

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Сідько Інна Юріївна

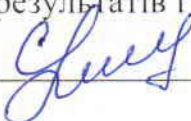
УДК: 579:616.5-002.3+616.53-002.25

ДИСЕРТАЦІЯ
БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІКРОФЛОРИ, ЩО ПРИЙМАЄ
УЧАСТЬ У РОЗВИТКУ ШОДЕРМІЙ ТА ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ, ЩО
УСКЛАДНЕНА ВТОРИННОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І. Ю. Сідько

Науковий керівник – Ковальчук Валентин Петрович, завідувач кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Сідько І.Ю. Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермії та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертація присвячена дослідженню біологічних властивостей етіологічно значимих у розвитку вугрової хвороби (ВХ) і піодермій бактерій та мікробіологічному обґрунтуванню рекомендацій щодо нових схем лікування цих захворювань.

В процесі виконання роботи обстежено 84 пацієнти, виділено і досліджено 57 штамів грампозитивних кокових бактерій та 25 штамів мікроорганізмів роду *Cutibacterium*, виділених із вмісту висипних елементів обстежених хворих на ВХ. Визначено основні біологічні характеристики та рівень стійкості виділених штамів до антибіотиків та антисептиків, що можуть використовуватись у схемах лікування хворих на ВХ. Досліджено ефективність антагоністичного впливу пробіотичного штаму *Lactobacillus acidophilus* на досліджені штами кутібактерій і стафілококів.

Результати вивчення мікробіологічних характеристик стану шкіри хворих на ВХ показало, що розвиток захворювання супроводжується мобілізацією резервів місцевих захисних механізмів, яка виявляється зростанням бактерицидної активності шкіри і зменшенням кількості глибокої кокової мікрофлори на одиницю площі шкіри, вільної від висипних елементів. Встановлено, що щільність колонізації шкіри здорових осіб стафілококами становить $128,1 \pm 17,6$ колонієутворюючих одиниць на см^2 шкіри (КУО/ см^2). У осіб з ВХ цей показник був статистично достовірно нижчим і становив $94,5 \pm 12,4$ КУО/ см^2 .

На підставі результатів вивчення чутливості виділених штамів до протимікробних препаратів було розроблено рецептуру антисептичного засобу з пілінговими властивостями для топічного лікування хворих на ВХ на основі декаметоксину, азелаїнової та саліцилової кислот. In vitro досліджено фармацевтичну сумісність складових запропонованого засобу, його протимікробну активність у відношенні збудників ВХ, стабільність властивостей розробленої лікарської композиції в процесі зберігання.

Результатами досліджень підтверджено етіологічну роль *S. acnes* та *Staphylococcus spp.* у розвитку вугревої хвороби, оскільки представники цих видів мікроорганізмів виділено у 84,5 % бактеріологічно обстежених пацієнтів. При цьому у 80,3 % тих у кого висіви були позитивними, виділені грампозитивні кокові мікроорганізми; у 35,2 % виділені культури *S. acnes*. Лише у 19,7 % випадків кутібактерії висівались у монокультурі, а в решті випадків – у асоціації з коковою мікрофлорою. Кокова мікрофлора у більшості випадків (82,5 %) була представлена *S. epidermidis*. У решті випадків – *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemoliticus*, *K. varians*.

Результати дослідження чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків показали, що саме до антибіотиків, які найчастіше використовуються з метою місцевого лікування акне, виділені штами стафілококів виявляли найвищий рівень стійкості. Так, до кліндаміцину виявляли чутливість менше половини (47,3 %) виділених штамів, до левоміцетину – 34,5 %, а до еритроміцину були чутливими лише 16,4 % штамів стафілококів. *S. acnes* в цілому характеризувались вищим рівнем чутливості до антибіотиків, у порівнянні з стафілококами.

Проведені дослідження чутливості виділених штамів до хімічних сполук, які у практиці лікування акне використовуються як антисептики, також показало низький рівень протимікробної ефективності останніх. Найвищою протимікробною активністю серед них володіє бензоїл пероксид. Середня МБЦК цього препарату для стафілококів дорівнювала $86,1 \pm 12,3$ мкг/мл. Виділені штами кутібактерій виявились значно менш

чутливими до цього препарату (МБцК=402,2±44,3 мкг/мл). До дії саліцилової кислоти стафілококи виявились нечутливими у максимальній дослідженій концентрації (1250 мкг/мл). Азелаїнова кислота чинила згубний вплив на стафілококи у більш ніж в три рази меншій, однак досить високій, концентрації (397,8±24,9 мкг/мл). Кутібактерії виявили однаковий рівень чутливості до обох кислот (МБцК близька до 450 мкг/мл).

Вперше для збудників ВХ встановлено показники бактерицидної дії природної сполуки бромтирозинового ряду аероплізину-1 та антисептика з ряду четвертинних амонієвих сполук декаметоксину. Середній показник МБцК аероплізину-1 для виділених з висипних елементів хворих на ВХ штамів стафілококів становить 21,7±3,1 мкг/мл, для досліджених штамів кутібактерій є ще нижчим і дорівнює 10,8±1,5 мкг/мл. Середня МБцК декаметоксину для досліджених штамів стафілококів дорівнює 2,5±0,4 мкг/мл. Виділені штами кутібактерій, у порівнянні з стафілококами, виявились більш чутливими до цього антисептика (МБцК=1,2±0,3 мкг/мл).

Експериментально доведено, що пробіотичний штам *L. acidophilus*, що входить до складу лікарського засобу лінекс форте (Sandos, Словенія), виявляє високий рівень антагоністичної активності у відношенні збудників вугревої хвороби. При сумісному культивуванні лактобацил з клінічними штамми стафілококів кількість останніх зменшується у 10^3 разів, кількість кутібактері – у 10^6 разів.

Результати проведених мікробіологічних досліджень стали обґрунтуванням рекомендацій по підвищенню ефективності лікування хворих на ВХ. Було запропоновано лікування пацієнтів з II і III ступенем важкості перебігу папульозно-пустульозної форми ВХ шляхом виключно топічного щоденного застосування протягом 10 днів косметологічних масок з живою культурою *L. acidophilus*.

Для пацієнтів II, III і IV ступенем важкості перебігу захворювання було запропоновано топічне лікування шляхом проведення пілінгових

процедур з використанням розробленого комплексного антисептичного засобу на основі декаметоксину, азелаїнової та саліцилової кислот.

Результатами клінічних спостережень підтверджено ефективність застосування у комплексних схемах лікування хворих на ВХ, ускладнену піодерміями, масок з пробіотиками та запропонованого антисептичного пілінгового засобу.

Ключові слова: піодермії, вугрова хвороба, мікрофлора, чутливість до антибіотиків, місцеве лікування.

ABSTRACT

Sidko I.Y. Biological properties of micro flora involved in the development of pyoderma and acne disease complicated by secondary infection. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 "Health Care" in specialty 222 "Medicine". – Vinnytsia M.I. Pirogov National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The thesis is devoted to the study of biological properties of etiologically significant in the development of acne disease (VX) and pyoderma bacteria and microbiological substantiation of recommendations for new treatment regimens for these diseases.

During the research, 84 patients were examined, 80 strains of gram-positive cocci and 42 strains of microorganisms of Cutibacterium genus, allocated from the content of rash elements of examined patients with acne disease. The principal biological characteristics and level of resistance of secreted strains to antibiotics and antiseptics were determined; that can be used in treatment regimen for patients with acne disease are. The efficacy of the antagonistic effects of the probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* was studied, and the strains of Cutibacteria and Staphylococcus were studied.

The results of the study of microbiological characteristics of the skin condition of patients with acne disease proved that the development of the disease is accompanied by the mobilization of reserves of local protective mechanisms, which is manifested by an increase in bactericidal activity of the skin and a decrease in the amount of deep coccal microflora per skin unit area free of rash elements. It was found that the density of colonization of the skin of healthy individuals with staphylococcus is 128.1 ± 17.6 colony forming units per cm^2 of the skin (CFU/ cm^2). Among the patients with acne disease, this index was statistically significantly lower and amounted to 94.5 ± 12.4 CFU/ cm^2 .

Based on the results of the study of the sensitivity of the secreted strains to antimicrobial drugs, a formulation of an antiseptic with peeling properties was developed for the topical treatment of patients with acne disease based on decametoxin, azelaic and salicylic acids. The pharmaceutical compatibility of the proposed product components, its antimicrobial activity in relation to the acne disease pathogens and the stability of the properties of the developed medicinal composition during its storage were investigated in vitro.

The results of studies confirmed the etiological role of *C. Acnesta Staphylococcus* spp. in the development of acne, since the representatives of these microorganisms species are allocated in 84.5% of bacteriologically examined patients. At the same time, 80.3% of patients with positive sowings derived gram-positive coccal microorganisms; 35.2% derived *C. acnes* cultures. Only in 19.7% of cases of Cutibacteria were found in monoculture, and in other cases – in association with coccal micro flora. The coccal microflora in most cases (82.5%) was presented by *S. epidermidis*. In other cases it was presented by *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemoliticus* and *K. varians*.

The research results of the microorganisms secreted strains sensitivity to antibiotics showed that the secreted strains of staphylococcus revealed the highest level of resistance to the antibiotics most often used for the purpose of local acne treatment. Thus, less than half (47.3%) of the secreted strains were sensitive to clinchamycin, 34.5% were sensitive to levomycetinum, and only 16.4% of

staphylococcus strains were sensitive to erythromycin. *C. acnes* were generally characterized by a higher level of antibiotic sensitivity compared to staphylococcus.

The carried research of the sensitivity of the secreted strains to chemical compounds, which in the practice of treating acne are used as antiseptics, also showed a low level of antimicrobial effectiveness of the latter. The highest antimicrobial activity among them is benzoyl peroxide. The average minimum bactericidal concentration (MBC) of this drug for staphylococcus was 86.1 ± 12.3 $\mu\text{g/ml}$. The secreted strains of Cutibacteria were significantly less sensitive to this drug (MBC= 402.2 ± 44.3 $\mu\text{g/ml}$). To the action of salicylic acid, staphylococcus was found to be insensitive in the maximum concentration researched (1250 $\mu\text{g/ml}$). Azelaic acid had a detrimental effect on staphylococcus aching at more than three times lower, but at rather high concentrations (397.8 ± 24.9 $\mu\text{g/ml}$). Cutibacteria found the same level of sensitivity to both acids (MBC is close to 450 $\mu\text{g/ml}$).

For the first time, the indicators of bactericidal action of the natural compound of bromtyrozone series of aeroplisin-1 and antiseptic from a number of multiple ammonium compounds of dekametoxin were established for acne disease pathogens. The average MBC of aeroplizin-1 for staphylococcus axillary strains secreted from the rash elements of patients with acne disease is 21.7 ± 3.1 $\mu\text{g/ml}$, for the researched strains of Cutibacteria it is even lower and equals to 10.8 ± 1.5 $\mu\text{g/ml}$. The average MBC of dekametoxin for the studied staphylococcus strains is 2.5 ± 0.4 $\mu\text{g/ml}$. The secreted strains of Cutibacteria, compared to staphylococcus, were more sensitive to this antiseptic (MBC = 1.2 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$).

It has been experimentally proven that the probiotic strain *L. acidophilus*, which is a part of the drug linex forte (Sandos, Slovenia), detects a high level of antagonistic activity in relation to acne pathogens. With the joint cultivation of lactobacillus with clinical strains of staphylococcus, the number of the latter decreases by 10^3 times, the number of Cutibacteria by 10^6 times.

The results of microbiological studies were the justification of the recommendations to increase the effectiveness of treatment of patients with acne disease. The treatment of patients with II and III degree of severity of the course of papulose-pustular form of acne disease was offered through exclusively topic daily use of cosmetic masks with living culture of *L. acidophilus* within 10 days.

For patients of II, III and IV degree of severity of the disease, the topic treatment was offered by peeling procedures with the use of a developed antiseptic complex based on dekametoxin, azelaic and salicylic acids.

The results of clinical observations confirmed the effectiveness of masks with probiotics and the proposed antiseptic peeling agent in complex treatment regimens for patients with acne disease, complicated by pyoderma,

Keywords: pyoderma, acne disease, microflora, antibiotic sensitivity, local treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугревої хвороби / М. С. Трет'яков, І. Ю. Сідько, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332. (дисертанткою проведено аналіз наукової літератури, відбір матеріалу для бактеріологічних досліджень, визначення чутливості до антибіотиків виділеної мікрофлори, узагальнення одержаних результатів) (**Фахове видання України**).

2. Сідько І. Ю. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирозу протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, І. Ю. Сідько, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020.

– Т. 24, № 1. – С. 45-50. (дисертанткою проведено експериментальне дослідження активності нової хімічної сполуки, статистична обробка одержаних результатів) (**Фахове видання України**).

3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, I. Yu. Sidko, V.M. Shkarupa, A.O. Dudar, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P. (дисертанткою проведено визначення виділеної мікрофлори до антисептиків та антибіотиків, аналіз та статистична обробка результатів, написання статті) (**Фахове видання Польщі**).

4. Sidko I. Yu. Current state characteristics of acne causative agents` susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, I. Yu. Sidko, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1). – P. 339-345.(дисертантом проаналізовано світовий досвід топічної терапії вугревої хвороби, виконані експериментальні дослідження) (**наукове видання Філіппін, Scopus**).

5. Сідько І. Ю. Оцінка антагоністичної активності пробіотиків / В. П. Ковальчук, В. В. Кіщук, І. М. Вовк, А. С. Існюк, І. Ю. Сідько //

Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (29 січня 2018 р., м. Чернівці). – Чернівці: БДМУ, 2018. – С. 70. (експериментально визначено антагоністичний вплив пробіотичних бактерій на збудників вугревої хвороби, написано тези) (Тези)

6. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності антибіотиків, що застосовуються для лікування ускладненої вугревої хвороби / І. Ю. Сідько, І. Т. Кульчицький, В. О. Поперечний // *Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2018» (18-20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ, 2018. – С. 39-40. (самотійно проведено відбір матеріалу для бактеріологічних досліджень, виділено чисті культури бактерій, проведено їх ідентифікацію) (Тези).*

7. Сідько І. Ю. Вплив чинників оточуючого середовища на плівкоутворюючу активність бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Буркот, І. Ю. Сідько, Ю. Ю. Трофіменко // *Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю акад. А. Я. Циганенка (24–26 червня 2019 р., м. Харків). – Харків: ХНМУ, 2019. – С. 40-42. (визначено вплив фізичних і хімічних чинників на плівкоутворюючу активність стафілококів – збудників піодермії) (Тези)*

8. Сідько І.Ю. Мікробіологічні особливості біоценозу шкіри хворих на акне / Кульчицький І.Т., Сідько І.Ю.// *Матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2019» (18-19 квітня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ, 2019. – С. 39. (проведено визначення мікробіологічних показників стану шкіри хворих на вугреву*

хворобу і здорових людей, порівняльний аналіз одержаних результатів, написано тези) (**Тези**).

9. Сідько І. Ю. Швидкість формування стійкості метицилінрезистентних стафілококів до інших протимікробних засобів / А. О. Дудар, І. Ю. Сідько // Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (26 березня 2021 р., м. Харків). – Харків: НФУ, 2021. – С. 61. (експериментально визначено швидкість формування стійкості виділених штамів стафілококів до антибіотиків) (**Тези**).

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПІОДЕРМІЙ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез вугрової хвороби та піодермій.....	23
1.2. Сучасні підходи до лікування ускладнених піодермією форм вугрової хвороби.....	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	44
2.1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження.....	44
2.2. Методи оцінки стану шкіри обстежених пацієнтів.....	46
2.3. Методи бактеріологічних досліджень.....	47
2.4. Характеристика використаних у дослідженнях лікарських препаратів та хімічних сполук.....	50
2.5. Методи статистичної обробки результатів.....	54
РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА АКНЕ.....	55
3.1. Ступінь мікробної колонізації та бактерицидна активність шкіри хворих на ВХ.....	55
3.2. Видовий склад мікрофлори, виділеної з гноячкових елементів шкіри.....	57
3.3. Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків.....	62
РОЗДІЛ 4. МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНЬ СХЕМ І ЗАСОБІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВХ,	

	13
УСКЛАДНЕНУ ПІОДЕРМІЯМИ.....	70
4.1. Результати дослідження антагоністичної активності пробіотичного штаму <i>L. acidophilus</i> у відношенні збудників ВХ, ускладненої піодермією.....	71
4.2. Результати дослідження фармацевтичної сумісності компонентів розробленої протимікробної композиції для лікування гноячкових уражень шкіри і ускладнень вугрової хвороби.....	75
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОБІОТИКІВ І ЗАПРОПОНОВАНОЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ ПЛІНГОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ГНОЯЧКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ШКІРИ, ЩО УСКЛАДНЮЮТЬ ПЕРЕБІГ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ.....	83
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	106
ВИСНОВКИ.....	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	118
ДОДАТОК А.....	135
ДОДАТОК Б.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

БАШ	– бактеріцидна активність шкіри
ВХ	– вугрова хвороба
ДДМ	– диско-дифузійний метод
КУО	– колоніє утворюючі одиниці
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація
Мкг	– мікрограми
ШКВД	– шкірно-венеричний диспансер

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання шкіри різноманітного генезу є важливою медико-соціальною проблемою в Україні. За даними експертів ВООЗ, щороку захворюваннями шкіри страждає від 30% до 70% населення планети. В Україні питома вага дерматологічної патології у загальній структурі захворюваності сягає 5,9 %. Щорічно більше 2 млн. людей звертаються за дерматологічною допомогою. При цьому до 40 % випадків захворювань шкіри приходиться на піодермії [1]. Схильність піодермій до хронічного та рецидивуючого перебігу з розвитком стійких рубцевих змін, що негативно впливають на психоемоційний стан людей, обумовлюють важливе медичне і соціальне значення піогенних уражень шкіри [2-5].

Поширеною шкірною патологією, яка у більшості випадків ускладнюється піодермією, є вугрова хвороба (ВХ). На вугрову хворобу страждає понад 60% осіб підліткового та юнацького віку. У 10-15% людей дерматоз продовжується після 25 років, серед осіб жіночої статі показник захворюваності акне дорослих сягає 20-25%. Ускладнені піодерміями форми акне, що призводять до значних косметичних вад у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців вражають від 5% до 15% пацієнтів [6-9].

Етіологія та патогенез хвороби в повній мірі не вивчені. Відомо, що провідним патогенетичним механізмом хвороби є розвиток запальної реакції у перифолікулярних ділянках шкіри, що обумовлено порушенням продукції і складу шкірного сала та діяльністю мікрофлори. Серед етіологічних чинників провідну роль відводять факультативно анаеробним пропіонобактеріям, які є автохтонними умовно-патогенними мікроорганізмами і локалізуються в нижніх частинах протоків сально-волосяних фолікулів. Однак беззаперечним вважається етіологічне значення поверхнево розташованих гноєутворюючих коків. Інфікування елементів висипу при акне стафілококами є безпосередньою причиною

трансформації легких форм захворювання у вкрай тяжкі конглобатні та фульмінантні форми [10-12].

Враховуючи роль мікробного компоненту у розвитку акне, у схемах комплексного лікування пацієнтів зазвичай використовують топічну антибактеріальну терапію. Однак, незважаючи на досить широкий перелік засобів місцевого лікування акне, що пропонується фармацевтичною промисловістю, ефективність лікування залишається низькою. Це пояснюється, в першу чергу, швидкою мінливістю етіологічно значимих бактерій, поширенням явища антибіотикорезистентності мікроорганізмів, відсутністю чіткої уяви щодо взаємостосунків окремих учасників шкірного мікробіоценозу та можливостей впливу на них [13,14].

Таким чином, у актуальній для сучасності медичній проблемі ефективного лікування хворих ускладненою піодерміями ВХ залишається немало науково-практичних завдань, що можуть бути вирішені шляхом мікробіологічних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у відповідності з планом досліджень НДР кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними», № держреєстрації 0117U006903. Дисертантом досліджено біологічні властивості стафілококів та інших бактерій, що приймають участь у розвитку піодермій та ускладнених піодерміями форм вугревої хвороби.

Мета наукового дослідження. Підвищення ефективності терапії гнійно-запальних уражень шкіри шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значимих бактерій і мікробіологічне обґрунтування рекомендацій щодо корекції схем лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити видовий склад мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій, які ускладнюють перебіг вугрової хвороби
2. Вивчити біологічні властивості та чутливість до протимікробних засобів мікроорганізмів, виділених з патологічних шкірних утворень.
3. Провести порівняльне дослідження ступеню мікробної колонізації шкіри та бактерицидної активності шкіри хворих на вугрову хворобу та здорових людей.
4. Розробити рецептуру антимікробного лікувального пілінгового розчину для топічної терапії хворих на вугрову хворобу та дослідити її антимікробну ефективність *in vitro*.
5. Дослідити антагоністичний вплив бактерій, що входять до складу пробіотичних препаратів, на збудників гноячкових уражень шкіри.
6. Вивчити клінічну ефективність застосування нових антисептичних композицій та пробіотичних препаратів у лікуванні гноячкових захворювань шкіри і ускладнень вугрової хвороби.

Об'єкт досліджень. Гнійно-запальні захворювання шкіри бактеріального походження.

Предмет досліджень. Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку гноячкових уражень шкіри і вугрової хвороби, стан місцевого імунітету уражених цими захворюваннями локусів шкіри, протимікробна активність засобів для топічної терапії ВХ.

Методи дослідження. Мікробіологічні, імунологічні, загальноклінічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі викладені дані результатів наукових досліджень біологічних властивостей мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку піодермій та вугрової хвороби, ускладненої вторинною інфекцією, які дозволяють вирішити важливу науково практичну задачу підвищення ефективності лікування хворих на ці захворювання.

Дисертантом одержано нові дані щодо ступеню мікробної колонізації ділянок шкіри людей з висипними елементами ВХ, у порівнянні з такими здорових людей, та рівня бактерицидного впливу шкірного секрету.

Доповнено наукові дані щодо видового складу бактерій, які вегетують у вмісті висипних елементів ВХ, та сучасного стану їх чутливості до протимікробних сполук, які найчастіше використовуються у складі засобів локальної терапії ВХ.

Дисертантом вперше визначено рівень протимікробної активності природного бромтирозину аероплізін-1, виділеного з губки *Aplysina aerophoba*, у відношенні мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку ВХ.

Вперше вивчено чутливість мікроорганізмів роду *Cutibacterium* до антисептичного препарату з ряду четвертинних амонієвих сполук декаметоксину.

Вперше вивчено фармацевтичну сумісність вітчизняного антисептичного препарату декаметоксину, саліцилової та азелаїнової кислот з метою визначення можливості їх комбінованого використання у складі лікарських засобів для місцевого застосування у хворих на ВХ.

Розроблено рецептуру нового лікарського засобу з кератолітичною та протимікробною дією для місцевого лікування хворих на ВХ, вивчено його протимікробну ефективність *in vitro*.

Вперше досліджено антагоністичний вплив пробіотичного штаму *Lactobacillus acidophilus* на збудників ВХ *S. acne* та штами стафілококів, виділених з висипних елементів ВХ, і показано клінічну ефективність топічного застосування пробіотичних бактерій у комплексному лікуванні хворих на ускладнені піодерміями форми ВХ.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених мікробіологічних досліджень дають практичній дерматології цілісну уяву щодо причин недостатньої ефективності сучасного арсеналу

засобів локальної терапії хворих на ВХ та є обґрунтуванням необхідності його розширення.

Результати дослідження чутливості збудників піодермій і ВХ до антисептичного препарату декаметоксин розкривають перспективи більш широкого застосування цього препарату у дерматологічній практиці.

Запропонована схема комплексної локальної терапії хворих на ускладнені піодерміями форми ВХ з використанням нового антисептичного засобу на основі декаметоксину, саліцилової і азелаїнової кислот та пробіотичних масок на основі *L. acidophilus* дозволяє підвищити ефективність лікування цієї категорії пацієнтів закладів практичної дерматології.

