

КОМБІНОВАНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ МІКРОБНИХ СУБСТАНЦІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН

Шевченко М.О.

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, masha.shevchenko2017@i.ua

Abstract

The article is devoted to the analysis of approaches to the development of modern means for the treatment of infected wounds, as well as the prospects for the use of biologically active compounds of microbial origin with different mechanisms of action. The prospects of the use of antimicrobial substances of microbial origin (enzyme complex and antibiotics) in the composition of soft dosage forms for the local treatment of infected wounds are shown.

Keywords: antimicrobial substances, wound process, dosage forms, treatment.

Вступ. Проблема лікування інфікованих ран різної етіології залишається актуальною, незважаючи на чисельні розробки антимікробних засобів з використанням нових субстанцій та їх комбінацій. Очевидна й підвищена увага до цієї проблеми в Україні, враховуючи кількість поранених внаслідок військових дій. Сучасні дослідження в цьому напрямку показують важливість диференційованого підходу до створення ефективних засобів та вибору оптимальних лікарських форм залежно від фази ранового процесу, що впливає на терміни та кінцевий результат лікування [1, 2].

Антибіотики різних поколінь та походження є традиційною основою антимікробних засобів, однак продовжуються дослідження щодо використання субстанцій з іншими механізмами дії для врахування вищенаведених факторів та уникнення резистентності патогенів. В цьому сенсі цікавим джерелом нових субстанцій залишаються мікроорганізми, що здатні синтезувати широкий спектр біологічно активних речовин [3, 4].

Тому, метою нашої роботи був аналіз підходів до розробки сучасних засобів для лікування інфікованих ран, оцінка можливості застосування нових субстанцій мікробного походження для забезпечення належної функціональності антимікробних засобів, а також визначення перспективних субстанцій для розробки комбінованих антисептиків.

Матеріали та методи. Пошук, систематизація та аналіз нових наукових даних (публікації, монографії, офіційні сайти державних галузевих установ, сайти виробників) і результатів щодо розробки багатфункціональних комбінованих антимікробних засобів, а також перспектив використання у їх складі біологічно активних сполук мікробного походження.

Результати та обговорення. Складні механізми динамічного процесу лікування інфікованих ран мають враховуватися при виборі антимікробних субстанцій у складі лікарських засобів для забезпечення їх належної функціональності [2]. Хоча використання системних антимікробних препаратів (переважно антибіотиків) часто включається у терапію, проте місцеве лікування ранової інфекції залишається визначальним і має ряд переваг, в тому числі можливість застосування вищих концентрацій активних субстанцій без ризику

системних побічних ефектів [5]. Ефективність лікування засобами місцевої дії забезпечує адекватна послідовність та правильно обрана лікарська форма, що відповідає особливостям запального процесу. В асортименті сучасних лікарських форм антимікробних засобів місцевої дії переважають мазі і креми (біля 40 %), гелі і емульсії (5-10 %), а інше частина представлена розчинами, аерозолями, пастами, присипками, плівками, гідрогелями та іншими (часто інтерактивними) рановими покриттями [6, 7].

Більшість таких засобів, представлених на ринку України, містить одну активну субстанцію і лише біля 30 % є багатокомпонентними, що переважно містять синтетичні діючі речовини [6, 8]. Комбіновані засоби для лікування ранової інфекції намагаються забезпечити багатофункціональність при застосуванні, а саме антимікробну пролонговану дію, стимулювання процесів регенерації тканин, видалення некротизованих тканин, відведення ексудату, сприяння грануляції рани, запобігання утворенню келоїдних рубців та ряду інших.

Важливу роль в процесі розробки таких лікарських форм відіграє вибір формоутворюючих та інших допоміжних речовин. Маючи великий вибір дозволених до медичного застосування допоміжних речовин, в кожному разі їх композиція у певному лікарському засобі безпосередньо пов'язана з обраними діючими речовинами і механізмом їх дій.

