

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С СИНЕРГИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ



Ржеусский С.Э., Черных Т.Ф., Кравченко Р.В., Васильчук И.А., Лептеева Т.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинского университета, г. Витебск,
Республика Беларусь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Введение (актуальность). Распространение микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью признано Всемирной организацией здравоохранения одной из наиболее серьёзных угроз общественному здоровью. Инфекции, вызываемые устойчивыми штаммами, существенно увеличивают сроки и стоимость лечения, вынуждают применять всё более мощные и токсичные препараты и нередко приводят к неблагоприятным исходам.

Цель. Целью работы был поиск эффективных комбинаций веществ, обладающих антимикробным действием, и разработка на их основе новых фармацевтических композиций для лечения хирургической инфекции, вызванной антибиотикорезистентной микрофлорой

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были установлены значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для ряда веществ в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показано, что большей устойчивостью к действию антисептиков обладают *Streptococcus agalactiae* среди грамположительных и *Klebsiella pneumoniae* среди грамотрицательных бактерий. Наиболее активными оказались полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, коллоидный раствор наночастиц серебра, бензалкония хлорид и цетилпиридиния хлорид; наименьшей активностью обладал диметилсульфоксид.

Выявлены комбинации с синергическим и аддитивным действием. Наибольший синергизм отмечен для комбинаций с последовательным механизмом действия, когда первый агент нарушает мембрану, а второй атакует внутриклеточные мишени. Аддитивное действие ($\Sigma\text{ФПК} \approx 1,0$) оказалось наиболее частым результатом — для большинства комбинаций с миритином, димексидом и для многих пар в отношении устойчивой *Pseudomonas aeruginosa*. Антагонизм ($\Sigma\text{ФПК} > 1,0$, часто 2,0) выявлен при химической несовместимости компонентов: перекись водорода + диметилсульфоксид (коэффициент 2,0 для всех тестируемых бактерий), что объясняется нейтрализацией активных форм кислорода диметилсульфоксидом как «ловушкой» свободных радикалов. Грамотрицательные бактерии, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, демонстрируют меньше синергических эффектов из-за наличия внешней ЛПС-мембраны; синергия в отношении них часто требует включения хелаторов (например, ТМЭТ), ослабляющих этот барьер.

При изучении влияния на рост биоплёнок установлено, что бензалкония хлорид и цетилпиридиния хлорид задерживали рост биоплёнки *S. aureus* даже при семикратном разведении; хлоргексидин и наночастицы серебра действовали слабее — только до 5-го разведения. В отношении *P. aeruginosa* бензалкония хлорид и цетилпиридиния хлорид действовали аналогично, а хлоргексидина биглюконат подавлял рост биоплёнки *P. aeruginosa* при более низких концентрациях, чем рост биоплёнки *S. aureus*.

При изучении формирования резистентности установлено, что *S. aureus* и *K. pneumoniae* формируют некоторую устойчивость ко всем исследуемым веществам и их комбинациям, однако чувствительность бактерий сохраняется хотя бы на каком-то уровне — в отличие от антибиотиков, теряющих при развитии резистентности до 100% активности. В наибольшей степени активность снизилась у хлоргексидина, бензалкония хлорида, ПГМГ и цетилпиридиния хлорида (до 4–8 раз); в меньшей степени у наночастиц серебра и их комбинаций, а также у ТМЭТ и его комбинаций.

Выводы. Таким образом, определены перспективные комбинации веществ с аддитивным и синергическим действием, установлены закономерности совместного действия антимикробных средств, изучено их влияние на биоплёнки и скорость формирования резистентности. Полученные результаты будут использованы для выбора качественного и количественного состава разрабатываемых лекарственных средств антимикробного действия и внедрены в виде новых лекарственных препаратов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