Результати досліджень впроваджені в практичну діяльність Комунального некомерційного підприємства «Миколаївський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Миколаївської обласної ради, косметологічного салону «Дім краси Vodi&Soul» (м. Миколаїв), Комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр» Вінницької обласної ради.

Результати проведених досліджень використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Харківського національного медичного університету, Дніпровського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив дані літератури, сформулював мету і завдання, визначив алгоритм виконання експериментальних та клінічних досліджень.

Особисто дисертантом проведено клінічний огляд відібраних для участі у дослідженні пацієнтів, проведено забір досліджуваного матеріалу

для бактеріологічних досліджень та визначено ступінь мікробної колонізації і бактерицидної активності шкіри.

Самостійно автором проведено виділення чистих культур мікроорганізмів, вивчено їх біохімічні характеристики та встановлено видову належність, проведено визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків та антисептиків, а також до антагоністичного впливу пробіотичного штаму *L. acidophilus*.

Дисертантом запропоновано рецептуру нового комбінованого засобу топічної терапії ВХ з протимікробними та кератолітичними властивостями, експериментально перевірено фармацевтичну сумісність складових та стабільність властивостей готової лікарської форми.

Автором самостійно проведено клінічну апробацію лікувальної ефективності запропонованої місцевої терапії хворих на ВХ з використанням нового антисептичного засобу на основі декаметоксину, саліцилової і азелаїнової кислот та пробіотичних масок на основі *L. acidophilus*.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено і позитивно оцінено на ХУ та ХІУ міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених (Вінниця, 2018, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології», присвяченій 90-річчю акад. А. Я. (Харків, 2019); міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні питання стратегії, тактики застосування антисептиків, антибіотиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2018, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», присвяченій 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (Чернівці, 2018); науково-практичній міжнародній дистанційній

конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт. Серед них 2 статті опубліковані у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому фаховому журналі країн ЄС, 1 стаття у зарубіжному науковому журналі, який зареєстрований у міжнародній наукометричній базі Scopus, 5 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 144 сторінках комп'ютерного тексту і містить вступ, п'ять розділів, аналіз та узагальнення досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 13 рисунками. Список літератури містить 142 джерела (95 кирилицею та 47 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПІОДЕРМІЙ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хронічні захворювання шкіри є важливою медико-соціальною проблемою в Україні. Вони суттєво впливають на якість життя пацієнтів та їх родин. За даними експертів ВООЗ, щороку захворювання шкіри вражають від 30% до 70% людей у світі. В Україні хвороби шкіри та підшкірної клітковини становлять 5,9 % від всіх захворювань. Щорічно більше 2 млн. людей звертаються за дерматологічною допомогою [1, 15].

Серед інфекційних уражень шкіри піодермії займають провідні позиції. Так, за даними ВООЗ, поширеність даного дерматозу у розвинених країнах світу, займає 1/3 від інфекційних захворювань [16]. Схильність піодермій до хронічного та рецидивуючого перебігу, неефективність антибактеральної терапії, зростаюча кількість резистентних до антибіотиків мікроорганізмів, робить цю проблему актуальною та обумовлює пошук нових препаратів для лікування та профілактики цього інфекційного дерматозу.

Розповсюдженим захворюванням шкіри, яке, зазвичай, ускладнюється піодермією, є вугрова хвороба або акне. Вугрова хвороба (ВХ) відноситься до найбільш поширених дерматозів у світі і посідає перше місце в структурі косметичної патології та третє за частотою звернення хворих до дерматологів [17]. У віці 12—24 роки популяційна частота цієї патології становить 70—90 %, а у діапазонах 25—34 років та 35—44 років — відповідно 10—37% та 3—7 % [18,19]. Вугрова хвороба у віці 12—24 років називається «*acne vulgaris*». Вияв даної хвороби у старших вікових групах класифікується як «*acne tarda*».

Широке поширення вугрової хвороби, часто ускладненою піодерміями, у людській популяції різного віку, часті загострення після нетривалої ремісії, стійкий хронічний перебіг та нечутливість до терапії робить це захворювання важливою медико-соціальною проблемою сьогодення [20, 21].

Окрему серйозну проблему для лікарів дерматологів-косметологів становлять персистуючі («постпубертатні» акне), які призводять до розвитку пігментних плям, гіпертрофічних та келоїдних рубців, тощо. Це призводить до розвитку нозогенних психологічних розладів у підлітків, спровоковані косметичним дефектом. Психоемоційний стрес сприяє розвитку заниженої самооцінки та несприйняттю у соціальному оточенні, появою суїцидальних думок. Пацієнти з вугровою хворою важко адаптуються у суспільстві, часто є самотніми [22, 23].

1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез вугрової хвороби та піодермій

Вугрова хвороба (вульгарні вугрі, акне), належить до особливої групи шкірних захворювань, психосоматичних дерматозів, являє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз. Термін «вугрова хвороба» підкреслює хронічний, часто рецидивний перебіг дерматозу, складність його етіопатогенезу і необхідність комплексного підходу до терапії захворювання [24]. Важливу роль у розвитку акне відіграє генетична детермінована інтенсивність секреції сальних залоз на етапі статевого дозрівання, чутливість сальних залоз до андрогенів. З позицій сучасної дерматології виділяють чотири основні взаємопов'язані патогенетичні чинники у розвитку ВХ: фолікулярний гіперкератоз, гіпертрофія сальних залоз з гіперсекрецією, мікробна колонізація та запальна реакція [25-28].

Шкіра є у т. ч. і ендокринним органом, дзеркалом метаболізму андрогенів, під впливом яких підсилюється мітотична активність та

внутрішньоклітинний синтез ліпідів, регулюється об'єм сальної залози, товщина епідермісу, ріст волосся та ін. [29-30]. Кортикотропін, тестостерон, прогестерон – підвищують функціональну активність сально-волосяного фолікула, а естрогени зменшують. Серед різноманітних клітин сально-волосяного апарату, клітини сальних залоз володіють найбільшою щільністю андрогенних рецепторів. Окрім того, сальна залоза є місцем синтезу активних андрогенів, таким чином, андрогени приймають участь у регуляції клітинної проліферації та ліпогенезу [31, 32].

Пусковим механізмом у розвитку акне вважають андрогенообумовлену гіперпродукцію шкірного сала, пов'язану із збільшенням рівнів андрогенних гормонів, зростанням активності ферменту 5 α -редуктази, підвищенням чутливості андрогенних рецепторів на поверхні сальної залози [26, 33, 34]. Підвищення рівня андрогенів у крові може бути фізіологічним (перед менструацією у жінок), та при захворюваннях ендокринної системи, зокрема при полікістозі яєчників, пухлинах наднирників, гіперплазії яєчників та наднирників [35].

Збільшення кількості секреції та якості себуму стимулює проліферацію кератиноцитів з порушенням їх диференціювання, що спричинює уповільнення відторгнення кератиноцитів, закупорювання протоки сальної залози та формуванням комедонів. Закупорка протоків сальної залози призводить до повного припинення доступу кисню у сальну протоку. Це сприяє росту та розмноженню патогенної та умовно-патогенної мікрофлори.

Одним із вагомим фактором, що підтримує шкірний гомеостаз та захист від інфекції має рівень рН шкіри, який обумовлений секрецією ліпідів поверхні шкіри. В нормі шкіра має кисле рН, але його значення на різних ділянках шкірного покриву відрізняється. Найбільш кисла реакція відмічається на шкірі голови – рН 4.5 – 5.5, найбільш лужна реакція відмічається на поверхні шкіри пахв та пахвинних складок. При захворюваннях шкіри значення рН змінюється. При акне рН зрушується у

лужний бік [36]. Існують достовірні дані щодо залежності значення рН шкіри та кількісного збільшення *P. acnes* – при зрушенні рН шкіри у бік нейтрального, створюються умови для росту пропіонобактерій, що призводить до розвитку запальних вогнищ [37, 38]. Ознаки запалення варіюють від безпосередньої запальної реакції фолікулярного епітелію в стадії мікрокомедону до пізніх запальних процесів в стадії закритих чи відкритих комедонів, папул, пустул [39, 40].

На тлі вище перерахованих чинників провідна роль у мультифакторному патогенезі вугрової хвороби належить патогенним та умовно-патогенним мікроорганізмам. Відомо, що шкіра являє собою відкриту екосистему, яка найбільше заселена різними мікроорганізмами. Мікробіоценоз, як цілісна екологічна система, перебуває в стані динамічної рівноваги між мікрофлорою та макроорганізмом. Для мікробіома шкіри характерною ознакою є переважно сталий видовий склад мікроорганізмів. Синтез бактеріоцинів, органічних кислот, перекисів в результаті життєдіяльності мікрофлори обумовлює «колонізаційну резистентність» шкіри та запобігає розвитку інфекційним ураженням [41]. Кількісний та якісний склад представників даного біотопу залежить від багатьох чинників, а саме: бактерицидні властивості поту, присутність жирних кислот, лізоциму в шкірному салі, та ін. [42, 43]. Резидентами шкіри переважно є коагулазонегативні коки, пропіонобактерії та дріжджоподібні гриби. Дані мікроорганізми становлять до 99% мікрофлори здорової шкіри [39].

Основний фактор, який впливає на колонізаційну резистентність нормофлори шкіри є якість шкірного сала та його гіперпродукція. У нормі шкірне сало служить для змащування волосся, поверхні епідермісу, формуванні водно-ліпідного шару, виконує водовідштовхувальні і термоізоляційні функції. До складу шкірного сала входять епідермальні ліпіди, які продукуються у клітинах піптікового шару та накопичуються у кератосомах, та ліпіди, що утворюються безпосередньо у сальній залозі.

Відомо, що при вугровій хворобі, наявний дефіцит кератиносом та зниження вмісту епідермальних ліпідів, вільних стеролів. Разом з тим, у сальних залозах посилюється секреція ліпідів та підвищується вміст фолікулярного холестеролсульфату. Останній посилює адгезію епітеліоцитів, що сприяє патологічній кератинізації устя сально-волосяного фолікула [44, 45].

Кисле рН шкіри є запорукою її високих бактерицидних властивостей, обумовлюючи неспецифічну резистентність організму. Завдяки своїй «кислій мантиї», до складу якої входить лізоцим, жирні кислоти, секрет сальних та потових залоз, шкіра здатна знешкоджувати більшість мікроорганізмів. Важливим аспектом у розвитку акне є зрушення рН шкіри у лужний бік. Це призводить до зменшенню бактерицидних властивостей шкірного сала, посиленому росту та розмноженню умовно-патогенної мікрофлори. Зменшення бактерицидних властивостей шкіри відбувається і внаслідок використання топічних протимікробних засобів, які сприяють елімінації сапрофітної мікрофлори, і як наслідок, зниження та нівелювання антагоністичного впливу на патогенні бактерії та підвищення колонізації патогенними мікроорганізмами [46].

У пацієнтів із гнійничковими захворюваннями шкіри відбувається зміна мікробного пейзажу. Високий вміст жирних кислот у складі шкірного сала стимулює ріст пропіонобактерій, яким належить провідна роль у розвитку акне, а пошкодження, які виникають внаслідок щільної колонізації окремих локусів цими мікроорганізмами, сприяють активації умовно-патогенної мікрофлори та виникненню піодермій.

Основним етіологічним чинником ВХ вважають *Propionibacterium acnes* – аеротолерантні анаеробні грампозитивні палички, що присутні у складі мікробіоценозу шкіри більшості здорових дорослих людей і живляться складовими шкірного сала. Розмножуються ці бактерії краще в анаеробних умовах, тому чисельність пропіонобактерій у комедонах значно перевищує чисельність стафілококків.

Першопочатково цей вид мікрорганізмів був ідентифікований як *Bacillus acnes*, а пізніше завдяки виявленій здатності до синтезу пропіонової кислоти переіменований у *Propionibacterium acnes*. В 2016 р. на підставі результатів молекулярно-генетичного аналізу цей і ряд інших видів були таксономічно рекласифіковані. В рамках реструктуризації шкірні бактерії, раніше ідентифіковані як *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium avidum* і *Propionibacterium granulosum*, були відокремлені у окремий рід *Cutibacterium*. За сучасною класифікацією *Cutibacterium acnes* входить до роду *Cutibacterium*, який належить до родини *Propionibacteriaceae*, порядку *Propionibacteriales*, класу *Actinobacteria*, типу *Actinobacteria*, царства Бактерії. У сучасній науковій літературі у рівноцінному вжитку існують обидві назви: *Propionibacterium acnes* та *Cutibacterium acnes*. [47-49].

Ступінь колонізації шкіри вищезгаданими мікроорганізмами досягає вершини в пубертатному періоді. *C. acnes* здійснюють прямий вплив на розвиток запальних елементів при ВХ. Встановлено, що *C. acnes* синтезують різні хемоатрактанти, які проникають через стінку інтактного фолікула і притягують лейкоцити, що формують інфільтрат навколо фолікула. Позаклітинна ліпаза цих мікроорганізмів здатна гідролізувати тригліцериди шкірного сала, вагомо підвищуючи його комедогенні властивості [50]. Бактеріальні ферменти дестабілізують шари клітин, що вистилають стінки фолікулів. Пошкодження клітин, продукти мікробного метаболізму і «бактеріальне сміття», утворене внаслідок швидкого розмноження і відмирання бактеріальних клітин, і обумовлюють запальну реакцію [51, 52]

Здатність *Cutibacterium acnes* зв'язуватись з toll-подібним рецептором 2 (TLR-2) на моноцитах та фолікулярних кератиноцитах, призводить до вивільнення цитокінів - інтерлейкіну (IL) 6 та IL-8 із кератиноцитів, а також IL-8 та IL-12 з моноцитів, які знову залучають нейтрофільні гранулоцити та до повторного запалення [37, 53]. Окрім того, пропіонобактерії продукують

цитокіни, які, активізуючи фермент циклооксигеназу, трансформують арахідонову кислоту в лейкотрієн В₄, наслідком чого є стимуляція клітин Лангерганса, нейтрофілів, Т-лімфоцити, моноцити та еозинофіли з наступним вивільненням ними гідролітичних ферментів і азоту монооксиду. Таким чином запускається каскад імунологічних реакцій. Це сприяє руйнуванню стінки сальної залози та відповідно виходу її вмісту в дерму, зумовлюючи клінічні прояви патологічного процесу у вигляді папул, пустул, вузлів і кіст.

Виникнення та перебіг піодермій прямо залежить від стану захистно-бар'єрних функцій шкіри. Пошкодження шкіри, обумовлені *S. acne*, створюють сприятливі умови для колонізації уражених локусів умовно-патогенними гноєутворюючими бактеріями та їх трансдермальному проникненню, особливо такими як *Staphylococcus spp.* [54, 55].

Стафілококи теж є складовою нормального мікробіоценозу здорової шкіри. Проте, вони відомі здатністю до продукції лецитовітєлази, яка руйнує сальні пробки в протоках залоз і волосяних мішечків. Потужний арсенал різноманітних факторів патогенності та вірулентності забезпечують антифагоцитарну активність; широкий спектр позаклітинних ферментів (гіалуронідаза, ліпаза, активатор плазміногену, гемолізину, тощо) сприяє розповсюдженню стафілококів руйнуючи гіалуронову кислоту, позаклітинний матрикс, фібрин, викликають пошкодження клітин, індують синтез прозапальних цитокінів, тощо. Крім того, стафілококи витривалі до дії високих концентрацій хлориду натрію і жирних кислот, що забезпечує їм виживання в секретах сальних і потових залоз [56].

Складові клітин стафілококів та продукти життєдіяльності є хемотаксичними чинниками, які проникаючи через стінку фолікула притягують поліморфноядерні лейкоцити, що формують запальний інфільтрат навколо фолікула. Лізосомальні ферменти нейтрофілів обумовлюють деструкцію фолікулярної стінки із зовні. Життєдіяльність стафілококів при акне вважається одним з вагомих чинників трансформації

акне легкої та середньої тяжкості у вкрай тяжкі – конглобатну та фульмінантну, а продукування β -лактамаз, як чинника розвитку антибіотикорезистентності – провідний чинник у неефективності антибіотикотерапії [57-59].

Таким чином патогенез вугрової хвороби та її гноячкових ускладнень є складним і багатofакторним, в якому задіяна низка екзо- та ендогенних чинників. Однак, провідна роль мікроорганізмів у етіопатогенезі захворювання не викликає сумніву. Саме тому в схемах комплексного лікування пацієнтів з цими захворюваннями поряд з ретиноїдами і гормональними засобами завжди присутні антимікробні препарати для топічного застосування.

1.2 Сучасні підходи до лікування ускладнених піодермією форм вугрової хвороби

Численні дослідження щодо лікування вугрової хвороби, та піодермій, які проводяться в галузі клінічної, естетичної медицини не втрачають своєї актуальності. Удосконалення методів лікування та профілактики інфекційних дерматозів є пріоритетним напрямом дерматології у зв'язку з хронічним, рецидивуючим перебігом цих захворювань. Останній звіт експертів Глобального альянсу з поліпшення наслідків акне (ГАПНА — Management of Acne) наголошує на важливості розгляду акне, піодермії, як хронічних захворювань, які серйозно впливають на якість життя пацієнтів і потребує активних терапевтичних підходів [60, 61].

На сучасному етапі лікування вугрової хвороби спрямоване на усунення кількісно-якісних змін себума, порушення кератинізації фолікулярного каналу, інтенсивної колонізації протоків сальних залоз *Cutibacterium acnes*, розвитку запалення в перифолікулярних ділянках [24].

Таргетна терапія, спрямована на зазначені вище чотири ключові ланки патогенезу вугрової хвороби, не завжди приводить до бажаної ефективності

лікувальних заходів. Досить часто досягнутий ефект є нетривалим і потребує подальшої пролонгації терапевтичних заходів [62, 63]. За рекомендаціями Глобального альянсу експертів показами для системної терапії є важкий ступінь вугрової хвороби, тенденція до швидкого утворення рубців, відсутність ефекту від місцевого лікування. У всіх інших випадках місцева терапія є терапією першої лінії [64, 65]. Раціональна топічна терапія є обов'язковим компонентом у терапії акне в незалежності від важкості перебігу захворювання. Кількість топічних препаратів, що представлена на фармацевтичному ринку, є завелика, що ускладнює правильний вибір препарату. Згідно останніх клінічних настанов [66], для лікування акне застосовують наступні препарати:

- системні та топічні ретиноїди;
- антибіотики для системного та місцевого використання;
- топічні антисептики;
- саліцилова кислота;
- азелаїнова кислота.

Ретиноїди – це група синтетичних (адапален) чи природних (ретинол, третиноїн, ізотретиноїн) аналогів вітамінів А, а також споріднених сполук, які відіграють важливу роль у фізіологічній регуляції, проліферації та диференціації нормальних клітин шкіри. Ретиноїди увійшли в дерматологію з 1963 року. Топічні ретиноїди вважають препаратами першої лінії як при комедональній, так і гострозапальній формах, що обумовлено прямим впливом даних препаратів на патогенетичні ланки розвитку захворювання. Терапевтична ефективність ретиноїдів у лікуванні акне пов'язана з їх здатністю активувати ретиноїдчутливі рецептори типу γ , які локалізовані у протоці сально-волосяного фолікулу, що призводить до зменшення нагромадження кератиноцитів та прискорює їх десквамацію [67, 68]. На сьогоднішній день в терапії вугрової хвороби використовують наступні деривати вітаміну А: ізотретиноїн, третиноїн, адаптален, тазаротен. Перевагу надають використанню місцевих ретиноїдів (адаптален, тазаротен

та ін.), які призводять до зменшення запального процесу, не володіють себосупресивною дією, стимулюють ріст та диференціацію клітин дерми [61]. У важких випадках вугрової хвороби призначають системні ретиноїди. Серед даної групи ізотретиноїн є препаратом вибору. Ізотретиноїн був введений в дерматологічну практику з 1982р. Терапевтичний ефект зумовлений взаємодією із трьома (α - β - γ -) ретиноїдними рецепторами. Використання ізотретиноїну призводить до зменшення секреції шкірного сала, зменшення колонізації пропіонобактеріями, запобігає обтурації сальних залоз, зменшує запальні прояви [69]. Проте, використання даного препарату та його аналогів є обмеженим через коштовність цих препаратів та можливості негативного впливу ретиноїдів на організм, серед яких найбільш вагомим є розвиток тератогенного ефекту при лікуванні осіб молодого дитородного віку, а також вплив на психоемоційних стан із формуванням або посиленням депресивного стану різного ступеня виразності [70].

Для нормалізації кератинізації у фолікулі перевагу надають використанню топічного ретиноїду III покоління – адапалену, механізм дії якого полягає у селективному зв'язуванні з RAR- γ рецепторами на ядерній мембрані кератиноцитів, тим самим підвищує диференціювання кератиноцитів, зменшує «зчеплення» кератиноцитів у вісті сально-волосяних фолікулів і прискорює їх десквамацію, призводить до пригніченні міграції нейтрофілів у осередки запалення, інгібуванні арахідонової кислоти, та пригніченні вивільненні цитокінів таких як IL-6, IL-12, інтерферону- γ та TNF- α макрофагальними клітинами та кератиноцитами [71, 72]. Проте, розвиток ретиноїдного дерматиту, який проявляється у гіперемії, лущенні шкіри, внаслідок фотосенсибілізації цих препаратів, відчуття печіння часто обмежує використання даного препарату.

Мікробний компонент є головною складовою у етіопатогенезі інфекційних захворювань шкіри, тому лікування таких пацієнтів неможливо

без протимікробних препаратів. Проте, за даними багатьох дослідників, резистентність бактерій до антибіотиків є однією із найбільш вагомих причин невдач при лікуванні вугрової хвороби та піодермій [73, 74]. Показами для призначення місцевої чи системної антибіотикотерапії є важкість перебігу захворювання. При перебігу захворювання середнього та важкого ступеню застосовують системну антибіотикотерапію. З цією метою використовують препарати тетрациклінового ряду (доксициклін, міноциклін, сарезиклін). Еритроміцин (зінерит), та кліндаміцин (зеркалін, далацин) є препаратами вибору для місцевої терапії.

Кліндаміцин – напівсинтетичний препарат із групи лінкозамідів, який обумовлює бактеріостатичний ефект за рахунок зв'язування з 50-S субодиницею рибосом та пригнічення синтезу білка в мікробній клітині. Форма випуску препарату – 1% гель або лосьйон. Даний препарат активний щодо *S. acnes*, грампозитивних коків, зокрема стафілококів. Проте, довготривале використання препарату може призвести до розвитку резистентності не тільки *S. acnes*, але і патогенних стафілококів, перш за все MRSA, за рахунок підвищеної інтеграції метильних груп у 23S-рРНК (так звана конститутивна MLSB-резистентність). Штами з конститутивною MLSB-резистентністю, яку мають більшість серед метицилін-резистентних золотистих стафілококів, демонструють перехресну стійкість до кліндаміцину, лімноміцину та макролідів (еритроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину).

Зеркалін – 1% спиртовий розчин кліндаміцину, який володіє бактеріостатичною дією щодо пропіонобактерій та стафілококів. Препарат швидко всмоктується у запальний елемент акне, та опосередковано призводить до зниження кількості вільних жирних кислот. Проте, при використанні даного препарату можливі місцеві побічні реакції у вигляді сухості шкіри, розвитку контактного дерматиту, печії, розвиток алергічних реакцій, тощо. Серед загрозливих побічних ефектів при системному використанні кліндаміцину є розвиток псевдомембранозного коліту.

Зінерит – препарат, який містить еритроміцин-цинковий комплекс, який володіє бактеріостатичною дією щодо пропіонобактерій та епідермальних стафілококів, володіє комедолітичною дією, знижує секрецію сальних залоз. Серед частих побічних проявів – це дерматит, сухість, печіння. Не досить довгими є терміни використання препарату – 5 тижнів у відкритому вигляді. Заявлений очікуваний терапевтичний ефект після використання – впродовж 12 тижнів. Цей час є достатнім для можливого набуття резистентності до еритроміцину, що також обмежує використання препарату.

