanidines.ru/sdez/guanidin.htm>
5. Аміни: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%B8>
6. Harper J.C., Thiboutot D.M. Pathogenesis of acne: recent research advances // Adv. Dermatol.— 2003.— Vol. 19.— P. 1—10.
7. Plevig G., Jansen T., Kligman A.M. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosaces // Arch. Dermatol.— 1994.— Vol. 128, N 12.— P. 1611—1617.
8. Leyden J.J. New understandings of the pathogenesis of acne // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— Vol. 32.— P. 15—25.
9. Webster G.F. Inflammation in acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995.— Vol. 33.— P. 247—253.
10. Eady E., Ingham E., Wallers C. Modulation of comedonal levels of interleukine1 in acne patients treated with tetracyclines // J. Invest. Dermatol.— 1993.— Vol. 101.— P. 86—91.
11. Eady E. Bacterial Resistance in Acne // Dermatology.— 1998.— Vol. 196.— P. 59—66.

12. Нікітіна, М. В. Розробка складу та комплексне дослідження крем–гелю для лікування вугрової хвороби / М. В. Нікітіна, І. І. Баранова // Фармац. журн. – 2012. – № 2. – С. 73–76.
13. Олисова, О. Ю. Современные подходы к местной терапии угревой болезни / О. Ю. Олисова // Concilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 20– 25.
14. Bobro, S. G. Quantitive determination of azelaic acid in «Propolis» gel with the propolis phenoic hydrophobic drug for treating acne / S. G. Bobro, A. I. Tikhonov, M. Y. Blazheyevskiy // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 73-79.
15. А. А. Кубановой. Акне: клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов / под ред. акад. РАМН А. А. Кубановой. – М. : ДЭКС, 2010. – 28 с.