Прикладом традиційних комбінованих засобів для місцевого лікування інфікованих ран є мазі, що містять антибіотик широкого спектру дії (наприклад, хлорамфенікол) та метилурацил – стимулятор репарації тканин. До таких належить «Левомеколь», що застосовується у медичній практиці більше 50 років, та інші засоби, наприклад, «Офломелід». Серед відомих сучасних комбінованих засобів з природними субстанціями є мазь «Іруксол» на основі хлорамфеніколу та клостридіопептидази, що виробляється різними європейськими компаніями. Поєднання антибіотика та мікробних ферментів (продукованих *Clostridium histolyticum*) дає можливість очищення ран від некротичних мас, запобігає розповсюдженню інфекції, сприяє грануляції, не перешкоджає процесам епітелізації і не чинить шкідливого впливу на здорові тканини.

Якщо «Іруксол» та деякі аналоги містять ферменти пептидази (колагенази), що спрямовані на очищення ран від уражених тканин та грануляцію ран, то інші розробки не лише використовують ферменти, що самі виявляють антимікробну активність, а й представляють інноваційні підходи в терапії інфікованих ран. Так, грецька компанія IAMEX пропонує новий клас ранозаювальних засобів «Flaminal» – Антимікробна ферментна система Alginogel. Вона складається з антибактеріальної ферментної композиції, вбудованої в гідратовані альгінати. «Flaminal» забезпечує автолітичне очищення рани, поглинання та знищення бактерій [9].

Виведення на ринок таких нових засобів для лікування інфікованих ран на основі ферментів, сучасні дослідження, наприклад, щодо створення антимікробних кріогелевих мембран з лізоцимом [10] та ефективність

комбінованих препаратів, що поєднують антибіотики та ферменти [11, 12], свідчить про перспективність останніх як субстанцій у складі лікарських засобів.

Звичайно, використання антимікробних ензимів (трипсин, хімотрипсин, амідаза та деякі інші) у лікарських засобах відбувається давно, однак переважно це стосувалося системних засобів і твердих лікарських форм. Відома проблема стабільності та активності ферментів у багатокомпонентних м'яких лікарських формах, очевидно, знаходить вирішення з розвитком науки. Можливо саме тому чисельні сучасні огляди фокусуються на ензимах, як антимікробних субстанціях, використовуючи новий термін «ензибіотики» [13, 14], підкреслюючи таку важливу їх перевагу як відсутність розвитку до них резистентності патогенів. Ще одною важливою можливістю, яку відкриває використання ферментів у складі комбінованих антимікробних засобів, є їх здатність руйнувати та/або запобігати утворенню біоплівки патогенів, що значно підвищує ефективність лікування.

Значна частина антибіотиків, що використовує медицина загалом, має мікробне походження (наприклад, вже згаданий хлорамфенікол, стрептоміцин, хлортетрациклін, ністатин, ванкоміцин, рифаміцин), а ще більший потенціал мають мікроорганізми як синтетики нових антибіотиків, а також інших антимікробних речовин, в тому числі ферментів. Всі згадані, і до 70% всіх відомих мікробних антибіотиків, синтезуються стрептоміцетами. Представники цього роду привертають увагу дослідників різних країн, в тому числі й вітчизняних, у пошуку антимікробних субстанцій різної природи.

Одною з таких культур, яка давно досліджується в ряді лабораторій, є *Streptomyces albus* (раніше *recifensis*), що продукує бактеріолітичний ферментний препарат Цитал (Циторецифен) і комплекс антибіотиків [4, 14]. Ферментний комплекс активний щодо грампозитивних патогенів, у першу чергу, стафілококу, а окремі ферменти комплексу здатні руйнувати мікробні біоплівки та некротизовані тканини. Попередні дослідження показали стабільність даного ферментного комплексу при поєднанні з такими допоміжними речовинами м'яких лікарських форм як поліетиленгліколь, поліоксиетилен, поліакриламід, аеросил, гліцерин, мікробні полісахариди, а також сумісність з лідокаїном, димексидом, мірамістином. Комплекс антибіотиків, що синтезує *Streptomyces albus*, активний щодо тест-штамів *Candida albicans* (МІК 10 мкг/мл) та *Pseudomonas aeruginosa* (МІК 500 мкг/мл), що робить його цікавою антифунгальною субстанцією у комбінованих антимікробних засобах з активністю й щодо поширеного патогену ранової інфекції синьогнійної палички.