Незважаючи на проведені багатьма науковцями дослідження мікробіоценозу шкіри при вугровій хворобі із встановленим фактом ролі мікробної колонізації в осередках її ушкодження, терапія антибактеріальними препаратами не дає довготривалої ремісії та очікуваного результату. Дедалі більше з'являється повідомлень щодо розвитку стійких форм бактерій при місцевому використанню вищевказаних препаратів [75-77].

Ріст резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є загальносвітовою проблемою. Цьому сприяє призначення протимікробних препаратів без попереднього дослідження мікрофлори акне-елементів та встановлення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків. Погіршує ситуацію і можливість самопризначення та безрецептурного придбання антибіотиків пацієнтами. За науковими даними, серед усіх штамів, що виділяють сьогодні 85 % штамів є резистентними до еритроміцину, 44 % – до кліндаміцину, 47% – до доксицикліну [78]. Питання боротьби зі стійкістю мікроорганізмів до протимікробних препаратів було розглянуте на засіданні Генеральної Асамблеї ООН, результатом чого стало зобов'язання розробити національні плани з протидії стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів на основі глобального плану, представленого ВООЗ у 2015 р. (Global Action Plan to tackle antimicrobial resistance), зокрема посилення моніторингу за інфекціями, стійкими до

антибіотиків, і контролю застосування антибіотиків [79]. В Україні, дані щодо сучасного стану чутливості мікроорганізмів, які приймають участь у розвитку вугрової хвороби до протимікробних препаратів відсутні.

Одним із можливих шляхів вирішення проблеми резистентності мікроорганізмів до антибіотиків вважають пошук та дослідження нових антибіотичних сполук. Незважаючи на стрімкий розвиток фармацевтичної галузі, розробка нових антибіотиків не встигає за швидкістю появи резистентних штамів мікроорганізмів, а її результати не задовольняють потреб практичної медицини. Це спонукає до прискорення пошуку нових природних та синтетичних хімічних сполук, з високими протимікробними властивостями, які б могли бути застосовані у комплексному лікуванні у хворих з акне.

Досить продуктивним з позиції фармакології виявилось дослідження губок (Porifera), що є одними з найдревніших багатоклітинних організмів. Porifera налічує більше ніж 8700 видів прісноводних та морських губок [80], що розділені на 4 класи: Calcarea, Hexactinellida, Homoscleromorpha та Demospongiae. Найбільш чисельним є клас Demospongiae, що налічує більше 7300 видів. Губки позбавлені можливості рухатись, тому їхні захисні механізми зводяться до продукції широкого спектру біологічно активних речовин, так званих вторинних метаболітів, що здатні пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів навколо, або вбивати їх [81]. З близько 16 000 сполук, виділених з морських хребетних та безхребетних організмів, 5300 виділені саме з губок [82]. Зокрема, з губок Demospongiae, виділено антибактеріальні сполуки класів стероїдів, ізопренів, алкалоїдів, азот- та сірко-вмісних гетероциклічних сполук, терпеноїдів, пептидів тощо. Вельми перспективною для вивчення виявилась група бромованих ізоксазолінових алкалоїдів, що отримала назву «бромтирозини», та включає аерофобін, ізофістулярин-3, похідні аеротіоніну та бісоксазолідінону тощо.

Бромтирозини – це природні алкалоїди, що продукуються морськими губками класу Demospongiae, до яких прикута пильна увага фахівців у

останні десятиріччя. Однією з перших та найбільш досліджених сполук цього ряду став аероплізинін-1, або 2-[(1S,6R)-3,5-дибромо-1,6-дигідроксо-4-метоксициклогекса-2,4-дієн-1-іл]ацетонітрил, виділений з губки *Aplysina aerophoba* [83]. У цієї антибіотичної сполуки було виявлено протівірусну, антибактеріальну, протизапальну, антиангіогенну дію [84]. Завдяки такому широкому спектру біологічної дії, аероплізинін-1 називають мультитаргетною (багатоцільовою) біологічно активною сполукою.

Дослідження щодо антимікробної активності аероплізину-1 тільки розпочаті, проте вже встановлений *in vitro* високий бактеріостатичний та бактерицидний ефект щодо збудників внутрішньолікарняних інфекцій, відомих як ESKAPE-патогени [85]. Особливої уваги заслуговують високі протимікробні властивості на антибіотикорезистентні штами стафілококів [86].

Подальше всебічне дослідження протимікробної активності аероплізину-1, у т. ч. у відношенні збудників ВХ, може відкрити перспективу поповнення арсеналу засобів боротьби з цим актуальним захворюванням.

Результативність будь-якого антибактеріального засобу залежить перш за все, від здатності препаратів проникати у органи-мішені. Відомо, що більшість топічних антибактеріальних препаратів погано проникають у сальну залозу та фолікулярний апарат за рахунок гіперсекреції шкірного сала, що унеможливило створення ефективної терапевтичної концентрації антибіотика у сально-волосяному фолікулі. Окрім того, відомо, що передача генів резистентності відбувається не тільки між спорідненими видами, але й всередині мікробних асоціацій. Тому можна очікувати формування стійкості до антибіотиків не тільки у пропіонобактерій, але й і у стафілококів, і кількість штамів з цими властивостями буде зростати. Таким чином, проблема резистентності мікроорганізмів при вугровій хворобі до антибіотиків потребує пошуку нових дієвих протимікробних засобів без побічних ефектів.

До протимікробних засобів, які позбавлені найважливіших недоліків антибіотиків, відносять антисептики. В першу чергу, слід зазначити, що до антисептиків розвиток резистентності мікроорганізмів відбувається повільно, або резистентність взагалі не формується, за рахунок досить грубих механізмів дії сполук на мікробні клітини. Серед значної кількості топічних антисептичних засобів для лікування акне провідне місце займають препарати бензоїл пероксид, саліцилова та азелаїнова кислоти.

Бензоїл пероксид (угресол) – випускається у різних лікарських формах із вмістом 1,5-10% . Є речовиною-окислювачем із бактерицидною дією щодо пропіонобактерій та епідермальних стафілококів. Перекис водню, який утворюється при контакті бензоїл пероксиду з повітрям, руйнує стінку бактерій, зменшує вміст жирних кислот таким чином зменшуючи запалення. Проте, окисний механізм дії препарату руйнівню впливає і на кератиноцити, наслідком чого є подразнення, сухість, надмірне лущення шкіри, знебарвлення волосся та шкіри, алергічний дерматит. Препарати на основі бензоїл пероксиду володіють фотосенсибілізуючою активністю [87]. Достеменно не відомою залишається ефективність даного препарату щодо метицилін-резистентних стафілококів.

Азелаїнова кислота являє собою природну дикарбонову кислоту, яка утворюється в процесі ліпідного обміну в шкірі. Перевагою застосування азелаїнової кислоти у лікуванні вульгарних акне є її протизапальна та протимікробна дія, антиоксидантний та кератолітичний вплив. Блокуючи фермент 5 α -редуктазу азелаїнова кислота чинить антиандрогенну дію тим самим нормалізує процеси кератинізації, за рахунок інгібування синтезу клітинних білків чинить помірний цитостатичний ефект, володіє антипроліферативною дією щодо кератиноцитів [88, 89].

Азелаїнова кислота виявляє антибактеріальну дію, перш за все щодо *S. acnes*, які беруть участь в формуванні запальних акне, а також щодо ряду грампозитивних коків [90]. Антибактеріальний ефект зумовлений активним проникнення препарату в бактеріальну клітину, де відбувається окислення

внутрішньоклітинного середовища [91]. Затримання росту та розмноження бактеріальної клітини чи руйнівна дія залежить від концентрації препарату: в низьких концентраціях (100 мМ) дана кислота інгібує синтез білків чинячи бактериостатичний ефект, при збільшенні концентрація препарату до 500 мМ відбувається пригнічення синтезу нуклеїнових кислот, що обумовлює бактерицидний ефект [92]. На відміну від топічних антибіотиків, при тривалому застосуванні азелаїнової кислоти не розвивається резистентність мікроорганізмів, а отже вона протягом тривалого часу зберігає свою ефективність, та може розглядатись як альтернатива антибіотикам.

Даний антисептичний засіб випускається у формі 15% гелю для зовнішнього використання із наступним переходом на емульсійну лікарську форму – крем зі збільшенням концентрації до 20 %, з метою оптимізації її проникнення до таргетних структур шкіри [93]. За інструкцією тривалість курсу безперервного лікування препаратом до 6 місяців.

Саліцилова кислота (орто-оксі-бензойна) є рослинним фітогормоном, лікувальні властивості якого відомі з часів Гіпократата. У ті часи її використовували у вигляді екстракту кори верби. У чистому вигляді препарат був виділений ще на початку ХІХ сторіччя і знайшов широке застосування у харчовій промисловості. Медичне застосування саліцилової кислоти пов'язане з наявністю у неї протизапальної, антибактеріальної активності, здатності розпушувати і відокремлювати епітелій.

Однією із переваг використання даного препарату є розчинність саліцилової кислоти в маслі, здатність глибоко проникати в пори дерми, розчиняючи залишки змертвілих клітин шкіри, і таким чином, очищуючи її. Завдяки цьому препарат здатен чинити у низьких концентраціях кератопластичну, а у високих – кератолітичну дію. Проте, при позитивному впливі на перебіг патологічного процесу при використанні, можуть виникнути і вкрай несприятливі наслідки, як то ефект подразнення та хімічні опіки шкіри. Протимікробна активність цієї сполуки досліджена

недостатньо, але, навіть, у наявному довідковому апараті характеризується як «слабка» [94].

При лікуванні піодермій та вугрової хвороби важливим є ефективний вибір препаратів, які б сприяли зменшенню запальних та незапальних елементів та профілакували розвитку рубцевих змін та гіперпігментацій. Окрім того, антисептичний препарат повинен володіти широким спектром протимікробної активності щодо більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, мати фунгіцидну дію, не мати подразнюючої або токсичної дії на шкіру, безпечність при застосуванні. З огляду на це, перспективним, доступним та ефективним уявляється використання у лікуванні цієї патології антисептичного препарату декаметоксину (ДКМ).

Декаметоксин - вітчизняний антисептик з числа четвертинних амонієвих сполук. Синтезований у 60-х роках минулого сторіччя препарат знайшов широке використання у медичній практиці. За останні роки накопичилося чимало позитивних результатів використання даного антисептику в медицині. Переконаливо доведений позитивний результат використання препаратів на основі декаметоксину для лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології в пульмонології, гінекології, травматології, стоматології, урології, при лікуванні шкірно-венерологічних захворювань [95-97]. Наявний досвід позитивного використання декаметоксину в якості місцевої терапії при абсцесах, карбункулах, піодерміях, флегмонах м'яких тканин, комплексній протимікробній терапії інфекційно-запальних ускладнень бойової рани [98].

У порівнянні з іншими вітчизняними і зарубіжними антисептиками того ж хімічного ряду (бензалконій хлорид, мірамістин) декаметоксин відрізняється високою протимікробною активністю щодо більшості грампозитивних та грамнегативних представників, включаючи збудників внутрішньо-госпітальних інфекцій [99-101]. Антисептичний лікарський засіб порушує цілісність клітинних оболонок шляхом зменшення

поверхневого натягу, полегшуючи згубний вплив інших антибактеріальних препаратів [102]. Препарат здатен елімінувати плазмідні бактеріальні клітини, а також пригнічує процес їх кон'югативної передачі. В роботі Ковальчука В.П. та співавторів показано посилення протимікробної ефективності антибіотиків цефалоспоринової, карбапенемової, аміноглікозидної, фторхінолонової, поліміксинової груп у присутності декаметоксину щодо патогенних мікроорганізмів [103]. Доведено, що декаметоксин не змінює своєї дії в лужному середовищі, дещо підвищує антимікробну активність у кислому середовищі, на відміну від інших антисептиків з числа четвертинних амонієвих сполук. Важливо, що збільшення концентрації білків до 5–10% не знижує антимікробної активності декаметоксину [104-106].

Найбільш поширеною лікарською формою декаметоксину є 0,02 % розчин препарату, промисловий випуск якого під торгівельною назвою Декасан налагоджено в Україні (ТОВ «Юрія-Фарм»). Механізм протимікробної дії пов'язаний із порушенням проникності цитоплазматичної мембрани мікробних клітин, інгібуванні пов'язаних із клітиною ферментів, незворотніми порушеннями функцій мікробної клітини. Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та рановою поверхнею [107].

Корисними у лікуванні ВХ можуть виявитись інші види біологічної активності, наявні у цієї хімічної сполуки. Експериментально доведено наявність у декаметоксину протизапальної дії, механізм якої пов'язаний з пригніченням продукції серотоніну клітинами, антиексудативним і протинабряковим ефектом. Препарат виявляє імуномодулюючі властивості, здатен посилювати вплив гуморальних факторів неспецифічної резистентності на мікробні клітини [108].

Високі протимікробні властивості щодо збудників гнійничкових захворювань шкіри та інших резистентних до антибіотиків варіантів умовно-патогенних мікроорганізмів, відсутність небажаних побічних

ефектів на шкіру, тривалий протимікробний ефект, можливість потенціювати дію антибіотиків робить перспективним та доцільним використання даного препарату при лікуванні піодермій та ускладнених ними форм акне. Однак, активність декаметоксину у відношенні клінічних штамів *S. asnes* залишається недослідженою.

Шкіра людини являє собою найперший фізіологічний бар'єр організму, що забезпечує захист внутрішнього середовища від проникнення різноманітних чужорідних агентів із зовнішнього середовища, який тим самим забезпечує збереження гомеостазу. Повноцінне функціонування цієї першої лінії захисту націлене, в першу чергу, на захист від потрапляння хвороботворних мікроорганізмів, яких в оточуючому середовищі незліченна кількість. При цьому, шкіра маючи на поверхні велику кількість неорганічних і органічних речовин, відносно стабільну вологість і температуру сама собою є важливою екологічною нішею для чисельних мікроорганізмів з відносно сталим видовим і кількісним складом, однією із функцій яких є забезпечення колонізаційної резистентності шкіри. За даними літературних джерел, у хворих з акне патологічні зміни шкіри тягнуть за собою глибокі порушення кількісного та якісного складу її мікрофлори [109-110].

Кутібактерії, кількість яких переважає у мікробіоценозі шкіри хворих на вугрову хворобу, впливають на toll-подібні та CD14 рецептори імунокомпетентних клітин, тим стимулюють активацію синтезу запальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1B и IL-8, що в кінцевому результаті і обумовлює формування висипних елементів. Для зменшення процесів запалення та відновлення шкірного гомеостазу, важливе використання методів, які б мали змогу зменшити щільність заселення умовно-патогенними етіологічно значимими мікроорганізмами. Саме досягнення цього ефекту є метою застосування вище описаних топічних протимікробних засобів. Однак, не слід забувати про можливості використання явища мікробного антагонізму, яке в сучасних умовах

здійснюється шляхом використання препаратів-пробіотиків. В останні роки ведуться інтенсивні дослідження можливостей використання явища мікробного антагонізму у лікуванні вугрової хвороби [111-113] до складу який входять молочнокислі бактерії.

Найбільший досвід застосування мають препарати-пробіотики на основі молочнокислих бактерій. Імунотропні, протимікробні та протизапальні властивості останніх привертають увагу багатьох дослідників. Серед всіх молочнокислих бактерій, лактобактерії належать до числа пріоритетних у виробництві пробіотиків. Їх відносять до категорії мікроорганізмів GRAS (generally regarded as safe), тобто класифіковані як «нешкідливі та безпечні для організму людини» і визнані як безпечні для використання людиною. Даний статус надано понад 50 пробіотичним штамам шляхом міжнародного визнання безпеки і дозволу необмеженого застосування їх у харчовій та фармацевтичній промисловості [114-115].

Одним з найбільш важливих видів біологічної активності молочнокислих бактерій є антагоністична дія щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, а їх антимікробний ефект пов'язують із синтезом значних концентрацій молочної та інших органічних кислот, продукуванням перекису водню, лізоциму, антибіотичних речовин, бактеріоцинів та ін. [116-117].

Молочна кислота, яка утворюється в процесі ферментації, діє як пермеабілізатор грамнегативної зовнішньої мембрани бактерій, що дає змогу іншим сполукам діяти з нею синергічно. Перекис водню, який продукують лактобацили, викликає загибель клітин інших бактерій, сприяє підтримці нормальної і гомеостатичної мікробіоти. Серед продуктів нормального метаболізму лактобактерій виявлені коротколанцюгові жирні кислоти (пропіонова, масляна, бурштинова), які мають протибактеріальні властивості. Крім того, лактобактерії здатні до продукції інших сполуки з протимікробною активністю (реутерин, плантарицин, лактоцидін, лізоцим) [118].

Важливими корисними властивостями молочнокислих бактерій є високі адгезивні властивості до клітин слизових оболонок та шкіри з подальшою автоагрегацією їх та перешкоджанням колонізації патогенними мікроорганізмами. На відміну від антибіотиків, пробіотики стимулюють вироблення антитіл, активують фактори неспецифічної резистентності макроорганізму.

Різні штами лактобактерій виявляють різні антагоністичні властивості щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори і можуть використовуватись для лікування захворювань різної локалізації і етіології. Існуючі наукові дослідження протимікробної активності молочнокислих бактерій, продемонстрували високі антагоністичні властивості лактобактерій не тільки щодо *S.epidermidis*, але й штамів *S.aureus*. Пробиотичні штами лактобацил активно пригнічують ріст і розмноження представників родини ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних бактерій, збудників риносклероми [119-120].

Існує досвід використання молочнокислих бактерій в дерматології. Так, пробіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* GG продемонстрував високу ефективність у лікуванні хворих на atopічний дерматит, екзему тощо. Встановлено, що застосування лактобактерій у хворих на вугрову хворобу призводить до зниження гіперсекреції шкірного сала, підвищення місцевого імунітету, сприяє проліферації Т- та В-лімфоцитів, синтезу IgA що призводить до зменшенню запальних елементів та подовження ремісії. Молочнокислі бактерії можуть приймати участь у створенні гідроліпідного шару шкіри, з їх допомогою підтримується кислотна захисна мантія шкіри, яка обумовлює захист від патогенних мікроорганізмів, стимулюється синтез колагену, що покращує пружність шкіри [121-123].

Недослідженим залишається антагоністичний вплив лактобактерій на представників роду *Cutibacterium*, резистентні до антибіотиків варіанти збудників вугрової хвороби. Проте, всі наведені вище результати досліджень щодо антагоністичного впливу лактобактерій на грампозитивні

та грамнегативні бактерії, демонструють перспективу їх використання при комплексному лікуванні інфекційних дерматозів.

Таким чином, велика кількість хворих, які постійно звертаються за допомогою з запальними елементами акне, піодерміями, косметичними дефектами після їх лікування спонукає до пошуку ефективних засобів лікування цих дерматозів. Фармацевтичний ринок пропонує широкий перелік протимікробних засобів для місцевого лікування [124]. Існуючі традиційні схеми лікування інфекційних захворювань шкіри включають системні та топічні антибіотики, ретиноїди, органічні кислоти, бензоїл пероксид. Проте, ефективність подібних схем лікування не можна визнати високою, адже лікування ведеться досить довготривало та вигляд шкіри пацієнтів залишається після лікування непривабливим. Варто пам'ятати, що початковий розвиток вугрової хвороби починається в пубертатному віці і деякі препарати не можуть бути використані у цієї категорії осіб. Викликає занепокоєння і зростаюча резистентність *S. acnes* та *S. aureus* до місцевих антибактеріальних препаратів. Окрім того, активне, а подекуди надмірне використання антибактеріальних препаратів, призводить до зміни біологічних властивостей збудників піодермій та акне, та збільшення кількості полірезистентних штамів.

З огляду на можливості зміни біологічних властивостей кутибактерій та епідермальних стафілококів під впливом антибіотиків, слід визнати доцільним дослідження сучасного стану видового складу та біологічних властивостей мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку піодермій, ускладнюють перебіг вугрової хвороби. Їх результати допоможуть створити алгоритм розробки ефективних схем лікування вугрової хвороби з використанням нових комплексних засобів топічної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У відповідності з поставленими завданнями дана робота складалась з експериментальної частини, яку було виконано на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України та лабораторно-клінічних досліджень пацієнтів з вугревою хворобою, що звернулись за медичною допомогою до Миколаївського обласного шкірно-венерологічного диспансеру (ШКВД).

Для вирішення поставлених завдань було виконано клінічний огляд обраних у дослідження пацієнтів і вивчені показники ступеню мікробної колонізації та бактерицидної активності уражених ділянок шкіри, бактеріологічне дослідження вмісту висипних елементів хворих на ВХ, проведено ідентифікацію виділених штамів бактерій, вивчено їх чутливість до протимікробних засобів та антагоністичного впливу лактобацил, розроблено рецептуру комплексного засобу для лікування хворих на ВХ, досліджено його активність у відношенні збудників ВХ *in vitro*, проведено клінічні спостереження ефективності запропонованої схеми комплексного лікування.

2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

При виконанні дослідження керувались загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами відповідно до основних положень Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від

03.08.2012 р. Обов'язковою умовою участі хворих у клінічному дослідженні було отримання письмової згоди пацієнтів.

Всього у дослідженні прийняли участь 84 пацієнти віком від 15 до 40 років. Гендерно-віковий розподіл обстежених хворих на ВХ осіб наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Гендерно-віковий розподіл обстежених хворих на ВХ за класифікацією ВООЗ від 1997 р.

Вікова категорія	Чоловіки		Жінки		Всього	
	n	%	n	%	n	%
< 20	2	2,4	24	28,6	26	31
21-29	15	17,9	36	42,9	51	61
30-39	2	2,4	5	6,0	7	8
Всього	19	22,7	65	77,5	84	100

Серед пацієнтів, що звертались за допомогою з приводу ВХ переважали жінки (77,5 %). Більшість (61 %) пацієнтів належало до вікової групи 21-29 років. До вікової групи до 20 років належало 31 % обстежених, при цьому з їх числа 28,6 % були жіночої статі. Особи старше 30 років за допомогою з приводу ВХ звертались значно рідше (8 % випадків).

Після клінічного огляду у 59 (70,3 %) осіб було встановлено діагноз вугрі звичайні (L 70.0 за МКХ-10), у 18 пацієнтів (21,4 %) – вугрі звичайні, ускладнені вторинною інфекцією (L 70.9 за МКХ-10), і у 7 (8,3 %) – вугрі екскоріювані (L 70.5 за МКХ-10). Розподіл пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні за ступенем важкості перебігу ВХ ілюструє табл. 2.2.

Пацієнтів з I ступенем важкості перебігу у дослідження не включали в зв'язку з відсутністю у них висипних елементів пустульозного типу і обумовленою тим неможливістю бактеріологічного дослідження вмісту висипних елементів.

Таблиця 2.2 - Розподіл пацієнтів за ступенем важкості перебігу ВХ

Ступінь важкості перебігу	Висипні елементи	Кількість спостережених хворих	
		абс. ч.	%
I	Комедони, папули	0	0
II	Комедони, папули, пустули	32	38,1
III	Комедони, папули, пустули, вузловаті елементи	38	45,2
IV	Комедони, папули, пустули, конглобатні вузлові елементи, рубці	14	16,7
Всього		84	100

2.2 Методи оцінки стану шкіри обстежених пацієнтів

Ступінь важкості перебігу ВХ та динаміку змін в процесі лікування оцінювали за характером та кількістю висипних елементів (комедонів, папул, пустул, вузловато-кістозних елементів, характером себопродукції, рельєфом шкіри (наявність атрофічних і гіпертрофічних рубців), наявністю вторинної пігментації.

Щільність заселення коковою мікрофлорою уражених ділянок шкіри обличчя обстежених пацієнтів визначали методом відбитків на щільне поживне середовище. Для цього поверхню шкіри щоби досліджуваного попередньо протирали стерильним ватним тампоном, змоченим 0,5 % розчином нашатирного спирту, з метою видалення сального секрету і

поверхневої транзиторної мікрофлори. Витримували паузу у 3 хв. для висихання розчину і виходу на поверхню глибокої аутохтонної мікрофлори. Після чого до обробленої поверхні притискали предметне скельце з попередньо нанесеним на його поверхню шаром сольового агару з манітом. Скельця термостатували протягом доби при температурі 37°C і підраховували кількість колоніє утворюючих одиниць бактерій на см² шкіри (КУО/см²).

У цих же обстежуваних визначено бактерицидну активність шкіри (БАШ) за методом Клемпарської. Для цього поверхню шкіри щоки досліджуваного попередньо протирали ватним тампоном, змоченим 70 % розчином етилового спирту, з метою видалення сального секрету і поверхневої мікрофлори. Після висихання на поверхню обробленої ділянки шкіри стерильним ватним тампоном наносили завис добової культури *E. coli* M-17 у фізіологічному розчині хлориду натрію (10⁵ КУО/мл) і відразу виконували відбиток на предметне скельце, залите середовищем Ендо. Другий відбиток робили після 5-хвилинної експозиції з поряд розташованої ділянки шкіри щоки. Після цього всю поверхню щоки ретельно знезаражували 70 % розчином етилового спирту. Відбитки інкубували при температурі 37°C протягом 18 годин, підраховували кількість колоній *E. coli* на обох відбитках. БАШ визначали за зменшенням кількості тест-мікроорганізмів у повторному відбитку (у відсотках).

У дослідженнях щільності заселення шкіри коковою мікрофлорою та БАШ у якості контролю було проведено такі ж дослідження групи практично здорових волонтерів віком 18-22 років, які не мали ознак патологічних змін шкіри.

2.3 Методи бактеріологічних досліджень

В процесі виконання роботи досліджено 57 штамів грампозитивних кокових бактерій та 25 штамів мікроорганізмів роду *Cutibacterium*,

виділених із вмісту висипних елементів обстежених хворих на ВХ. З метою виділення чистих культур вміст пустул хворих на ВХ забирали одноразовим стерильним пластиковим бактеріологічним аплікатором в умовах маніпуляційного кабінету ШКВД, розміщували у пробірку з транспортним середовищем SARSTEDT AG&Co Germany і доставляли в бактеріологічну лабораторію. Транспортування матеріалу проводили у відповідності до Наказу міністерства охорони здоров'я України № 234 про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах від 10.05.2007.

Досліджуваний матеріал висівали напівкількісним чашковим методом на агар Колумбія з 5 % баранячої крові та сольовий агар з манітом (GRASO biotech, Польща). Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також відповідно до інформаційного листа МОЗ України № 05.4.1/1670 [125]. Для створення анаеробних умов використовували газогенеруючі пакети GasPak EZ.

Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно Визначника бактерій Берджі (2004), враховуючи морфологію колоній; морфологічні та тинкторіальні властивості мікроорганізмів за результатами мікроскопії препарату, забарвленого за Грамом; здатність росту на певних середовищах; результати біохімічного типування. Біохімічне типування проводили на діагностичних панелях фірми PLIVA – Lachema a. s. Брно, Чеська республіка. У сумнівних випадках та для ідентифікації виділених штамів *S. asnes* використовували автоматизовану систему ідентифікації бактерій (VITEK® 2 Biomerieux).

Вивчення чутливості клінічних штамів бактерій до оксациліну, цефазоліну, цефтриаксону, лівоміцетину, доксицикліну, ципрфлоксацину, кліндаміцину проводили диско-дифузійним методом (ДДМ) з використанням стандартних дисків та з визначенням мінімальної

бактерицидної концентрації (МБцК) методом двократних серійних розведень препарату у рідкому поживному середовищі [126].

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних препаратів досліджували методом подвійних серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Оцінку чутливості мікроорганізмів до препаратів проводили за показником мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) [127].

Протимікробні властивості експериментальних зразків розроблених рецептур топічних засобів лікування оцінювали методом «колодязів». Для цього стерильні чашки Петрі розміщували на суворо горизонтальній поверхні і заповнювали їх 20 мл поживного агару з метою створення однакового за товщиною по площині чашки шару середовища. Після застигання агару на його поверхню наносили завис добової культури тестованого штаму мікроорганізмів (10^8 КУО/мл) у кількості 0,1мл і шпателем рівномірно розподіляли його по поверхні поживного середовища. Після ретельного підсушування стерильним пробоем діаметром 5 мм у середовищі вирізали лунки на однаковій відстані від центру чашки. Підготовлені таким чином «колодязі» заповнювали досліджуваними зразками лікарського засобу і чашки не перевартаючи ставили у термостат на 24 год при 37 °С. По завершенні терміну інкубації вимірювали зони затримки росту навколо колодязів.

Чутливість виділених штамів стафілококів та пропіонобактерій до антагоністичного впливу культури *Lactobacillus acidophilus* проводили методом двошарового агару. Культуру лактобацил виділили з серійного зразка лікарського препарату лінекс форте (Sandos, Словенія). Виділення чистої культури лактобацил проводили з використанням селективного середовища MRS-агар.

Для визначення рівня антагоністичного впливу у розплавлений м'ясо-пептонний агар вносили завис досліджуваної культури лактобацил у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію із розрахунку кінцевої

концентрації 10^8 колонієутворюючих одиниць на 1мл поживного середовища (КУО/мл) і розливали у чашки Петрі. Після охолодження агару на його поверхню заливали другий шар (10 мл) розплавленого агару. При цьому у нижньому, засіяному лактобацилами шарі, створювали оптимальні для культивування мікроаерофільних лактобацил умови, що позбавляли необхідності використовувати анаеробну техніку. Чашки інкубували протягом двох годин при 37°C .

В подальшому на підготовлені таким чином чашки висівали кількісно по Gold чисту культуру бактерій, виділених від хворих на ВХ (стафілококів чи пропіонобактерій). По завершенні добової інкубації підраховували середню кількість колоній, що вирости на поверхні агару. У якості контролю використовували чашки, підготовлені аналогічним чином, у нижній шар поживного середовища яких пробіотичних штамів мікроорганізмів не вносили. Антагоністичну активність досліджуваних штамів лактобацил оцінювали за ступенем зменшення кількості КУО бактерій у порівнянні з контролем.

2.4 Характеристика використаних у дослідженнях лікарських препаратів та хімічних сполук

У дослідженнях використані лікарські препарати та хімічні сполуки, які мають дозвіл на медичне використання та зареєстровані у встановленому порядку.

Декаметоксин (Decamethoxinum). Реєстраційне посвідчення № UA/12180/01/01, затверджено наказом МОЗ України від 29.03.17 р. № 341 (термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежено). Декаметоксин – катіонна поверхнево-активна речовина, яка належить до бісчетвертинних амонієвих сполук і містить у молекулі залишок L-ментолу, отриманий з м'яти перцевої. Хімічна формула: [1,10–Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил) амонію дихлорид]. Молекулярна маса

693,9 Да. Температура плавлення $159^{\circ} - 168^{\circ}\text{C}$. Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом, добре розчинний у воді, етиловому спирті та майже нерозчинний в ефірі (рис. 2.1).

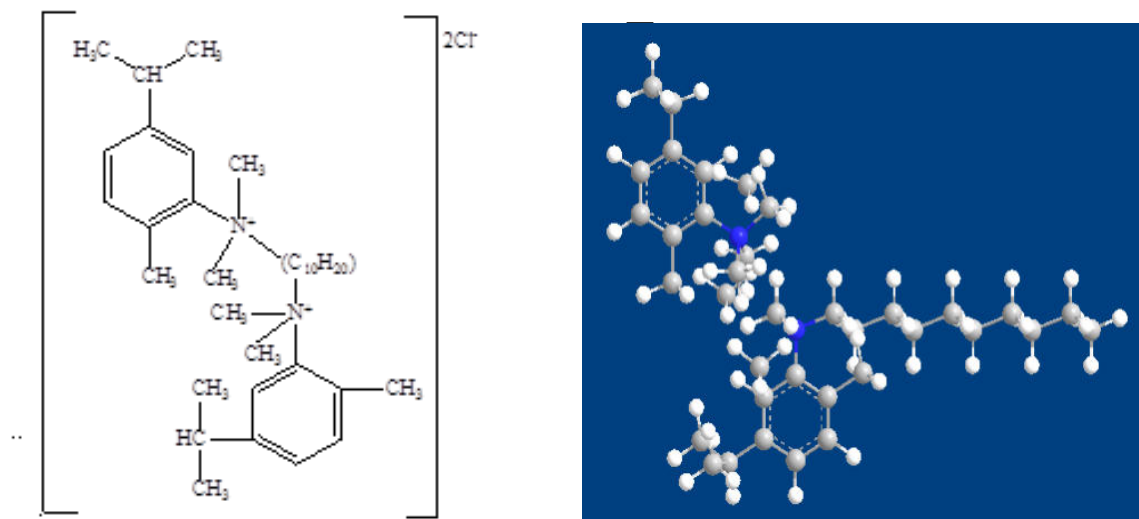


Рисунок 2.1 - Структурна та просторова хімічна формула 1,10–декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил) амонію дихлориду.

Кількісне визначення декаметоксину у готових лікарських формах проводили фотометричним методом за реакцією утворення асоціату препарату з еозином при довжині хвилі 540 нм [128].

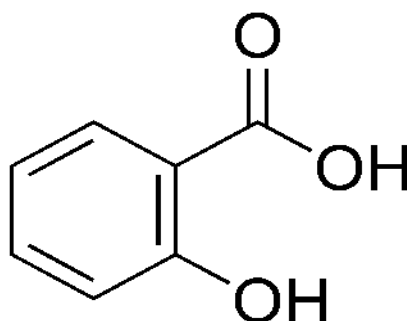
Азелаїнова кислота (Acidum azelaicum) – двохосновна насичена карбонова кислота. Реєстраційне посвідчення № UA/7011/01/01 від 12.05.17 р. Хімічна формула: 1,7-гептандикарбонова кислота; $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$. Молекулярна маса: 188,23 г/моль, Т пл. $106,5^{\circ}\text{C}$. Зовнішній вигляд: біла тверда речовина. Розчинність (вода): 0,1 г/100 г (0°C); 0,24 г/100 г (20°C);



Сполука використовується у дерматологічній практиці завдяки наявності кератолітичної дії, безпосереднього впливу на фолікулярний гіперкератоз, здатності суттєво зменшувати фракції вільних жирних кислот

у ліпідах поверхні шкіри. Азелаїнова кислота інгібує проліферацію кератиноцитів та нормалізує порушення процесів термінального диференціювання епідермісу при утворенні акне, виявляє протимікробну активність.

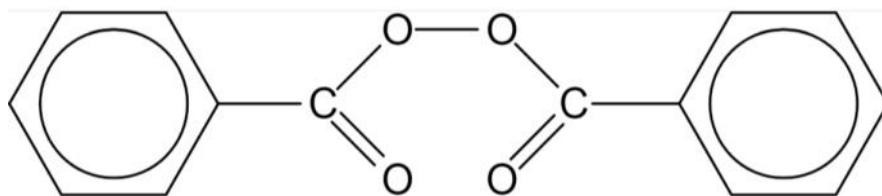
Саліцилова кислота (*Acidum salicylicum*) – Двохосновна бета-гідроксидна кислота. Хімічна формула: 2-гідрооксібензойна кислота; $C_7H_6O_3$. Реєстраційне посвідчення № UA/8493/01/01 від 27.04.18 р. Молекулярна маса: 138,12 г/моль, Т пл. 159 °С. Зовнішній вигляд: безкольорові кристали.



Саліцилова кислота виявляє властивості антисептика, відома кератолітичною дією. При нанесенні розчинів саліцилової кислоти виникає набряк і розм'якшення рогового шару шкіри, який після того легко знімається з поверхні.

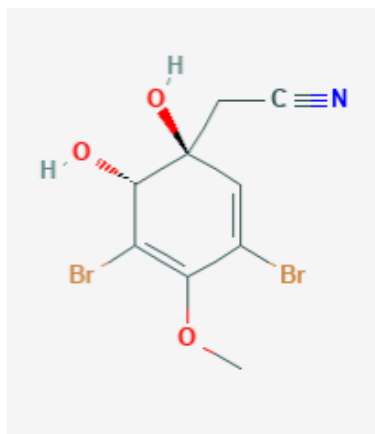
Кількісне визначення саліцилової кислоти у готових лікарських формах проводили загально відомим методом титрування 0,1 М розчином гідроксиду натрію з індикатором фенолфталеїном до стійкого рожевого забарвлення.

Бензоїл пероксид (*Benzoyli peroxidum*) – пероксид бензойної кислоти. Хімічна формула: дифенілглюксал пероксид; $C_{14}H_{10}O_4$. Реєстраційне посвідчення № UA/8219/01/01 від 20.02.18 р. Молекулярна маса: 242,23 г/моль, Т пл. 106°С. Зовнішній вигляд: безкольорові кристали.



Бензоїл пероксид є протимікробним засобом з окислюючим механізмом дії, особливо ефективний у відношенні анаеробних і мікроаерофільних бактерій. Виявляє кератолітичну дію. Входить до складу засобів лікування хворих на ВХ.

Аероплізинін-1 (рис. 1) або 2-[(1S,6R)-3,5-дибромо-1,6-дигідроксо-4-метоксициклогекса-2,4-дієн-1-іл]ацетонітрил. Аероплізинін-1 є похідним бромтирозину, виділеним з морської губки *Aplysina aerophoba*. Молекула аероплізиніну-1 в губках утворюється, як вторинний метаболіт, в процесі біотрансформації ізофістулярину-3, у відповідь на пошкодження.



Субстанція аероплізину-1 була отримана для досліджень в рамках договору між ВНМУ ім. М.І. Пирогова та інститутом електроніки та сенсорних матеріалів Гірничої академії м.Фрайберг (Німеччина). Препарат був виділений лабораторією екстремальної біоміметики цього інституту шляхом екстракції метанолом висушених зразків губки *Aplysina aerophoba* з подальшим розділенням колонковою хроматографією. Губку було зібрано у Адріатичному морі (затока Като, Чорногорія). Тотожність субстанції підтверджено за допомогою мас-спектроскопічного дослідження лабораторією Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України.

Зинеріт (Zineryt) – готова лікарська форма, порошок для приготування розчину для зовнішнього застосування у комплекті з розчинником (етанол) і аплікатором для лікування вугревого висипу. Один мл готового розчину містить антибіотика макролідного ряду еритроміцину 40 мг і цинку ацетату дигідрату 12 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/4359/01/01 від 03.02.2012 р. | Виробник: Астелас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди.

Зеркалін (Zerkalin) – готова лікарська форма розчин нашкірний. Один мл розчину містить 10 мг кліндаміцину – хлорзаміщеного напівсинтетичного похідного антибіотика лінкоміцину. Розчинник – 96 % етиловий спирт. Реєстраційне посвідчення № UA/12443/01/01 від 04.09.2017 р. Виробник: Ядран-Галенський Лабораторій д.д., Хорватія.

2.5 Методи статистичної обробки результатів

Визначення чутливості кожного штаму до кожної протимікробної сполуки і лікарської композиції проводили у трьох повторностях. Визначали середні значення отриманих показників (M) та похибки середніх величин (m). Отримані дані статистично обробляли за допомогою програми Statistica 8,0 (StatSoft Inc., USA) або Excel 2010 (Microsoft, USA). Проводили однофакторний дисперсний аналіз (ANOVA) та подальше множинне порівняння за допомогою критерію Стьюдента з поправкою Бонферроні, непараметричного U-критерію Манна-Уїтні та критерію Фішера. Відмінності між отриманими показниками вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [129].|

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА АКНЕ

Мікробіоценоз зовнішніх покривів тіла людини є відкритою і динамічною екосистемою, у складі якої розрізняють випадкову і мінливу транзиторну складову та відносно сталу – аутохтонну. Аутохтонна мікрофлора шкіри сконцентрована у анатомічних заглибленнях (челюстях сально-волосяних фолікулів, потових і сальних залоз) і представлена обмеженою кількістю біологічних видів. Однак, екологічні зміни (кліматичні, хімічне забруднення повітря, радіаційний фон), які відбуваються перманентно і змінюють статус захисних бар'єрів організму людини, а також зміни гігієнічних звичок людей (широке використання синтетичних миючих і косметичних засобів), можуть впливати на стан мікроекологічного гомеостазу.

Патогенез вугрової хвороби є складним і багатофакторним, в якому задіяна низка до кінця не досліджених екзо- та ендогенних чинників. Однак, на сьогодні не викликає сумніву, що в основі патогенезу ВХ лежить ланцюг ендокринних та імуномікробіологічних розладів, які і призводять до формування запальних вогнищ. Тому, являють науково-практичний інтерес результати дослідження сучасного стану мікроекології висипних елементів шкіри при ВХ.

3.1 Ступінь мікробної колонізації та бактерицидна активність шкіри хворих на ВХ

Важливою складовою шкірної мікрофлори є стафілококи. Вони кількісно домінують у біоценозі і, переважно, їх антагоністична активність забезпечує стабільність видового складу. Тому, з метою мікробіологічної

оцінки стану шкіри нами визначено щільність заселення стафілококами вільних від висипних елементів ділянок шкіри хворих на ВХ, у порівнянні з аналогічними ділянками шкіри здорових людей. У групу порівняння було включено 20 волонтерів віком 18-22 роки, шкіра обличчя яких не мала очевидних патологічних змін.

Результати порівняльного дослідження ступеню колонізації коковою мікрофлорою шкіри обличчя здорових осіб і пацієнтів, що страждають ВХ, виявились дещо неочікуваними (табл. 3.1). Середня кількість кокових мікроорганізмів на шкірі здорових осіб становила $128,1 \pm 17,6$ колонієутворюючих одиниць на cm^2 шкіри (КУО/ cm^2). Виправдано очікувати, що уражена шкіра має вищу щільність заселення стафілококами. Однак, за результатами наших досліджень у осіб з ВХ цей показник був статистично достовірно нижчим і становив $94,5 \pm 12,4$ КУО/ cm^2 .

Таблиця 3.1 - Порівняльні показники щільності заселення шкіри стафілококами та бактерицидна активність шкіри здорових осіб та хворих на ВХ

Показник	Група обстежуваних		Показник статистичної достовірної відмінностей (P)
	Здорові особи n=20	Хворі на ВХ n=40	
Ступінь колонізації бактеріями шкіри обличчя (КУО/ cm^2) ($M \pm m$)	$128,1 \pm 17,6$	$94,5 \pm 12,4$	<0,05
Бактерицидна активність (% загиблих E.coli)	34,1	46,4	<0,05

Проведене паралельно дослідження бактерицидної активності тих самих ділянок шкіри (БАШ) допомогло знайти пояснення цієї різниці. БАШ оцінювали у відсотках загиблих за 5 хв на шкірі клітин *E. coli*, попередньо штучно нанесених на ділянку шкіри обличчя. Виявилось, що у здорових осіб під впливом факторів місцевого імунітету та зовнішніх чинників за 5 хв. втрачає життєздатність 34,1 % клітин кишкових паличок. У осіб з ознаками ВХ в тих самих умовах і за такий самий період гине 46,4 % тест-мікроорганізмів. Вочевидь, що постійно наявна місцева запальна реакція у осіб з ВХ посилює бактерицидну активність шкіри і створює умови для зменшення кількості мікроорганізмів на її поверхні. Місцева запальна реакція відіграє важливу роль у формуванні висипних елементів при ВХ, однак, не забезпечує елімінації збудників захворювання і розвитку патологічних змін.

Таким чином, на основі одержаних даних правомірно припустити, що у патогенезі ВХ не задіяні механізми зниження місцевого захисту і не існує потреби фармакологічної їх стимуляції. До складу засобів топічної терапії швидше доцільне введення етіотропних протимікробних компонентів. Для розробки рекомендацій щодо складу засобів ефективної топічної терапії ВХ важливе значення мають результати бактеріологічного дослідження вмісту висипних елементів, які допоможуть сформуванню уяву щодо біологічних властивостей етіологічно значимої мікрофлори.

3.2 Видовий склад мікрофлори, виділеної з гноячкових елементів шкіри

Результати бактеріологічних досліджень вмісту висипних елементів хворих на ВХ узагальнені у таблиці. 3.2. В процесі бактеріологічного дослідження матеріалу, взятого при первинному обстеженні 84 пацієнтів, виділено 82 штами мікроорганізмів. При цьому мікроорганізмів не виділено у 13 (15,5 %) обстежених. У 57 обстежених (80,3 %), з числа тих у кого

висіви були позитивними (71), виділено грампозитивні кокові мікроорганізми. У 25 пацієнтів (35,2 %) виділено культури грампозитивних паличок, віднесених за сукупністю біологічних ознак до виду *Cutibacterium acnes*. З їх числа у 19,7 % випадків кутібактерії висівались у монокультурі, а в решті випадків – у асоціації з коковою мікрофлорою.

Таблиця 3.2 - Результати бактеріологічного дослідження вмісту висипних елементів хворих на ВХ

Показник	Кількість обстежених	
	абс. ч.	%
Мікрофлора не виділена	13	15,5
Виділено грампозитивні коки	57	80,3
Виділена <i>S. aenes</i>	25	35,2
в т. ч. у монокультурі	14	19,7
в асоціаціях з коковою мікрофлорою	11	15,5
Всього обстежено	84	100

Виділені штами стафілококів виявляли типові морфологічні, тинкторіальні та культуральні властивості. Характеристика видового складу грампозитивної кокової мікрофлори, виділеної з виспних елементів хворих на ВХ, відображена на рис. 3.1.

З числа виділених коків більшість 82,5 % (47 штамів) належало до виду *S. epidermidis*. У двох випадках (3,5 %) було виділено *S. aureus*. По 3 штами (5,3 %) були ідентифіковані як *S. hominis* та *S. haemolyticus*. Ще два

штами виділених кокових бактерій за сукупністю ознак було віднесено до виду *Kocuria varians*.

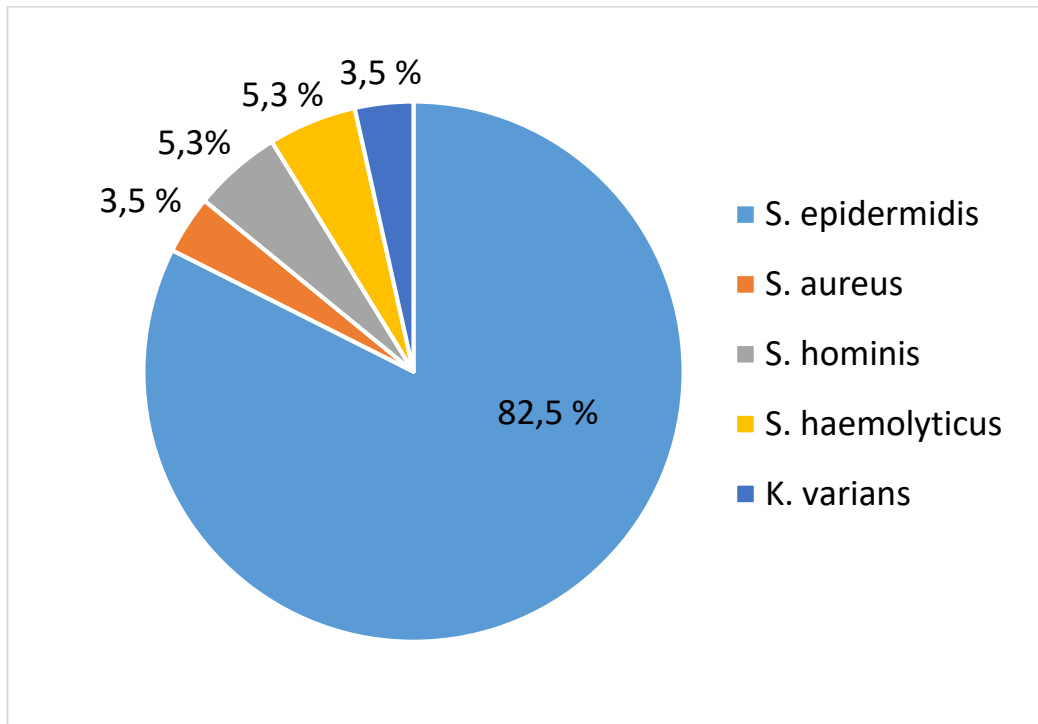


Рисунок 3.1 - Характеристика видового складу грампозитивної кокової мікрофлори, виділеної з виспних елементів хворих на ВХ.