Іншою розробкою українських науковців є антибіотик батумін, що продукується культурою *Pseudomonas batumici* і має високу антистафілококову активність (МІК від 0,25 мкг/мл) [4]. Зразки 0,1 % батумінової мазі показали можливість використання батуміну у складі м'яких лікарських форм і перевагу порівняно з такими антистафілококовими мазями як «Бактробан» та «Банеоцин».

Висновки. В результаті проведеного аналізу було визначено підходи до розробки сучасних засобів для місцевого лікування інфікованих ран, що включають врахування фаз та особливостей перебігу ранового процесу для

вибору оптимальної лікарської форми, а також вибір антимікробних субстанцій та їх комбінацій відповідно до багатofункціональності таких засобів.

Встановлена актуальність поповнення асортименту комбінованих антимікробних засобів для лікування інфікованих ран, в тому числі з використанням вітчизняних розробок перспективних антимікробних субстанцій. Показана можливість і доцільність використання ферментів мікробного походження у складі комбінованих засобів місцевої дії, що забезпечить одночасно як антимікробну дію без розвитку резистентності патогенів, так і ряд супутніх задач – видалення некротизованих тканин, сприяння грануляції рани, запобігання утворенню келоїдних рубців тощо.

Список використаної літератури:

1. Sandoz H. An overview of the prevention and management of wound infection. *Nursing Standard*. 2022. URL: <https://doi.org/10.7748/ns.2022.e11889>.
2. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu A. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*. 2018. Vol. 23, no. 9. P. 2392. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>.
3. Lee N., Hwang S. Synthetic biology tools for novel secondary metabolite discovery in streptomycetes (research article review). *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 29, no 5. P. 667–686. URL: <https://doi.org/10.4014/jmb.1904.04015>.
4. Бактерії родів *Streptomyces* та *Pseudomonas* – продуценти антимікробних речовин і препарати на їх основі : монографія / Т. С. Тодосійчук, В. В. Клочко. Київ : КПП ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2021. 184 с. ISBN 978-966-990-022-7.
5. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention / C. F. Heal et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011426.pub2>.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 10.04.2025).
7. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications / H. M. Nguyen et al. *RSC Advances*. 2023. Vol. 13, no. 8. P. 5509–5528. URL: <https://doi.org/10.1039/d2ra07673j>.
8. Луцька А. В. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців : дис. ... д-ра філософії: 226 / Нац. ун-т охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Київ, 2024. 232 с.
9. Antimicrobial enzyme system alginogel. URL: <https://iamex.gr/antimicrobial-enzyme-system-alginogel> (дата звернення: 10.04.2025).
10. Antibacterial effect against both Gram-positive and Gram-negative bacteria via lysozyme imprinted cryogel membranes / S. Diken Gür et al. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2021. Vol. 32, no. 8. P. 1024–1039. URL: <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1892472>.
11. Combinatorial effects of antibiotics and enzymes against dual-species *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the wound-like medium / R. Fanaei Pirlar et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, no. 6. P. e0235093. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235093>.
12. Combating bacterial resistance by combination of antibiotics with antimicrobial peptides / D. E. Sheard et al. *Pure and Applied Chemistry*. 2019. Vol. 91, no. 2. P. 199–209. URL: <https://doi.org/10.1515/pac-2018-0707>.
13. Chakraborty A.K. Enzybiotics, A new class of enzyme antimicrobials targeted against multidrug-resistant superbugs. *Novel Approaches in Drug Designing & Development*, Juniper Publishers Inc. 2017. Vol. 2, no. 4. P.71–74. URL: <https://doi.org/10.19080/NAPDD.2017.02.555592>.
14. Todosiichuk T. S., Pokas O. V., Soloviov S. O. et al. Biotechnological aspects of the development of a liquid formulation of multifunctional enzybiotic antiseptic. *Biotechnologia Acta*. 2022. Vol. 15, no. 1. P. 72–80. URL: <https://doi.org/10.15407/biotech15.01.072>.