Результати ідентифікації за допомогою СТАФІтеста-16 (PLIVA – Lachema a. s. Брно, Чеська республіка) подані у таблиці 3.3.

Як видно із даних, наведених у табл. 3.3, досліджені штами *S. aureus*, *S. hominis*, та *K. varians* характеризувались гомогенністю ферментативних властивостей. Штами золотистих стафілококів були каталазапозитивними, продукували плазмокоагулазу, лецитиназу, гемолізину, змінювали колір манітно-сольового агару. Виділені штами *S. epidermidis* та *S. haemolyticus* за окремими ознаками були варіабельними, що, однак, є типовим для цих біологічних видів.

Таблиця 3.3 - Характеристика ферментативних властивостей виділених штамів коків

Тест	Вид мікроорганізмів (кількість штамів)				
	Результати тесту				
	<i>S. aureus</i> (2)	<i>S. epidermidis</i> (47)	<i>S. haemolyticus</i> (3)	<i>S. hominis</i> (3)	<i>K. varians</i> (2)
Уреаза	+	+	-	+	+
Аргінін	+	d	+	-	-
Орнітин	-	-	-	-	-
Бета-галактозίδαза	-	d	-	-	-
Бета-глюкоронідаза	-	-	d	-	-
Ескулін	-	-	-	-	-
Нітрати	+	+	+	+	+
Фосфатаза	+	d	-	-	-
Галактоза	+	d	-	-	-
Сахароза	+	+	+	+	-
Трегалоза	+	-	+	+	-
Манітол	+	-	d	-	-
Ксилоза	-	-	-	-	+
Мальтоза	+	d	+	+	-
Манноза	+	d	-	-	-
Лактоза	+	d	d	-	-
VP-тест	+	d	+	+	-

Виділені штами *S. acnes* на щільних поживних середовищах в анаеробних умовах утворювали дрібні (до 3 мм у діаметрі) гладенькі колонії з рівним краєм, прозорі по периферії і мутноваті у центрі. Гемолітичної активності не виявляли. За типом дихання характеризувались аеротолерантністю, оскільки в присутності повітря на поживних середовищах відтерміновано на 6-8 годин утворювали такі ж за культуральними характеристиками колонії. В забарвлених за Грамом мазках клітини бактерій являли собою короткі грампозитивні палички з заокругленими кінцями. Характеристика біохімічних властивостей цього виду бактерій наведена у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 - Характеристика ферментативних властивостей виділених штамів

Тест	<i>S. acnes</i>	
	Результати тесту	
	Негативні	Позитивні
	абс. число штамів	
Індол	-	25
Глюкоза	-	25
Маніт	25	-
Крохмаль	25	-
Ескулін	25	-
Лактоза	25	-
Мальтоза	3	22
Арабіноза	24	1
Сорбітол	5	20
Рибоза	4	21
Піруват	3	22
L-піролідонілариламідазу	3	22

Усі виділені штами були позитивними за ознаками продукції каталази, індолу, кислоти при розщепленні глюкози та були негативними по гідролізу крохмалю, продукції кислоти з маніту, ескуліну, лактози. За іншими біохімічними ознаками виявляли незначну варіабельність. Остаточний висновок щодо видової належності виділених штамів зроблено на підставі визначення результатів 36 біохімічних тестів за допомогою автоматизованої системи ідентифікації бактерій (VITEK® 2 Biomerieux).

3.3 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків

У практиці топічного лікування акне найширше використовуються м'які та рідкі лікарські форми, основними діючими речовинами у яких є еритроміцин (зінеріт), кліндаміцин (зеркалін, дуак), левоміцетин. При важких формах захворювання системно призначають ці самі антибіотики або доксициклін. Являє значний науково-практичний інтерес визначення сучасного стану чутливості мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку ВХ, до цих та інших антибіотиків. Рівень чутливості виділених нами штамів стафілококів до антибіотиків, визначений диско-дифузійним методом, ілюструє рисунок 3.2.

Як свідчить діаграма на рис. 3.2, саме до антибіотиків, які найчастіше використовуються з метою місцевого лікування акне, виділені штами стафілококів виявляли найвищий рівень стійкості. Так, до кліндаміцину виявляли чутливість менше половини виділених штамів, до левоміцетину – 34,5 %, а до еритроміцину, який є основною діючою речовиною популярного у дерматологів препарату зінеріт, були чутливими лише 16,4 % штамів стафілококів. І тільки до антибіотика тетрациклінового ряду доксицикліну виявляли чутливість понад 60 % виділених штамів стафілококів.

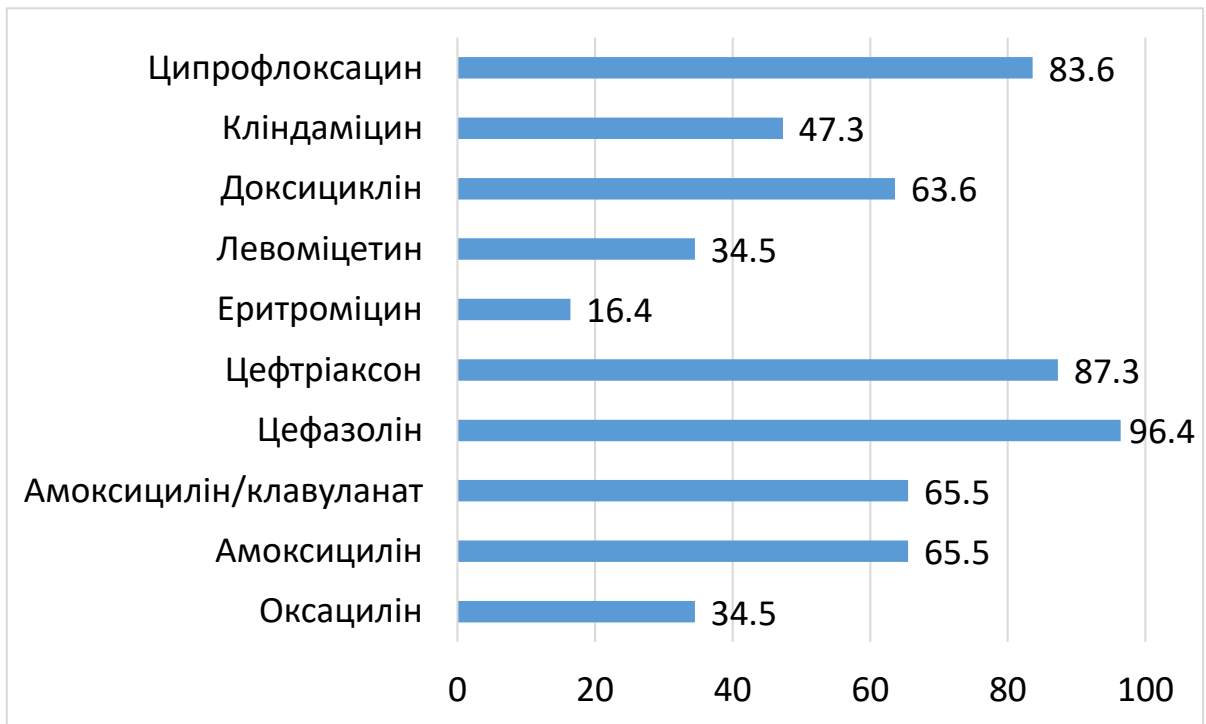


Рисунок 3.2 - Характеристика чутливості до антибіотиків виділених штамів стафілококів (% чутливих штамів).

До оксациліну резистентність виявляли 65,5 % досліджених штамів стафілококів. Однак, вони не належали до метицилін-резистентних штамів, оскільки виявляли чутливість до цефокситину. Щодо чутливості до інших бета-лактамних антибіотиків, то вона коливалась у досить широкому діапазоні. Найвищий рівень чутливості виділені штами стафілококів виявляли до цефалоспоринового антибіотика першого покоління цефазоліну (96,4 %). Досить високою була чутливість виділених стафілококів до цефтріаксону (87,3 %). Однак, ці антибіотики використовуються виключно системно.

До незахищеного, рівно як і захищеного клавулановою кислотою амоксициліну виявляли чутливість 65,5 % штамів виділених стафілококів, що, крім іншого, може свідчити про наявність у них механізмів стійкості, не пов'язаних з бета-лактамаза продукцією. Як високу можна оцінити чутливість стафілококів до препарату фторхінолонового ряду ципрофлоксацину. Однак, лікарських форм на його основі для лікування акне на сьогодні не розроблено.

S. acnes в цілому характеризувались вищим рівнем чутливості до антибіотиків, у порівнянні з стафілококами (рис. 3.3). Високий рівень чутливості виділені штами *S. acnes* виявляли до доксицикліну і левоміцетину (92,0 %, 84,0 %). Відносно високою, у порівнянні з стафілококами, виявилась чутливість кутібактерій до еритроміцину та кліндаміцину (60,0 % та 52,0 % відповідно). На відміну від стафілококів, не виявилось серед виділених штамів кутібактерій варіантів, чутливих до оксациліну.

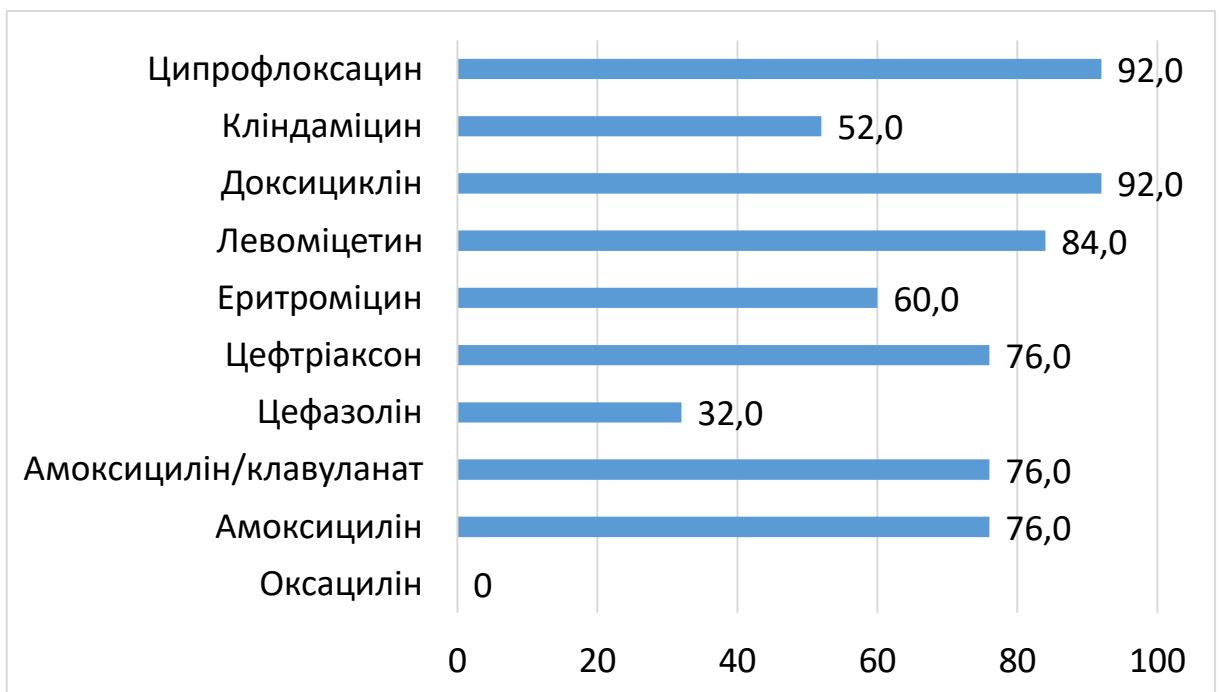


Рисунок 3.3 - Характеристика чутливості виділених штамів *S. acnes* до антибіотиків (% чутливих штамів).

У порівнянні з стафілококами, кутібактерії істотно відрізнялись за чутливістю до цефалоспоринів I покоління: якщо у стафілококів до цефазоліну рівень чутливості був найвищим (96,4 %), то у кутібактерій він виявився найнижчим (32,0 %) серед усіх взятих у дослідження антибіотиків, не враховуючи оксациліну. До решти бета-лактамних антибіотиків рівень чутливості кутібактерій відрізнявся від такого у стафілококів не істотно, при цьому був дещо нижчим до цефтриаксону і вищим до амінопеніцилінів.

Кількісне визначення рівня чутливості виділених штамів стафілококів і кутібактерій проводили методом двократних серійних розведень препаратів у відношенні найчастіше вживаних у дерматологічній практиці антибіотиків еритроміцину і кліндаміцину, антисептика бензоїл пероксиду, який входить до складу противугрових засобів дуак та вугресол, саліцилової та азелаїнової кислот, що також використовуються у топічній терапії ВХ. З метою вивчення перспектив розширення переліку препаратів топічної терапії хворих на ВХ у дослідження включили вітчизняний антисептик декаметоксин, відомий широким спектром протимікробної дії, та природну сполуку бромтирозинового ряду з антимікробною активністю аероплізін-1. Результати досліджень узагальнені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 - Характеристика рівня чутливості виділених штамів *Staphylococcus spp.* та *C. acnes* до антибіотиків та антисептиків

Протимікробний препарат	Рід мікроорганізмів	
	<i>Staphylococcus</i> (n=55)	<i>Cutibacterium</i> (n=25)
	Мінімальна бактерицидна концентрація (M±m, мкг/мл)	
Еритроміцин	625,7±133,7	7,8±2,5
Кліндаміцин	574,1±120,8	36,3±7,6
Бензоїл пероксид	86,1±12,3	402,2±44,3
Саліцилова кислота	>1250	456,3±28,7
Азелаїнова кислота	397,8±24,9	455,3±28,4
Декаметоксин	2,5±0,4	1,2±0,3
Аероплізін-1	21,7±3,1	10,8±1,5

Необхідно звернути увагу на те, що наведені у таблиці середні показники МБЦК еритроміцину та кліндаміцину для стафілококів не є об'єктивним відображенням рівня чутливості представників цього роду,

оскільки для чутливих за даними ДДМ штамів МБцК коливалась у межах 2-32 мкг/мл. Однак, такі штами були у меншості. Стійкі штами стафілококів зберігали життєздатність у присутності 4000 мкг/мл антибіотиків і більше. Аналогічні істотні відмінності у рівні чутливості до антибіотиків спостерігали у чутливих і стійких за результатами ДДМ штамів кутібактерій.

Наведені вище середні показники лише відображають в цілому значно вищий рівень вразливості кутібактерій для досліджених антибіотиків, у порівнянні з стафілококами. Адже, середні показники МБцК еритроміцину і кліндаміцину для стафілококів дорівнюють $625,7 \pm 133,7$ мкг/мл та $574,1 \pm 120,8$ мкг/мл відповідно, тоді як для кутібактерій цей показник вимірюється величинами лише у $7,8 \pm 2,5$ мкг/мл та $36,3 \pm 7,6$ мкг/мл.

Антисептик з перекисним механізмом бактерицидної дії бензоіл пероксид, який входить до складу противугрових засобів дуак та вугресол, виявив достатньо високий рівень бактерицидної активності у відношенні виділених штамів стафілококів (МБцК= $86,1 \pm 12,3$ мкг/мл). Водночас, виділені штами кутібактерій виявились значно менш чутливими до цього препарату (МБцК= $402,2 \pm 44,3$ мкг/мл).

Азелаїнова і саліцилова кислоти входять до складу противугрових лікарських засобів з урахуванням, переважно, їх кератолітичної дії. Однак, у інструкціях по застосуванню препаратів, зазвичай, підкреслюється наявність у цих сполук антисептичних властивостей. Наведені в табл. 3.2.1 середні показники МБцК цих хімічних речовин для збудників ВХ свідчать про низький рівень чутливості збудників ВХ до протимікробної кислот. Так, стафілококи виявились нечутливими до дії саліцилової кислоти у максимальній дослідженій концентрації (1250 мкг/мл). Азелаїнова кислота чинила згубний вплив на стафілококи у більш ніж в три рази меншій, однак досить високій, концентрації ($397,8 \pm 24,9$ мкг/мл). Кутібактерії виявили однаковий рівень чутливості до обох кислот (МБцК близька до 450 мкг/мл).

Враховуючи те, що у лікуванні ВХ саліцилова кислота використовується у 5 – 10 % концентрації (50000 – 100000 мкг/мл), а азелаїнова – у 15 – 20 % концентрації (150000 – 200000 мкг/мл), можна припустити, що певний протимікробний ефект при цьому все ж досягається. Однак, стверджувати, що збудників ВХ чутливими до протимікробної дії цих препаратів, навряд чи можливо.

Аероплізинін-1 був першим природним бромтирозином, виділеним з губки *Aplysina aerophoba*. З тих пір у сполуки було встановлено наявність противірусної, антибактеріальної, протизапальної, антиангіогенної дії [130-132]. Завдяки широкому спектру видів біологічної активності аероплізинін-1 називають мультитаргетною (багатоцільовою) біологічно активною сполукою, яка має різноманітні перспективи медичного застосування. При цьому, протимікробна активність цієї сполуки, в т.ч. у відношенні збудників вугревої хвороби, залишалась детально недослідженою. Нами вперше визначено, що *S. acne* виявляють досить високий рівень чутливості до аероплізину-1, МБЦК якого для них становить $10,8 \pm 1,5$ мкг/мл. Усі штами, виділені нами з вмісту висипних елементів ВХ *Staphylococcus spp.* також мали достатньо високий рівень чутливості до цього препарату: значення МБЦК для окремих штамів коливались у межах від 6 мкг/мл до 25 мкг/мл, середній показник становив $21,7 \pm 3,1$ мкг/мл. Одержані результати свідчать про доцільність проведення подальших всебічних досліджень можливості використання аероплізину-1 у комплексному лікуванні захворювань шкіри мікробної природи.

Вітчизняний антисептик з числа четвертинних амонієвих сполук декаметоксин відомий високим рівнем протистафілококової активності і має великий позитивний досвід застосування у дерматології, гнійній хірургії, пульмонології, гінекології, офтальмології та ін. За рівнем протимікробної активності декаметоксин має істотні переваги у порівнянні з антибіотиками та іншими вітчизняними і зарубіжними антисептиками того ж хімічного ряду (бензалконій хлорид, цетилпіридиній хлорид, мірамістин).

Так, за даними різних авторів, МБцК декаметоксину для золотистих стафілококів коливається в межах від 1,5 мкг/мл до 3,5 мкг/мл, а для епідермальних стафілококів є ще нижчою [133, 134].

Визначений нами середній показник МБцК декаметоксину для штамів стафілококів, виділених із вмісту висипних елементів хворих на ВХ, становив $2,5 \pm 0,4$ мкг/мл. Серед виділених штамів кутібактерій стійких до декаметоксину варіантів теж не зустрічалось, а середній показник МБцК препарату для цього виду бактерій був найнижчим серед усіх узятих у дослідження протимікробних препаратів і становив $1,2 \pm 0,3$ мкг/мл. Таким чином, після проведення всебічних досліджень декаметоксин може стати ефективною складовою комплексних засобів топічної терапії ВХ.

Узагальнюючи наведене вище слід зазначити, що результати проведених нами бактеріологічних досліджень мікробіологічних характеристик стану шкіри хворих на ВХ показало, що розвиток захворювання супроводжується мобілізацією резервів місцевих захисних механізмів, яка виявляється зростанням БАШ і зменшенням кількості глибокої кокової мікрофлори на одиницю площі шкіри, вільної від висипних елементів.

Результати дослідження вмісту висипних елементів при ВХ підтверджують етіологічну роль *Cutibacterium acnes* та *Staphylococcus spp.* у розвитку цього захворювання. Загальні загрозливі тенденції розповсюдження явища резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів поширюються і на збудників ВХ. Рівень стійкості бактерій, що приймають участь у розвитку ВХ, до найбільш вживаних у схемах лікування ВХ протимікробних засобів досить високий і може чинити негативний вплив на ефективність лікування хворих.

З числа двох учасників мікробної асоціації, які приймають участь у розвитку ВХ, *S. acnes* є більш чутливими до впливів протимікробних препаратів. Однак, привертають увагу протилежності в чутливості асоціантів до різних препаратів: якщо *S. acnes* виявляють високу чутливість

до ерітроміцину, кліндаміцину і низьку чутливість до бензоїл пероксиду, то стафілококи, навпаки, характеризуються стійкістю до означених антибіотиків і відносно високим рівнем чутливості до перекисної сполуки. В умовах реального існування мікробної асоціації у вогнищі ураження подібне явище може підвищувати здатність мікроорганізмів до виживання і в процесі застосування протимікробної терапії зменшувати її ефективність. Тому, арсенал засобів топічної терапії хворих на ВХ потребує поповнення антимикробними сполуками, до яких сучасні варіанти збудників зберігають достатній рівень чутливості. Вочевидь, перевагу слід надати лікарським формам комбінованого багатокомпонентного складу з включенням у нього традиційних кератолітиків та протимикробних сполук. З числа останніх вартиї подальшого вивчення антисептик декаметоксин, до якого збудники ВХ та її ускладнених піодерміями форм виявляють найвищий рівень чутливості.

РОЗДІЛ 4

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНЬ СХЕМ І ЗАСОБІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВХ, УСКЛАДНЕНУ ПОДЕРМІЯМИ

З урахуванням особливостей етіопатогенезу захворювання топічні засоби у комплексному лікуванні пацієнтів злюбими формами акне обіймають важливе місце. При цьому, перевагу слід віддавати комплексним препаратам, які одночасно здатні нормалізувати процеси кератинізації і усувати гіперкератоз, чинити потужний протимікробну дію і сповільнювати утворення жирних кислот, пригнічувати запальну реакцію.

Наведені вище результати дослідження чутливості мікроорганізмів, виділених з висипних елементів хворих на ВХ, до найбільш широко вживаних у дерматологічній практиці протимікробних засобів свідчать про недостатній рівень їх ефективності. Уявляється перспективним введення до комплексних засобів топічної терапії акне антисептичного засобу декаметоксин, до якого не виявлено стійких форм збудників ВХ. Препарат, крім того, є поверхнево-активною речовиною, що може сприяти прискоренню видалення шкірного сала і очищенню усть фолікулів сальних залоз.

Існує позитивний досвід призначення у комплексному лікуванні хворих на ВХ препаратів на основі антибіотиків і антисептиків. З урахуванням високого рівня стійкості збудників ВХ до антибіотиків, які тривало використовуються у топічному лікуванні ВХ, потребує вивчення можливість використання у таких схемах пробіотичних штамів мікроорганізмів, що не лише продукують антибіотичні сполуки, а й чинять супутні корисні впливи на уражену шкіру.

4.1 Результати дослідження антагоністичної активності пробіотичного штаму *L. acidophilus* у відношенні збудників ВХ, ускладненої піодермією

Мікробіоценози окремих біотопів організму людини склались еволюційно у результаті тривалого природного відбору видів, найкраще адаптованих до активної життєдіяльності в умовах певних екологічних ніш, здатних до одержання найбільших вигід для власного існування без спричинення шкоди організму хазяїна. У подібних мікробних популяціях гладенької шкіри переважають представники родів *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Propionobacterium*, *Cutibacterium*, здатні забезпечити колонізаційну резистентність заселених ними ділянок. Любі патологічні зміни шкіри, особливо такі, що виявляються запаленням, супроводжуються порушенням балансу видового і кількісного складу мікробіоценозу, найчастіше, на користь найбільш життєздатних і агресивних видів. Такі зміни, в свою чергу, стимулюють посилення і збільшують тривалість перебігу запальної реакції. Топічне застосування протимікробних препаратів в процесі лікування ВХ має на меті знищення домінуючої у патологічному вогнищі мікрофлори з подальшим відновленням нормального мікробіоценозу.

В умовах зростання стійкості патогенних мікроорганізмів до антибіотиків у якості альтернативи антибіотикотерапії знайшли використання представники нормофлори тіла людини з високою антагоністичною активністю у вигляді лікарських препаратів – пробіотиків. Найширше такі препарати використовуються у випадках необхідності корекції дисбіозу кишечника. Їх внесення у біотоп кишечника не супроводжується стійкою колонізацією екологічної ніші. Однак, за рахунок тимчасового антагоністичного впливу досягається усунення небажаних домінуючих бактерій і створюються умови для відновлення нормального мікробіоценозу. Можна очікувати розвитку подібного сприятливого впливу

пробіотичних бактерій на шкірний біоценоз, однак, досвід використання пробіотичних бактерій у лікуванні шкірних захворювань на сьогодні відсутній.

Нами проведено визначення ступеню антигоністичного впливу штаму *L. acidophilus*, що входить до складу пробіотичного засобу лінекс форте (Sandos, Словенія) на штами кутібактерій і стафілококів, виділених із вмісту висипних елементів хворих на ВХ. Для дослідження було відібрано по 10 штамів кожного виду бактерій, що характеризувались стійкістю до кліндаміцину і ерітроміцину за даними ДДМ, чи хоча б до одного з цих антибіотиків. Оцінку антагоністичної активності проводили за інтенсивністю росту тестованого штаму умовно-патогенних бактерій на звичайному поживному середовищі та в умовах присутності в двошаровому середовищі лактобацил. На рис. 4.1 представлено світлину чашки Петрі з двошаровим агаром. Перший шар середовища поділений бороздою навпіл. На одній половині першого шару суцільним газоном засіяна культура *L. acidophilus*, інша – залишалась інтактною. Після цього на поверхню заливали остужений до 40°C другий шар агару, на поверхню якого паралельними доріжками висіяні тестовані культури стафілококів і кутібактерій. На зображенні чітко видно рясний ріст умовно-патогенних бактерій на половині чашки, що не містить лактобацил, і потужне пригнічення росту – у половині чашки, де у першому шарі культивуються лактобацили.

Кількісна характеристика середніх показників росту мікроорганізмів, виділених з висипних елементів, висіяних напівкількісним методом (по Голду), в звичайних умовах і в присутності у двошаровому агарі лактобацил відображена в таблиці 4.1.

Наведені в табл. 4.1 результати свідчать про високий рівень чутливості бактерій, що мають етіологічне значення у розвитку акне, до антигоністичного впливу пробіотичного штаму лактобацил. Кількість колонієутворюючих одиниць стафілококів і кутібактерій у залежності, що

висівався на щільне поживне середовище була приблизно однаковою ($\approx 10^8$ КУО/мл). На двошарових чашках, засіяних лактобацилами, кількість КУО стафілококів виявилась приблизно у 1 тис. разів меншою, ніж на контрольних. Популяція *S. acnes* зменшилась в присутності у середовищі лактобацил у 1 млн. разів.



Рисунок 4.1 - Пригнічення росту кутібактерій та стафілококів у зоні росту *L. acidophilus* (1 – *S. acnes* №3; 2 – *S. acnes* №11; 3 – *S. acnes* №14; 4 – *S. acnes* №21; 5 – *S. epidermidis* №18; 6 – *S. haemolyticus* №1)

Таблиця 4.1 - Кількісна характеристика пригнічення росту збудників акне в присутності лактобацил

Культура мікроорганізмів	Умови культивування	
	Звичайні МПА (контроль)	В присутності <i>L. acidophilus</i>
	Кількісна характеристика (КУО/мл; $M \pm m$)	
<i>S. acnes</i> (n=10)	$10^8 \pm 2,3 \times 10^5$	$10^2 \pm 16,4$
<i>Staphylococcus</i> spp. (n=10)	$10^8 \pm 1,8 \times 10^5$	$10^5 \pm 2,2 \times 10^2$

Кінцевими продуктами нормального метаболізму лактобактерій є коротколанцюгові жирні кислоти (молочна, пропіонова, масляна, бурштинова), які мають протибактеріальну активність. Лактобактерії здатні до продукції перекисних та інших сполук з протимікробними властивостями (реутерин, плантарицин, лактоцидін, лізоцим). Вочевидь, цим пояснюється потужний пригнічуючий вплив на збудників ВХ, спостережений нами в експерименті. Крім того, наявність серед метаболітів лактобактерій вітамінів групи В та перерахованих вище низькомолекулярних карбонових кислот, які визнаються важливою категорією терапевтичних молекул з протизапальною дією, теж може сприятливо впливати на патологічно змінену шкіру [118]. Сукупність цих чинників обґрунтовує доцільність вивчення можливостей використання пробіотичних препаратів у схемах комплексного лікування ВХ.

4.2 Результати дослідження фармацевтичної сумісності компонентів розробленої протимікробної композиції для лікування гноячкових уражень шкіри і ускладнень вугрової хвороби

Кінцевою метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування піодермій і ускладнених ними форм ВХ. Як показали результати вивчення властивостей мікрофлори, що приймає участь у розвитку цих захворювань, для досягнення цієї мети необхідно використання високоефективного протимікробного топічного засобу. Ефективність подібних лікарських засобів залежить перш за все від здатності основної діючої речовини проникати у органи-мішені. Низька ефективність відомих топічних препаратів може бути обумовлена двома причинами: перша – стійкість мікрофлори до основної діючої речовини, друга – низька її проникливість у сальну залозу та фолікулярний апарат за рахунок гіперсекреції шкірного сала та фолікулярного гіперкератозу.

Першу причину можливо усунути, обравши у якості основної діючої речовини антисептик декаметоксин, до якого стійких варіантів збудників ВХ нами не виявлено. З метою усунення другої з наведених вище причин нами запропоновано ввести до складу комплексного антимікробного і керетолітичного топічного лікарського засобу саліцилову і азелаїнову кислоти. Саліцилова кислота (СК) здатна пригнічувати секрецію сальних і потових залоз, викликати розм'якшення рогового шару шкіри. Азелаїнова кислота (АК) при слабо вираженій протимікробній активності чинить антипроліферативну дію щодо кератоцитів, нормалізує процеси диференціації клітин епідермісу і тим усуває гіперкератоз, забезпечує місцеву антиандрогенну дію, блокуючи фермент 5 α -редуктазу. Перераховані діючі речовини в Україні дозволені до медичного застосування і у належному порядку зареєстровані. Враховуючи розчинність основної і допоміжних діючих речовин у якості розчинника було обрано 70 % етиловий спирт.

З метою перевірки сумісності обраних речовин у композиційному складі нами досліджено протимікробну активність декаметоксину (ДН) у нативному вигляді, а також в присутності суббактеріостатичних концентрацій саліцилової (СК) та азелаїнової (АК) кислот у відношенні трьох клінічних штамів стафілококів і трьох штамів кутібактерій. Результати визначення наведені у таблиці 4.2.

В процесі розгляду наведених в табл. 4.2 даних стає очевидною відсутність істотних відмінностей у протимікробній активності декаметоксину у чистому вигляді та в присутності суббактеріостатичних концентрацій саліцилової та азелаїнової кислот. Так, для одного одного штаму стафілококів і двох штамів кутібактерій показники МБЦК декаметоксину без і у присутності 200 мкг/мл саліцилової кислоти були однаковими. Для інших досліджених штамів в присутності саліцилової кислоти вони, навіть були у двічі меншими, ніж у самого декаметоксину. Однак цю різницю не слід вважати достовірною, оскільки при використанні методу двократних серійних розведень різниця у одне розведення лежить у

межах допустимої погрішності методу дослідження. Можна лише припустити наявність тенденції до посилення протимікробної активності декаметоксину в присутності суббактеріостатичної концентрації саліцилової кислоти. Тим більше, що така тенденція спостерігалась для більшості досліджених штамів мікроорганізмів і в присутності 100 мкг/мл азелаїнової кислоти.

Таблиця 4.2 - Протимікробна активність декаметоксину в присутності саліцилової та азелаїнової кислот

Культура мікроорганізмів	МБцК ДН (мкг/мл)	МБцК ДН (мкг/мл) в присутності :	
		СК (200 мкг/мл)	АК (100 мкг/мл)
<i>S. epidermidis</i> № 11	1,8	0,9	0,9
<i>S. epidermidis</i> № 18	0,9	0,9	0,9
<i>S. haemoliticus</i> № 1	1,8	0,9	0,9
<i>C. acnes</i> № 14	0,9	0,9	0,45
<i>C. acnes</i> № 21	1,8	0,9	0,9
<i>C. acnes</i> № 41	0,9	0,9	0,45

Таким чином, негативного впливу допоміжних складових комплексного лікарського засобу на протимікробну активність основної діючої речовини нами не виявлено. З метою виключення протимікробного впливу саліцилової і азелаїнової кислот та об'єктивної оцінки рівня протимікробної активності основної діючої речовини в попередньому дослідженні кислоти використовували у суббактеріостатичних концентраціях. Для досягнення терапевтичного ефекту допоміжні діючі речовини у складі комплексного засобу необхідні у значно вищих концентраціях. В кінцевому результаті з метою вчинення одночасної протимікробної та кератолітичної дії та досягнення пілінгового ефекту запропоновано для місцевого застосування лікарську композицію

наступного складу: кислоти саліцилової – 10,0 г; кислоти азелаїнової – 5,0 г; декаметоксину – 0,05 г; спирту етилового 70 % – до 100,0 г.

Визначення протимікробної активності комплексного засобу у відношенні культури тестового штаму стафілококів методом «колодязів» (рис. 4.2) підтвердило дієвість складу.

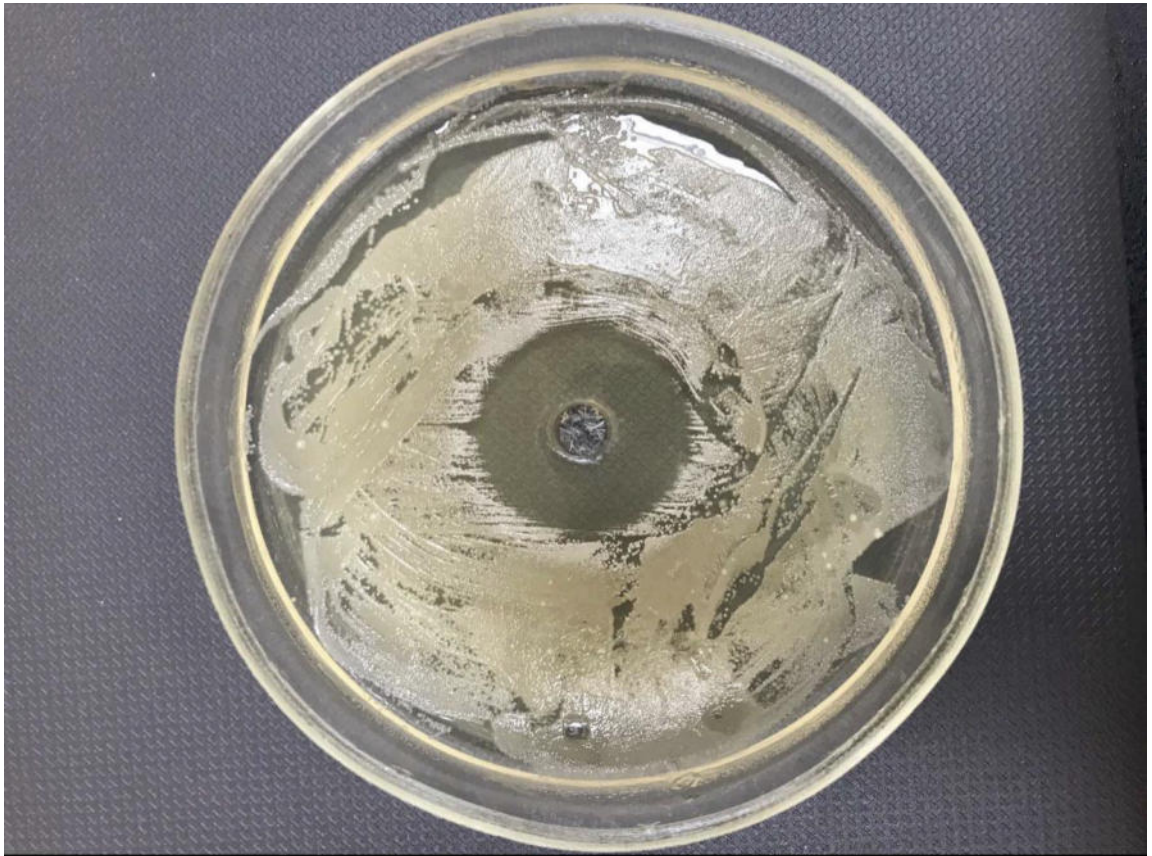


Рисунок 4.2 - Протимікробна дія запропонованого комплексного засобу на культуру *S. aureus* ATCC 29213.

Зона затримки росту культури бета-лактамаза продукуючого штаму *S. aureus* ATCC 29213, рекомендованого Європейським комітетом з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для використання у дослідженнях активності антибіотиків, навколо лунки, заповненої дослідним зразком засобу означеного вище складу, становила 25 мм.

Результати визначення рівня протимікробної активності експериментальних зразків препарату на клінічні штами збудників ВХ

методом «колодязів» узагальнені у таблиці 4.3. У дослідженні використали 5 штамів стафілококів різних видів, виділених із висипних елементів хворих на ВХ, а також 5 штамів *S. acnes*. У якості контролів використовували розчин азелаїнової (5 %) та саліцилової кислот у 70 % етанолі (контроль 1); 0,05 % розчин декаметоксину у 70 % етанолі (контроль 2).

Таблиця 4.3 - Характеристика протимікробної активності лікувальної композиції з протимікробними і кератолітичними властивості у відношенні клінічних штамів збудників ВХ

Культура мікроорганізмів	Контроль № 1	Контроль № 2	Запропонований засіб
	Зона затримки росту в мм		
<i>S. epidermidis</i> № 11	2,0	24,0	25,0
<i>S. epidermidis</i> № 18	0,0	26,0	28,0
<i>S. haemolyticus</i> № 1	0,0	28,0	30,0
<i>S. hominis</i> № 17	2,0	25,0	27,0
<i>S. aureus</i> № 35	2,0	25,0	26,0
<i>C. acnes</i> № 14	2,0	28,0	28,0
<i>C. acnes</i> № 21	4,0	30,0	32,0
<i>C. acnes</i> № 41	4,0	32,0	32,0
<i>C. acnes</i> № 7	4,0	30,0	32,0
<i>C. acnes</i> № 31	4,0	30,0	32,0

Результати, наведені у табл. 4.3 свідчать, що спиртовий розчин азелаїнової і саліцилової кислот (контроль 1) не чинять бактеріостатичної дії на клінічні штами збудників ВХ. Незначні зони затримки росту (до 4 мм в діаметрі) можуть бути обумовлені незначним пригнічуючим впливом цих хімічних сполук сукупно з таким впливом розчинника (70 % етанолу).

Спиртовий розчин декаметоксину (контроль 2) очікувано чинив потужний бактеріостатичний вплив. Зони затримки росту стафілококів,

незалежно від їх виду, навколо «колодязів» з цим розчином мали діаметр від 24 мм до 28 мм. Кутібактерії в цих умовах виявляли вищий, у порівнянні з стафілококами, рівень чутливості до декаметоксину, утворюючи зони затримки росту від 28 мм до 32 мм у діаметрі.

Запропонований нами комплексний склад з протимікробними і кератолітичними властивостями також характеризується вираженою бактеріостатичною дією. При цьому, спостерігалась тенденція посилення протимікробного впливу декаметоксину у складі комплексного засобу. Зони затримки росту стафілококів поштамово були на 1-2 мм більшими, у порівнянні з контролем 2. Однак, слід зазначити, що при обрахунку середніх показників зони затримки для досліджених штамів роду *Staphylococcus* відмінності виявились статистично не достовірними ($p > 0,05$). При дослідженні впливу розробленої лікарської композиції на кутібактерії спостерігали аналогічні закономірності.

Таким чином, дослідження протимікробної активності свіже виготовленого комплексного спиртового розчину азелаїнової та саліцилової кислот з декаметоксином показало, що взаємодій, які негативно впливали б на рівень протимікробної активності, у розчині не відбувається. Відомо, що подібні взаємодії можуть відбуватись у певних часових інтервалах, адже реакційна здатність окремих хімічних угруповань в структурі молекул речовини з часом в розчині може змінюватись під впливом рН, температурних коливань тощо. Тому, важливо оцінювати стабільність складу та основних характеристик комплексних лікарських препаратів в процесі зберігання. Нами проведено дослідження кількісного вмісту окремих складових та протимікробної активності комплексного лікарського засобу в процесі дворічного зберігання. Експериментальні зразки комплексного препарату зберігали у скляній тарі при кімнатній температурі (18-22°C). Визначення обраних показників стабільності проводили з часовим інтервалом у 6 міс. Результати досліджень наведені у табл. 4.4.

Таблиця 4.4 - Результати дослідження стабільності в процесі зберігання

Склад засобу	Термін зберігання	Кількісний вміст інгредієнтів, %		МБЦК для <i>S. aureus</i> АТСС 29213 (мкг/мл)	Опис
		ДН	СК		
Ас. salicylici 10,0 % Decametoxini 0,05 %	початкові показники	0,0508	10,01	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина
	6 міс	0,0504	9,98	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина
	12 міс	0,0506	10,01	2,1±0,9	безбарвна прозора рідина
	18 міс	0,0502	9,99	1,5 ±0,3	безбарвна прозора рідина
	24 міс	0,0504	9,98	1,5 ±0,3	безбарвна прозора рідина
Ас. salicylici 10,0 % Ас. azelaici 5 % Decametoxini 0,05 %	початкові показники	0,0495	-	1,2±0,4	безбарвна прозора рідина
	6 міс	0,0502	-	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина
	12 міс	0,0504	-	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина
	18 міс	0,0502	-	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина
	24 міс	0,0494	-	1,5±0,3	безбарвна прозора рідина

Оскільки повний хімічний кількісний аналіз складу мав певні обмеження (титрування саліцилової кислоти розчином гідроксиду натрію з індикатором фенолфталеїном не можливе в присутності азелаїнової кислоти), то нами для зберігання було закладено зразки двох рецептур. Один являв собою розчин 10 % саліцилової кислоти і 0,05 % декаметоксину у 70 % етиловому спирті і призначався для визначення стабільності кількісного складу в процесі зберігання і оцінки взаємного впливу на таку стабільність саліцилової кислоти і декаметоксину. У другому – повному за запропонованим складом (кислоти саліцилової – 10,0 г; кислоти азелаїнової – 5,0 г; декаметоксину – 0,05 г; спирту етилового 70 % – до 100,0 г) в процесі зберігання визначали кількісний вміст декаметоксину без визначення кількісного вмісту карбонових кислот. Стабільність кількості складових у першому зразку водночас з відсутністю змін у кількості декаметоксину у другому зразку розцінювали як відсутність впливу на стабільність декаметоксину азелаїнової кислоти. У визначені терміни оцінювали зовнішній вигляд та протимікробну активність обох зразків. Усі вимірювання з кожним із зразків проводили тричі.

Зовнішній вигляд обох експериментальних зразків протягом всього терміну зберігання залишався незмінним: розчини являли собою безбарвну прозору рідину. Коливання кількісного вмісту декаметоксину та саліцилової кислоти у першому зразку в процесі спостережень знаходились у межах похибки методу визначення. Так, у свіже виготовленому точною наважкою зразку спектрофотометрично було виявлено 0,0508 % декаметоксину, після 6 місяців зберігання – 0,504 %, а через 12 місяців – 0,0506 %. Чіткої тенденції до зниження кількісного вмісту основної діючої речовини в часі не спостерігалось. Таким же стабільним залишався і вміст саліцилової кислоти.

Так саме стабільним залишався в процесі зберігання кількісний вміст декаметоксину в присутності азелаїнової кислоти. Однак, найважливішим відображенням стабільності складу є збереження ним при

довготривалому зберіганні рівня протимікробної активності. І склад без азелаїнової кислоти і склад з її наявністю протягом двох років виявляли однаковий рівень протимікробної активності, а його МБЦК у перерахунку на декаметоксин для музейного бета-лактамаза продукуючого тест-штаму *S. aureus* ATCC 29213 дорівнював $1,5 \pm 0,3$ мкг/мл.

Таким чином, композиційний лікарський засіб, що являє собою спиртовий розчин речовин з кератолітичними властивостями азелаїнової та саліцилової кислот і антисептичного препарату декаметоксину виявляє високий рівень протимікробної активності, є стабільною рідкою лікарською формою, що може використовуватись у якості засобу топічного лікування хворих на ВХ.

Узагальнюючи результати досліджень, викладені у цьому розділі, слід зазначити, що проведені *in vitro* дослідження протимікробних властивостей рідкої лікарської форми описаного вище складу свідчать про високу ефективність її згубного впливу на збудників ВХ. Топічне використання розробленої лікарської композиції у комплексному лікуванні хворих на ВХ дозволить одночасно створити надійний протимікробний і потужний пілінговий ефект, які у сукупності дозволять досягти швидкого очищення уражених ділянок шкіри. Підтверджено високу чутливість етіологічно значимих для розвитку ВХ мікроорганізмів до антагоністичного впливу пробіотичного штаму *L. acidophilus*, що входить до складу пробіотичного засобу лінекс форте (Sandos, Словенія). Потребує вивчення клінічна ефективність топічного застосування у схемах комплексного лікування хворих на ВХ пробіотичних бактерій і запропонованого антисептичного засобу з кератолітичними властивостями.

РОЗДІЛ 5

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ПРОБІОТИКІВ І ЗАПРОПОНОВАНОЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ
ПІЛІНГОВОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З
ГНОЯЧКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ШКІРИ, ЩО УСКЛАДНЮЮТЬ
ПЕРЕБІГ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ
СПОСТЕРЕЖЕНЬ**

Згідно з прийнятою у нашій країні у сучасний період практикою і у відповідності з Європейськими протоколами (European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of acne) комплексне лікування хворих з акне є багатокомпонентним і схеми лікування обираються з урахуванням форми і ступеню важкості перебігу захворювання. Розрізняють 4 ступені важкості перебігу захворювання. Лише при I ступеню важкості перебігу, яка характеризується наявністю на уражених поверхнях шкіри тільки комедонів і невеликої (до 10) кількості папульозних висипних елементів, лікування проводять топічним застосуванням ретіноїдів і антисептичних засобів. У пацієнтів з II, III і IV ступенем важкості перебігу лікування проводять системним призначенням антибіотиків (доксицикліну) та системних ретіноїдів (акнетин), гепатопротекторів (з урахуванням гепатотоксичності двох перших препаратів), водночас топічно застосовують препарати кліндаміцину, бензоїл пероксиду, ретіноїдів або їх комбінації. При цьому доксициклін необхідно приймати до місяця, акнетин – до 8 місяців, топічне використання препаратів триває не менше 2 місяців.

З урахуванням викладеного вище і з метою об'єктивної оцінки клінічної ефективності застосування масок з пробіотичними бактеріями і запропонованого нами антисептичного пілінгового засобу нами було сформовано 4 групи спостережених пацієнтів. Розподіл пацієнтів у групах представлено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 - Розподіл пацієнтів у групах спостереження

Група спостереження	Лікування	Кількість пацієнтів, включених в групу			Всього
		II ст. в. п.	III ст. в. п.	IV ст. в. п.	
I контрольна	Системно: юнідокс, акнетін				
	Топічно: дуак гель (кліндаміцин з бензоїл пероксидом)	14	4	-	18
I основна	Топічно: маски з <i>L. acidophilus</i>	14	5	-	19
II контрольна	Системно: юнідокс				
	Топічно: дерива СМС (ретиноїд з кліндаміцином чи дуак гель, акнестоп (азелаїнова кислота)	2	15	5	22
II основна	Пілінг комплексним розчином декаметоксину, саліцилової і азелаїнової кислот	2	13	8	23

До першої групи спостереження (основної) було включено 19 пацієнтів з II і III ступенем важкості перебігу ВХ, яким проводили виключно топічне лікування щоденними протягом 10 днів косметологічними масками з живою культурою *L. acidophilus*. Для постановки масок використовували добову культуру лактобацил у MRS-бульйоні, якою у кількості 10 мл змочували стандартну косметичну флазелінову маску. Маску накладали на попередньо очищену шкіру на 10 хв. По завершенні курсу лікування масками з пробіотичною культурою призначали обробку уражених ділянок шкіри 1 раз на день протягом 1 – 3 місяців препаратами азелаїнової кислоти (акнестоп).

Порівняння ефективності лікування пацієнтів означеної вище групи проводили з пацієнтами I контрольної групи, до якої були відібрані пацієнти з ідентичною важкістю перебігу ВХ.

Процедури глибокого пілінгу показані пацієнтам з важким ступенем перебігу хвороби (III, IV ст.). Для спостереження ефективності застосування розробленого антисептичного пілінгового розчину було сформовано відповідну II (основну) групу пацієнтів, яким 1 раз на два тижні проводили обробку шкіри запропонованим складом на основі декаметоксину, саліцилової та азелаїнової кислот. Для цього на попередньо очищену і знежирену шкіру пензликом чи ватним тампоном наносили описаний розчин на 0,5 – 1,5 хвилини. По збігу експозиції впливу розчин змивали холодною водою, гіперемію знімали альгінатною маскою. Процедуру пацієнтам з III ступенем важкості перебігу повторювали кожних 2 тижні, кількість процедур – 4; пацієнтам з IV ступенем важкості процедуру з таким саме інтервалом повторювали 8 разів. Додаткових процедур і медикаментозних засобів у цій групі не використовували. У групі порівняння (II контрольна) лікування проводили за загально прийнятими схемами.

З метою ілюстрації ефективності різних, застосованих в процесі виконання досліджень, методів лікування наводимо опис трьох випадків клінічних спостережень, пацієнтів, лікованих за традиційними схемами та запропонованими нами методами. Першим наводимо опис клінічного випадку пацієнта з II ступенем важкості перебігу папуло-пустульозної форми вугрової хвороби, який лікувався за класичною загально прийнятою схемою. Пацієнт був включений у II контрольну групу спостережених. Динаміка змін в процесі лікування цього пацієнта була характерна і для пацієнтів I контрольної групи, яка складалась переважно теж із хворих з II ступенем важкості перебігу папуло-пустульозної форми вугрової хвороби.

Випадок клінічного спостереження пацієнта №1

Хвора Б., 2001 р. народження, звернулась в шкірно-венерологічний диспансер з приводу висипки на шкірі обличчя, спини та грудей.

Скарги: на пітливість, підвищену сальність шкіри, висипки на шкірі обличчя, спини та грудей, свербіж в ділянці обличчя.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою з 14 років, початок захворювання пацієнтка пов'язує з статевим дозріванням. Захворювання починалося з появи висипань, у вигляді вузликів, на обличчі в області щік, лоба. Нові висипання виникали, як правило, на місцях чистої не ураженої шкіри. У перебігу спостерігається погіршення стану на передодні менструації. Влітку пацієнтка відзначає поліпшення.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан пацієнта задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Вираз обличчя без особливостей. Поведінка адекватна, характер спокійний, доброзичливий. Пацієнт рухливий, хода не змінена. Статура гіпостенічна. Зріст 173 см. Вага 53 кг.

Огляд шкіри. Шкіра звичайного кольору, гладка, блискуча за рахунок надлишкової продукції шкірного сала, помірно волога, еластична, тургор збережений. Волосяний покрив розподілений симетрично, відповідає статі та віку. Волосся на голові густе, не ламке, жирне. Нігті на руках і ногах прозорі, гладкі, блідо-рожевого кольору, не ламкі, при натисканні безболісні. Підшкірна клітковина розвинена слабо. Набряків і ущільнень немає. Товщина шкірної складки на рівні пупка 1,5 см.

Status localis Ураження шкіри запального характеру. Висипання рясні, локалізуються на обличчі. Представлені: відкритими комедонами, що локалізуються переважно в області крил носа, міжбрів'я, вушних раковин, щік; папулами яскраво-червоного кольору, розміром до 0.5 см, щільної консистенції, полушаровидної форми; пустулами яскраво-червоного кольору з ділянкою біло-жовтого кольору в центрі, м'якої і щільної консистенції, конусоподібної форми, болючі при пальпації. Деякі папули зливаються між собою і утворюють бляшки розміром до 1 см, яскраво-

червоного кольору, різко болючі при пальпації. На шкірі обличчя так само відзначається кілька рубчиків розміром до 0.5 см, безболісні, звичайного кольору. В області чола, щік спостерігається блиск, як результат гіперпродукції шкірного сала, дрібно пластинчасте лущення. Решта шкірні покриви блідо-рожевого кольору, чисті, тургор збережений, вологість нормальна.



Рисунок 5.1 - Стан шкіри обличчя хворого Б. до початку лікування.

На спині висипання також представлені комедонами і дрібними пустулами. Вони розподілені рівномірно по всій спині, але зустрічаються рідше, ніж на грудях і, тим більше, на обличчі.

Остаточний діагноз: вугрової хвороба, папуло-пустульозна форма (acne vulgaris papulo-pustulosa), II ступінь тяжкості, L70.9

Ускладнення основного захворювання: стафілодермія.

Обґрунтування діагнозу. Діагноз підтверджується як суб'єктивними, так і об'єктивними, а також параклінічними даними.

З анамнезу відомо, що захворювання вперше з'явилося в 14 років (період статевого дозрівання). Є скарги на підвищену сальність шкіри, пітливість, що говорить про дисфункцію регуляторних систем, яка властива даному віку і сприяє розвитку юнацьких вугрів.

Об'єктивно можна спостерігати різні стадії еволюції звичайного вугра: комедон, папула, пустула, пігментну пляму. Деякі папули зливаються між собою і утворюють бляшки розміром до 1 см, яскраво-червоного кольору, різко болючі при пальпації. Висипання локалізуються в місцях великого скупчення сальних залоз: на шкірі обличчя, спини, верхньої частини грудної клітки.

Параклінічні дослідження не спростовують передбачуваного діагнозу. При бактеріологічному дослідженні вмісту пустул був виділений *Staphylococcus epidermidis*, що є ускладненням вугрової хвороби, а не її причиною.

Форма хвороби папульозно-пустульозна, оскільки крім комедонів на шкірі в достатній кількості присутні і такі елементи еволюції звичайного вугра як папули і пустули.

Пацієнта було включено у II контрольну групу спостережених хворих і признана терапія згідно стандартам лікування вугрової хвороби, а саме: Юнідокс Солютаб 1 таб. 3 рази на день 10 днів, Лінекс по 1 кап 2 рази в день 10 днів; Демоскин мило 2 рази в день; Дуак-гель 1 раз на ніч 1 міс.

Спостереження в процесі лікування. На 7 день від початку лікування спостерігали загострення явищ запалення, появу нових папуло-пустульозних елементів висипу, болючих при натисненні, пори шкіри розширені, жирність шкіри зберігається.



Рисунок 5.2 - Стан шкіри обличчя хворого Б. на 7 день.

На 14 день поява поодиноких пустульозних елементів висипу. Бляшки поступово розсмоктуються. Але зберігається болючість при натисканні, пори розширені, жирність зменшується.

На 21 день – конглобатні утворення розсмокталися, по однакові папульозні елементи, більше 20 пустульозних елементів. Болючості при натисканні немає, пори поступово звужуються, жирність шкіри зменшилась.

На 28 день лікування – продовжується місцева терапія; спостерігаються поодинокі елементи висипу, місцями сформувалися рубцеві зміни. Залишаються закриті комедони, пори звужені, жирність помірна.



Рисунок 5. - Стан шкіри обличчя хворого П. по завершенні курсу лікування.

Спостереження стану пацієнта шляхом огляду кожного місяця продовжували протягом 6 міс.. Спостерігали покращення стану шкіри, однак, щомісяця спостерігали появу поодиноких нових пустульозних елементів висипу. Рекомендовано процедури в косметологічному кабінеті – чистка обличчя (прибирати закриті і відкриті комедони) та пілінги з метою усунення гіперпігментації та рубцевих змін.

Випадок клінічного спостереження пацієнта №2

Хвора Ш., 2004 р. народження, звернулась в шкірно-венерологічний диспансер з приводу висипки на шкірі обличчя та спині.

Скарги: на підвищену сальність шкіри, висипки на шкірі обличчя та спині

Анамнез захворювання: зі слів хворої захворювання почалося приблизно рік назад. Спочатку висипання почали з'являтися на обличчі. Кількість елементів висипів змінювалась в залежності від раціону харчування та наявності стресових ситуацій. Висипання ряснішали при підвищенні температури тіла (з приводу простудних захворювань), після вживання великої кількості жирної їжі (в цей же час збільшувалася сальність шкіри). Загострення помічала в осінньо-зимовий період. Пацієнт кілька разів звертався до косметолога, де йому проводили курс чисток, пілінгів. Ці процедури давали нетривалий ефект (шкіра ставала сухішою, зменшувалася кількість висипань), однак, через деякий час висипання з'являлися знов.

З анамнезу відомо, що при прийомі «Флутофарм феміна» на 2 тиждень з'явилися побічні дії (нудота, відсутність апетиту, розлад травлення), при відміні препарат стан пацієнта нормалізувався.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан пацієнта задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Вираз обличчя без особливостей. Поведінка адекватна, характер спокійний, доброзичливий. Пацієнт рухливий, хода не змінена. Статура гіпостенічна. Зріст 162 см. Вага 50 кг.

Огляд шкіри. Шкіра звичайного кольору, гладка, блискуча за рахунок надлишкової продукції шкірного сала, помірно волога, еластична, тургор збережений. Волосяний покрив розподілений симетрично, відповідає статі та віку. Волосся на голові не ламке, жирне. Нігті на руках і ногах прозорі, гладкі, блідо-рожевого кольору, не ламкі, при натисканні безболісні. Підшкірна клітковина розвинена слабо. Набряків і ущільнень немає. Товщина шкірної складки на рівні пупка 1,0 см.

Status localis Ураження шкіри носить вогнищево-дисемінований характер, локалізується на обличчі, спині. Представлено плоскими епідермально-дермальними папулами і пустулами червоно-бурого кольору округлої форми з нечіткими межами діаметром від 0,5 до 1,0 см, схильними до злиття в бляшки діаметром до 3 см бурого кольору, без лусочок на

поверхні. На шкірі обличчя є велика кількість комедонів (як відкритих - у вигляді темно-коричневих і чорних крапок, так і закритих - в вигляді просоподібних горбків кольору шкіри).



Рисунок 5.4 - Стан шкіри обличчя хворого П. до початку лікування.

На спині висипання також представлені комедонами і дрібними пустулами. Вони розподілені рівномірно по всій спині.

Остаточний діагноз: вугрової хвороба: *acne vulgaris papulopustulosa*), II ступінь тяжкості, L70.9

Ускладнення основного захворювання: стафілодермія.

Обґрунтування діагнозу. Діагноз підтверджується як суб'єктивними, так і об'єктивними, а також параклінічними даними.

З анамнезу відомо, що захворювання вперше з'явилося в 14 років. Спочатку висипання почали з'являтися на обличчі. Кількість елементів висипів зменшувалась, коли змінювала свій раціон харчування. Висипання

ряснішали при підвищенні температури тіла (з приводу простудних захворювань), після вживання великої кількості жирної їжі (в цей же час збільшувалася сальність шкіри). Загострення помічала в осінньо-зимовий період.

Об'єктивно можна спостерігати ураження шкіри вогнищево-дисемінованого характеру, локалізується на обличчі, спині. Представлено плоскими епідермально-дермальними папулами і пустулами червоно-бурого кольору округлої форми з нечіткими межами діаметром від 0,5 до 1,0 см, схильними до злиття в бляшки діаметром до 3 см бурого кольору, без лусочок на поверхні. На шкірі обличчя є велика кількість комедонів (як відкритих - у вигляді темно-коричневих і чорних крапок, так і закритих - в вигляді просоподібних горбків кольору шкіри).

Параклінічні дослідження не спростовують передбачуваного діагнозу. При бактеріологічному обстеженні вміст пустул був виявлений *Staphylococcus epidermidis*. Стафілодермію слід вважати ускладненням вугрової хвороби, а не її причиною.

Пацієнта було включено у I (основну) групу спостережених хворих і проводили виключно топічне лікування щоденними протягом 10 днів косметологічними масками з живою культурою *L. acidophilus*. Для постановки масок використовували добову культуру лактобацил у MRS-бульйоні, якою у кількості 10 мл змочували стандартну косметичну флазелінову маску. Маску накладали на попередньо очищену шкіру на 10 хв. По завершенні курсу лікування масками з пробіотичною культурою призначали обробку уражених ділянок шкіри 1 раз на день протягом 3 місяців препаратами азелаїнової кислоти (акнестоп).

Спостереження в процесі лікування. Під час проведення перших процедур спостерігалось зменшення запалення та гіперемії після зняття маски. Процедуру проводили щоденно протягом 10 днів.

На 4 добу свіжих пустульозних елементів не з'являлось, папули зменшились у розмірі. Гіперемія відсутня. Пори звузились в ділянці щік.

На 7 добу – нових елементів висипу не спостерігалось. Папули поступово розсмоктуються. Жирність зменшується.

На 10 добу - по однакові елементи висипу, місцями сформувалися рубцові зміни. Залишаються закриті комедони, пори звужені, жирність помірна. Після курсу масок призначено амбулаторне лікування – «Акнестоп» 1 раз в день на 3 місяця.



Рисунок 5.5 - Стан шкіри обличчя хворого П. по завершенні курсу лікування.

Спостереження стану пацієнта шляхом огляду кожних 2 тижні продовжували протягом 3 місяців.

Після курсу лікування спостерігали ознаки стійкої ремісії: скарги відсутні, стан шкіри задовільний, нових елементів висипу не було. Спостереження продовжили кожних 3 місяці протягом року., після закінчення курсу лікування. Спостерігали ознаки стійкої ремісії: скарги відсутні, стан шкіри задовільний, нових елементів висипу протягом року не було.

Випадок клінічного спостереження пацієнта №3

Хворий П., 2006 р. народження, звернувся в шкірно-венерологічний диспансер з приводу висипки на шкірі обличчя, спини та грудей.

Скарги: на пітливість, підвищену сальність шкіри, висипки на шкірі обличчя, спини та грудей.

Анамнез захворювання: зі слів хворого захворювання почалося приблизно рік назад (на той момент йому було 15 років). Спочатку висипання почали з'являтися на обличчі. Кількість елементів висипів зменшувалась влітку, збільшувалась в холодну пору року. Висипання ряснішали при підвищенні температури тіла (з приводу простудних захворювань), після вживання великої кількості жирної їжі (в цей же час збільшувалася сальність шкіри). Пацієнт кілька разів звертався до косметолога, де йому проводили курс чисток, сірчаних масок. Ці процедури давали нетривалий ефект (шкіра ставала сухішою, зменшувалася кількість висипань), однак, через деякий час висипання з'являлися знов.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан пацієнта задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Вираз обличчя без особливостей. Поведінка адекватна, характер спокійний, доброзичливий. Пацієнт рухливий, хода не змінена. Статура гіпостенічна. Зріст 178 см. Вага 58 кг.

Огляд шкіри. Шкіра звичайного кольору, гладка, блискуча за рахунок надлишкової продукції шкірного сала, помірно волога, еластична, тургор збережений. Волосяний покрив розподілений симетрично, відповідає статі та віку. Волосся на голові густе, не ламке, жирне. Нігті на руках і ногах прозорі, гладкі, блідо-рожевого кольору, не ламкі, при натисканні безболісні. Підшкірна клітковина розвинена слабо. Набряків і ущільнень немає. Товщина шкірної складки на рівні пупка 1,5 см.

Status localis. В патологічний процес втягнута шкіра обличчя, верхньої частини грудної клітки, спини. На цих ділянках висипання розподілені відносно рівномірно, симетрично. Переважно вражена шкіра обличчя.

На шкірі обличчя є велика кількість комедонів (як відкритих - у вигляді темно-коричневих і чорних крапок, так і закритих - в вигляді просоподібних горбків кольору шкіри). Також присутні окремі червонуваті папули з комедоном в центрі невеликі пустули поодинокі округлої форми яскраво-червоні інфільтрати з пустулами на верхівці (folliculitis), пігментні плями округлої форми, діаметром не більше 0,5 см (рис. 5.1). На грудях присутні, в основному комедони, окремі пустули. Вони локалізуються в основному у верхній частині грудної клітини: в області грудини, ключиць, грудних м'язів.



Рисунок 5.6 - Стан шкіри обличчя хворого П. до початку лікування.

На спині висипання також представлені комедонами і дрібними пустулами. Вони розподілені рівномірно по всій спині, але зустрічаються рідше, ніж на грудях і, тим більше, на обличчі.

Остаточний діагноз: вугрової хвороба: *acne vulgaris papulopustulosa*), II ступінь тяжкості, L70.9

Ускладнення основного захворювання: демодекоз (*demodectosis*)

Обґрунтування діагнозу. Діагноз підтверджується як суб'єктивними, так і об'єктивними, а також параклінічними даними.

З анамнезу відомо, що захворювання вперше з'явилося в 15 років (період статевого дозрівання). Є скарги на підвищену сальність шкіри, пітливість, що говорить про дисфункцію регуляторних систем, яка властива даному віку і сприяє розвитку юнацьких вугрів.

Об'єктивно можна спостерігати різні стадії еволюції звичайного вугра: комедон, папула, пустула, пігментну пляму. Висипання локалізуються в місцях великого скупчення сальних залоз: на обличчі, спині, верхньої частини грудної клітки.

Параклінічні дослідження не спростовують передбачуваного діагнозу. При мікроскопії вмісту пустул був виявлений *Demodex folliculorum*, що дозволяє поставити діагноз демодекозу. За загально прийнятими сучасними теоріями демодекоз слід вважати ускладненням вугрової хвороби, а не її причиною.

Форма хвороби папульозно-пустульозна, оскільки крім комедонів на шкірі в достатній кількості присутні і такі елементи еволюції звичайного вугра як папули і пустули.

Пацієнта було включено у II (основну) групу спостережених хворих і призначено процедуру пілінга з використанням розчину наступного складу: *Ac.salicylici* 10,0; *Ac. azelaici* 5,0; *Decamethoxyni* 0,05; *Sp. aethylici* 70% ad 100,0 ml.

Процедуру пілінга проводили 1 раз на 2 тижні, на курс лікування 4 процедури.

Додаткове лікування: демодекс-стоп мило та демодекс-стоп лосьон 2 рази в день місцево

Спостереження в процесі лікування. Під час проведення першої процедури на 30 сек. після нанесення на уражені ділянки пілінгового розчину шкіра вкрилась ніжним білим нальотом більш грубим на запалених і інтенсивно гіперемованих ділянках і поверхні пустульозних елементів висипок (фрост). Після нейтралізації пілінгово розчину холодною водою спостерігали гіперемію, яка швидко зменшувалась після заспокійливо альгінатної маски.

На 3-5 добу після першої процедури пілінгу спостерігали загострення явищ запалення, появу нових папуло-пустульозних елементів висипу, болючих при натисненні, пори шкіри розширені, лущення шкіри.

На 14 день після першої процедури пілінгу стан шкіри стабілізувався, ознаки запалення шкіри зменшились, нових висипних елементів не з'являлось.

Проведено другу процедуру пілінгу. При цьому білий наліт (фрост) на шкірі виник по збігу 1 хв. після нанесення на шкіру пілінгового розчину. Розчин нейтралізовано змиванням холодною водою. Гіперемія обробленої ділянки шкіри трималась протягом доби. На 4-5 добу після проведення II процедури пілінгу спостерігалось грубоплатівкове лущення шкіри. Нових висипних елементів не з'являлось. Кількість закритих і відкритих комедонів, папул і пустул помітно зменшувалась. Залишкові елементи регресують за ознаками локального запалення.

На 28 день лікування проведена 3 процедура пілінгу. Експозицію контакту пілінгового розчину з поверхнею шкіри подовжено до 1хв 30 сек. Після процедури – гіперемія трималася близько доби. Шкіра істотно очистилась у порівнянні періоду до початку лікування, зберігались лише поодинокі відкриті і закриті комедони і пустули.

Після 4 процедури: шкіра еластична, пори звужені, наявність поодиноких відкритих комедонів і рубцевих елементів. Папуло-пустульозні елементи відсутні (рис. 5.2). Скарг пацієнт не висував.



Рисунок 5.7 - Стан шкіри обличчя хворого П. по завершенні курсу лікування.

Спостереження стану пацієнта шляхом огляду кожних 3 місяці продовжували протягом року. Спостерігали ознаки стійкої ремісії: скарги відсутні, стан шкіри задовільний, нових елементів висипу протягом року не було.

Описані вище випадки клінічних спостережень демонструють динаміку змін клінічних проявів ВХ при лікуванні за різними схемами і показують конкретні випадки успішного, у порівнянні з контролем, лікування з використанням запропонованого нами методу застосування антагоністичного впливу лактобацил та нового антисептичного пілінгового комбінованого засобу на основі декаметосину, саліцилової та азелаїнової кислот. В таблиці 5.2 узагальнені дані спостереження змін стану шкіри в динаміці лікування I основної та I контрольної груп пацієнтів, а у таблиці 5.3 відповідно II контрольної та II основної груп спостережених пацієнтів.

Як зазначено в табл. 5.2, у групі пацієнтів, лікованих з використанням пробіотичних косметичних масок, уже на сьомий день від початку лікування кількість папуло-пустульозних висипних елементів у двічі менша, ніж у пацієнтів контрольної групи спостереження. У пацієнтів основної групи швидше зникали пігментні плями та рубцеві елементи, ознаки лущення шкіри. Гіперемія у пацієнтів основної групи спостереження була відсутньою уже після шести пробіотичних маскових процедур, тоді як у пацієнтів контрольної групи зберігалась до 14-го дня лікування. Слід зазначити, що пацієнти першої основної групи одержували виключно топічну терапію запропонованим способом, а пацієнти контрольної групи одержували системно антибіотики тетрациклінового ряду. При цьому динаміка позитивних змін стану уражених ділянок шкіри у основній групі за більшістю взятих до уваги показників була швидшою, у порівнянні з пацієнтами контрольної групи спостереження.

Дані, наведені в табл. 5.3, свідчать про те, що за динамікою змін стану шкіри в процесі лікування шляхом проведення пілінг процедур з використанням запропонованого нами антисептичного засобу цей метод не лише не поступається класичним схемам лікування ВХ, але й має певні переваги. Так, у пацієнтів другої основної групи швидше зменшувалась кількість та спостерігалось повне зникнення папульозних та пустульозних висипних елементів, зникала гіперемія і ознаки лущення шкіри, у порівнянні з пацієнтами другої контрольної групи. В цілому на 28-й день лікування за всіма врахованими в процесі огляду ознаками стан шкіри пацієнтів основної групи спостереження має кращі показники, ніж у контрольній групі пацієнтів.

Таблиця 5.2 - Характеристика стану шкіри пацієнтів, лікованих з використанням пробіотичних масок, в порівнянні з контрольною групою

Клінічна ознака	I контрольна група			I основна група				
	Початковий стан	7-й день	14-й день	28-й день	Початковий стан	7-й день	14-й день	28-й день
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Середня кількість комеданів (відкриті, закриті)	Більше 30	20	10	5	Більше 30	10	5	Поодинокі відкритих елементів
Середня кількість папуло-пустульозних елементів	20-15	25-30	15	Поодинокі пустули	25	15	5	Відсутні
Середня кількість вузлів ті кіст	1	1	Відсутні	Відсутні	1	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Наявність постакне (пігментні плями, рубці)	Більше 5	5	5	Рубцеві елементи зберігаються	Більше 5	3	Поодинокі рубцеві елементи	Поодинокі рубцеві елементи

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стан шкірних пор	Розширені ділянки Т-зони	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені	Розширені в ділянці Т-зони	Звужені	Звужені
Гіперемія уражених ділянок	Незначна гіперемія	Незначна гіперемія	Незначна гіперемія	Відсутня	Незначна гіперемія	Відсутня	Відсутня	Відсутня
Наявність луцення шкіри	В ділянці носогубного трикутника, брови	В ділянці носогубного трикутника	В ділянці носогубного трикутника	Майже відсутня	В ділянці носогубного трикутника, брови	Відсутня	Відсутня	Відсутня
Сальність шкіри	Надлишкова продукція шкірного сала	Надлишкова продукція шкірного сала	Сальність зменшується	Сальність зменшується	Надлишкова продукція шкірного сала	Сальність зменшується	Зберігається в Т-зоні	Незначна

Таблиця 5.3 - Характеристика стану шкіри пацієнтів, лікованих з використанням антисептичного пілінгу, в порівнянні з контрольною групою

Клінічна ознака	II контрольна група			II основна група				
	Початковий стан	7-й день	14-й день	28-й день	Початковий стан	7-й день	14-й день	28-й день
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Середня кількість комедонів (відкриті, закриті)	Більше 40	30	20	10	Більше 40	20	10	Поодинокі відкритих елементів
Середня кількість папуло-пустульозних елементів	25-30	35-40	20	Поодинокі пустули	30	15	5	Відсутні
Середня кількість вузлів ті кіст	2	4	2	Відсутні	2	1	Відсутні	Відсутні
Наявність постакне (пігментні плями, рубці)	Більше 5	5	5	Рубцові елементи зберігаються	Більше 5	5	2	Поодинокі рубцеві елементи

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стан шкірних пор	розширені	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені в ділянці Т-зони	Розширені	Розширені в ділянці Т-зони	Звужені	Звужені
Гіперемія уражених ділянок	Незначна гіперемія	Незначна гіперемія	Незначна гіперемія	Відсутня	Незначна гіперемія	Незначна гіперемія	Відсутня	Відсутня
Наявність лущення шкіри	В ділянці носогубного трикутника, брови	В ділянці носогубного трикутника	В ділянці носогубного трикутника	Майже відсутня	В ділянці носогубного трикутника, брови	В ділянці носогубного трикутника	Відсутня	Відсутня
Сальність шкіри	Надлишкова продукція шкірного сала	Надлишкова продукція шкірного сала	Сальність зменшується	Сальність зменшується	Надлишкова продукція шкірного сала	Сальність зменшується	Зберігається в Т-зоні	Незначна

Узагальнюючи дані, наведені у цьому розділі, можна зробити висновок, що дані клінічних спостережень лікування пацієнтів з ВХ розробленими методами топічного використання антагоністичної активності *L. acidophilus* та пілінгових процедур з використанням розчину на основі декамтоксину, саліцилової та азелаїнової кислот підтверджують високу лікувальну ефективність цих методів. За рівнем лікувальної ефективності ці методи мають переваги, у порівнянні з класичними схемами комбінованого системного та топічного лікування хворих на ВХ.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворюваність інфекційними і паразитарними ураженнями шкіри і підшкірної клітковини за останнє десятиріччя зросла на понад 15%. Серед таких захворювань чільне місце посідають піодермії. Схильність піодермій до хронічного та рецидивуючого перебігу з розвитком стійких рубцевих змін, що негативно впливають на психоемоційний стан людей, обумовлюють важливе медичне і соціальне значення піогенних уражень шкіри [2]. Етіологія піодермій достатньо детально вивчена і беззаперечною є роль у їх розвитку шкірної умовно-патогенної мікрофлори. Природні процеси швидкої мінливості мікроорганізмів потребують постійного оновлення знань щодо біологічних властивостей збудників піодермій.

В переліку захворювань, що ускладнюються гноячковими ураженнями шкіри, провідне місце посідає вугрова хвороба, якою страждає понад 60% осіб підліткового та юнацького віку. Вугрова хвороба (ВХ) відноситься до найбільш поширених дерматозів у світі і посідає перше місце в структурі косметичної патології та третє за частотою звернення хворих до дерматологів [17]. Основним етіологічним чинником ВХ вважають *Propionibacterium acnes*, які є постійними членами мікробіому шкіри, озброєні певними переліком факторів патогенності і тому можуть приймати участь у виникненні вогнищ запалення. Пошкодження шкіри, обумовлені *S. acnes*, створюють сприятливі умови для колонізації уражених локусів умовно-патогенними гноєутворюючими бактеріями та їх трансдермальному проникненню, особливо такими як *Staphylococcus spp.* [50, 135]. Дослідження біологічних властивостей мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та ВХ, та пошук нових можливостей боротьби з цими збудниками залишаються актуальною науково-практичною задачею.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів,

віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини та розробка засобів боротьби з ними» (Державний реєстраційний номер 0117U006903) кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Тему дисертаційної роботи «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та ускладнень вугрової хвороби» затверджено на засіданні Вченої ради медичних факультетів №1 та №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №1 від 12.10.2017 р.). Метою дисертаційної роботи було обрано підвищення ефективності терапії ВХ і піодермій, що її ускладнюють, шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значимих бактерій і мікробіологічне обґрунтування рекомендацій щодо корекції схем лікування.

Матеріал для бактеріологічних досліджень одержано від 84 пацієнтів з вугревою хворобою, що звернулись за медичною допомогою до Миколаївського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. Проведено вивчення щільності заселення коковою мікрофлорою та бактерицидної активності шкіри цих пацієнтів, у порівнянні з здоровими людьми. В процесі виконання роботи із вмісту висипних елементів обстежених хворих на ВХ виділено і досліджено 57 штамів грампозитивних кокових бактерій та 25 штамів мікроорганізмів роду *Cutibacterium*. Визначено основні біологічні характеристики та рівень стійкості виділених штамів до антибіотиків та антисептиків, що можуть використовуватись у схемах лікування хворих на ВХ. Досліджено ефективність антагоністичного впливу пробіотичного штаму *Lactobacillus acidophilus* на досліджені штами кутібактерій і стафілококів.

На підставі результатів вивчення чутливості виділених штамів до протимікробних препаратів було розроблено рецептуру антисептичного засобу з пілінговими властивостями для топічного лікування хворих на ВХ. *In vitro* досліджено фармацевтичну сумісність складових запропонованого засобу, його протимікробну активність. Результатами клінічних спостережень

підтверджено ефективність застосування у комплексних схемах лікування хворих на ВХ, ускладнену піодерміями, масок з пробіотиками та запропонованого антисептичного пілінгового засобу.

Результати вивчення мікробіологічних характеристик стану шкіри хворих на ВХ показало, що розвиток захворювання супроводжується мобілізацією резервів місцевих захисних механізмів, яка виявляється зростанням БАШ і зменшенням кількості глибокої кокової мікрофлори на одиницю площі шкіри, вільної від висипних елементів. Так середня кількість кокових мікроорганізмів на шкірі здорових осіб становила $128,1 \pm 17,6$ колонієутворюючих одиниць на см^2 шкіри (КУО/ см^2). У осіб з ВХ цей показник був статистично достовірно нижчим і становив $94,5 \pm 12,4$ КУО/ см^2 . Водночас, показник БАШ здорових осіб становив 34,1 %, тоді як у осіб з ознаками ВХ був вищим і дорівнював 46,4 %. Вочевидь, що постійно наявна місцева запальна реакція у осіб з ВХ посилює бактерицидну активність шкіри і створює умови для зменшення кількості мікроорганізмів на її поверхні.

В процесі бактеріологічного дослідження вмісту пустул хворих на ВХ бактеріальну мікрофлору було виділено у 84,5 % обстежених пацієнтів. При цьому у 80,3 % тих у кого висіви були позитивними, виділено грампозитивні кокові мікроорганізми. У 35,2 % виділено культури грампозитивних паличок, віднесених за сукупністю морфологічних, культуральних та ферментативних ознак до виду *Cutibacterium acnes*. З їх числа у 19,7 % випадків кутібактерії висівались у монокультурі, а в решті випадків – у асоціації з коковою мікрофлорою.

Кокова мікрофлора у більшості випадків (82,5 %) була представлена *S. epidermidis*. У решті випадків – *S. aureus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *Kocuria varians*.

Результати дослідження чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків показали, що саме до антибіотиків, які найчастіше використовуються з метою місцевого лікування акне, виділені штами стафілококів виявляли найвищий рівень стійкості. Так, до кліндаміцину

виявляли чутливість менше половини (47,3 %) виділених штамів, до левоміцетину – 34,5 %, а до еритроміцину, який є основною діючою речовиною популярного у дерматологів препарату зінеріт, були чутливими лише 16,4 % штамів стафілококів. *S. acnes* в цілому характеризувались вищим рівнем чутливості до антибіотиків, у порівнянні з стафілококами. Високий рівень чутливості виділені штами *S. acnes* виявляли до доксицикліну і левоміцетину (92,0 %, 84,0 %). Відносно високою, у порівнянні з стафілококами, виявилась чутливість кутібактерій до еритроміцину та кліндаміцину (60,0 % та 52,0 % відповідно).

Проведені дослідження чутливості виділених штамів до хімічних сполук, які у практиці лікування акне використовуються у якості антисептиків, також показало низький рівень протимікробної ефективності останніх. Найвищою протимікробною активністю серед них володіє бензоїл пероксид. Середня МБЦК цього препарату для стафілококів дорівнювала $86,1 \pm 12,3$ мкг/мл. Водночас, виділені штами кутібактерій виявились значно менш чутливими до цього препарату (МБЦК= $402,2 \pm 44,3$ мкг/мл). До дії саліцилової кислоти стафілококи виявились нечутливими у максимальній дослідженій концентрації (1250 мкг/мл). Азелаїнова кислота чинила згубний вплив на стафілококи у більш ніж в три рази меншій, однак досить високій, концентрації ($397,8 \pm 24,9$ мкг/мл). Кутібактерії виявили однаковий рівень чутливості до обох кислот (МБЦК близька до 450 мкг/мл).

Привернули увагу протилежності в чутливості мікробних асоціантів до різних препаратів: якщо *S. acnes* виявляють високу чутливість до еритроміцину, кліндаміцину і низьку чутливість до бензоїл пероксиду, то стафілококи, навпаки, характеризуються стійкістю до означених антибіотиків і відносно високим рівнем чутливості до перекисної сполуки. В умовах реального існування мікробної асоціації у вогнищі ураження подібне явище може підвищувати здатність мікробних асоціацій до виживання і в процесі застосування протимікробної терапії зменшувати її ефективність [21].

У пошуку сполук, які здатні ефективно знищувати збудників ВХ, було визначено рівень чутливості виділених штамів бактерій до відомого антисептика з ряду четвертинних амонієвих сполук декаметоксину та малодослідженої природної сполуки бромтирозинового ряду аероплізін-1.

Протимікробні властивості аероплізину-1 в останній час активно досліджуються [136]. Нами встановлено, що середній показник МБцК аероплізину-1 для виділених з висипних елементів хворих на ВХ штамів стафілококів становить $21,7 \pm 3,1$ мкг/мл, для досліджених штамів кутібактерій є ще нижчим і дорівнює $10,8 \pm 1,5$ мкг/мл. Таким чином, протимікробна активність аероплізину-1 у відношенні збудників ВХ значно вища, ніж інших досліджених сполук, які традиційно використовуються у схемах лікування цього захворювання. Одержані результати дозволяють вважати, що після всебічного комплексного дослідження біологічної активності аероплізін-1 може поповнити арсенал засобів лікування хворих на ВХ.

Вітчизняний антисептик декаметоксин має досить широкий досвід використання у лікуванні інфекційних дерматологічних захворювань [137, 138]. Однак, дані щодо використання препарату у схемах лікування ускладнених піодерміями форм вугревої хвороби відсутні. Нами встановлено, що середня МБцК декаметоксину для досліджених штамів стафілококів дорівнює $2,5 \pm 0,4$ мкг/мл. Виділені штами кутібактерій виявили ще вищий рівень чутливості до цього антисептика (МБцК $1,2 \pm 0,3$ мкг/мл). Препарат у нашій країні рекомендовано до широкого медичного застосування у різних лікарських формах, що дозволило нам продовжити вивчення можливостей його використання у схемах лікування хворих на ВХ.

Низька успішність лікування ВХ відомими топічними лікарськими засобами може бути обумовлена двома причинами: перша – стійкість мікрофлори до основної діючої речовини, друга – низька її проникливість у сальну залозу та фолікулярний апарат за рахунок гіперсекреції шкірного сала та фолікулярного гіперкератозу. Першу причину нами запропоновано усунути шляхом використання у складі засобу топічного лікування антисептика

декаметоксину, до якого стійких варіантів збудників ВХ серед досліджених штамів не виявлено. Підвищити проникливість антисептика у сальні залози і фолікулярний препарат було вирішено шляхом введення до складу засобу карбонових кислот (азелаїнової та саліцилової), які давно використовуються у лікуванні ВХ і чинять потужний пілінговий ефект. В кінцевому результаті запропоновано для місцевого застосування лікарську композицію наступного складу: кислоти саліцилової – 10,0 г; кислоти азелаїнової – 5,0 г; декаметоксину – 0,05 г; спирту етилового 70 % – до 100,0 г.

Оскільки у науковій літературі даних щодо можливих взаємодій декаметоксину і карбонових кислот у розчинах нами не знайдено, у першу чергу було перевірено протимікробну активність декаметоксину в присутності суббактеріостатичних концентрацій азелаїнової і саліцилової кислот. Було доведено, що в присутності азелаїнової та саліцилової кислот рівень протимікробної активності декаметоксину у відношенні виділених штамів стафілококів і кутібактерій не змінюється. Результати дослідження впливу експериментальних зразків препарату повного запропонованого складу на клінічні штами збудників ВХ методом «колодязів» підтвердив високий рівень його протимікробної активності. Зони затримки росту стафілококів навколо лунок, заповнених зразком препарату, мали діаметр від 24 мм до 28 мм. Кутібактерії в цих умовах виявляли незначно вищий, у порівнянні з стафілококами, рівень чутливості до декаметоксину, утворюючи зони затримки росту від 28 мм до 32 мм у діаметрі.

З метою перевірки стабільності розробленої лікарської форми для місцевого лікування ВХ проведено дослідження кількісного вмісту окремих складових та протимікробної активності комплексного лікарського засобу в процесі дворічного зберігання. Результатами досліджень показано, що в процесі зберігання зовнішній вигляд розчину, його протимікробна активність, кількісний вміст окремих складових змін не зазнає. Тобто, розроблена лікарська форма в процесі дворічного зберігання в звичайних умовах не втрачає якості, що має велике значення на етапі розробки аналітично-

нормативної документації на препарат та освоєння промислового випуску лікарського препарату фармацевтичною промисловістю.

В умовах зростання стійкості патогенних мікроорганізмів до антибіотиків у якості альтернативи антибіотикотерапії успішно використовують представників нормофлори тіла людини з високою антагоністичною активністю (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*). Найширше такі препарати-пробіотики використовуються у випадках необхідності корекції дисбіозу кишечника. Їх внесення у біотоп кишечника не супроводжується стійкою колонізацією екологічної ніші. Однак, за рахунок тимчасового антагоністичного впливу досягається усунення небажаних домінуючих бактерій і створюються умови для відновлення нормального мікробіоценозу. При любых патологічних змінах шкіри, особливо таких, що виявляються запаленням, порушується баланс видового і кількісного складу мікробіоценозу, найчастіше, на користь найбільш життєздатних і агресивних видів. Вочевидь, його відновлення також можливе шляхом використання явища мікробного антагонізму. Тому в останні роки ведеться активний пошук можливостей використання цього феномену і у лікуванні ВХ [139-142].

Нами проведено визначення ступеню антигоністичного впливу штаму *L. acidophilus*, що входить до складу пробіотичного засобу лінекс форте (Sandos, Словенія) на 10 штамів кутібактерій і 10 штамів стафілококів, виділених із вмісту висипних елементів хворих на ВХ. Результатами експериментів показано високий рівень чутливості бактерій, що мають етіологічне значення у розвитку акне, до антигоністичного впливу пробіотичного штаму лактобацил. На двошарових чашках, засіяних лактобацилами, кількість КУО стафілококів виявилась приблизно у 1 тис. разів меншою, ніж на контрольних. Популяція *S. acnes* зменшилась в присутності у середовищі лактобацил у 1 млн. разів. Одержані результати свідчать про потенційну лікувальну ефективність пробіотиків на основі лактобацил у випадку їх топічного застосування у хворих на ВХ.

Результати проведених мікробіологічних досліджень стали обґрунтуванням рекомендацій по підвищенню ефективності лікування хворих на ВХ. Було запропоновано лікування пацієнтів з II і III ступенем важкості перебігу папульозно-пустульозної форми ВХ шляхом виключно топічного щоденного застосування протягом 10 днів косметологічних масок з живою культурою *L. acidophilus*. Для постановки масок використовували добову культуру лактобацил у MRS-бульйоні, якою у кількості 10 мл змочували стандартну косметичну флазелінову маску. Маску накладали на попередньо очищену шкіру на 10 хв.

Результати клінічних спостережень 19 пацієнтів, яких лікували таким способом, підтвердили ефективність запропонованого методу. Уже на сьомий день від початку лікування у пацієнтів, лікованих за запропонованою методикою, кількість папуло-пустульозних висипних елементів у двічі менша, ніж у пацієнтів контрольної групи спостереження. У пацієнтів основної групи швидше зникали пігментні плями та рубцеві елементи, ознаки лущення шкіри. Гіперемія у пацієнтів основної групи спостереження була відсутньою уже після шести пробіотичних маскових процедур, тоді як у пацієнтів контрольної групи зберігалась до 14-го дня лікування.

Для пацієнтів II, III і IV ступенем важкості перебігу захворювання було запропоновано топічне лікування шляхом проведення пілінгових процедур з використанням розробленого комплексного антисептичного засобу на основі декаметоксину, азелаїнової та саліцилової кислот. Для цього на попередньо очищену і знежирену шкіру пензликом чи ватним тампоном наносили описаний розчин на 0,5 – 1,5 хвилини. По збігу експозиції впливу розчин змивали холодною водою, гіперемію знімали альгінатною маскою. Процедуру пацієнтам з II і III ступенем важкості перебігу повторювали чотирьохкратно з інтервалом у 14 днів, пацієнтам з IV ступенем важкості – 8 разів. Додаткових процедур і медикаментозних засобів не використовували. Клінічні спостереження проведено у групі з 23 осіб.

За динамікою змін стану шкіри в процесі лікування шляхом проведення таких пілінг процедур метод не лише не поступався класичним схемам лікування ВХ, але й мав певні переваги. Так, у пацієнтів цієї групи спостереження швидше зменшувалась кількість та спостерігалось повне зникнення папульозних та пустульозних висипних елементів, зникала гіперемія і ознаки лущення шкіри, у порівнянні з пацієнтами контрольної групи спостережених. В цілому на 28-й день лікування за всіма врахованими в процесі огляду ознаками стан шкіри пацієнтів основної групи спостереження мав кращі показники, ніж у контрольній групі пацієнтів.

Слід підкреслити, що в групах пацієнтів, лікованих розробленими нами методами, на відміну від пацієнтів контрольних груп спостереження, не використовувалось системної антибіотикотерапії. Це дозволило уникнути зайвих навантажень на організм хворих та ризиків побічної дії, а також покращити показники економічної ефективності лікування.

Таким чином, результати проведених досліджень біологічних властивостей мікроорганізмів, що приймають участь у розвитку ВХ та її гноячкових ускладнень, їх чутливості до низки хімічних сполук з протимікробними властивостями дозволяють надати рекомендації по застосуванню нових методів лікування хворих на ускладнені піодерміями форми ВХ і досягти поставленої мети – підвищення ефективності лікування цієї категорії пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і експериментальне обґрунтування вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної мікробіології підвищення ефективності терапії піодермій та вугрової хвороби, ускладненої вторинною інфекцією, шляхом дослідження біологічних властивостей етіологічно значущих мікроорганізмів та пошуку ефективних засобів впливу на них.

1. Етіологічна роль *C. acnes* та *Staphylococcus spp.* у розвитку вугрової хвороби підтверджується тим, що представники цих видів мікроорганізмів виділяються у 84,5 % бактеріологічно обстежених пацієнтів. При цьому у 80,3 % тих у кого висіви були позитивними, виділені грампозитивні кокові мікроорганізми; у 35,2 % виділені культури *C. acnes*. Лише у 19,7 % випадків кутібактерії висівались у монокультурі, а в решті випадків – у асоціації з коковою мікрофлорою.

2. Виділені штами стафілококів характеризуються високим рівнем резистентності до антибіотиків, які в сучасній дерматологічній практиці використовуються у терапії вугрової хвороби. До кліндаміцину виявляли чутливість 47,3 % штамів, до левоміцетину – 34,5 %, а до еритроміцину були чутливими лише 16,4 % штамів стафілококів. *C. acnes* в цілому характеризувались вищим рівнем чутливості до антибіотиків, у порівнянні з стафілококами. Високий рівень чутливості виділені штами *C. acnes* виявляли до доксицикліну і левоміцетину (92,0 %, 84,0 %). Вищою, у порівнянні з стафілококами, виявилась чутливість кутібактерій до еритроміцину та кліндаміцину (60,0 % та 52,0 % відповідно).

3. Азелаїнова і саліцилова кислоти, які широко використовуються у топічній терапії вугрової хвороби, володіють низьким рівнем активності щодо її збудників. З числа інших антисептиків мають перспективу поповнити перелік засобів лікування пацієнтів з вугровою хворобою похідне бромтирозину

аероплізін-1 та четвертинна амонієва сполука декаметоксин. Середні МБцК аероплізину-1 для *C. acnes* та *Staphylococcus spp.* становлять $10,8 \pm 1,5$ мкг/мл та $21,7 \pm 3,1$ мкг/мл відповідно; декаметоксину – $1,2 \pm 0,3$ мкг/мл та $2,5 \pm 0,4$ мкг/мл відповідно.

4. Розвиток вугрової хвороби у людей супроводжується мобілізацією резервів місцевих захисних механізмів, яка виявляється зростанням бактерицидної активності шкіри і зменшенням кількості глибокої кокової мікрофлори на одиницю площі шкіри. Середня кількість кокових мікроорганізмів на шкірі здорових осіб становила $128,1 \pm 17,6$ КУО/см². У осіб з вугревою хворобою – $94,5 \pm 12,4$ КУО/см². Показник бактерицидної активності шкіри здорових осіб становив 34,1 %, тоді як у осіб з ознаками вугрової хвороби був вищим і дорівнював 46,4 %.

5. Лікарська композиція, яка вміщує кислоти саліцилової – 10,0 г; кислоти азелаїнової – 5,0 г; декаметоксину – 0,05 г; спирту етилового 70 % – до 100,0 г, виявляє високу протимікробну активність, є стабільною в процесі зберігання. Топічне застосування цієї композиції у хворих на вугрову хворобу забезпечує пілінговий і антисептичний ефект, очищення уражених ділянок шкіри від висипних елементів на 28 добу лікування, досягнення стійкої ремісії у перебігу вугрової хвороби.

6. Пробіотичний штам *L. acidophilus*, що входить до складу пробіотичного засобу лінекс форте (Sandos, Словенія), виявляє високий рівень антагоністичної активності у відношенні збудників вугрової хвороби. При сумісному культивуванні лактобацил з клінічними штамми стафілококів кількість останніх зменшується у 10^3 разів, кількість кутібактері – у 10^6 разів. Використання добової культури *L. acidophilus* у вигляді косметичних масок у хворих на вугрову хворобу дозволяє досягти очищення уражених ділянок шкіри від висипних елементів після 6-ти процедур.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується лікування пацієнтів з II і III ступенем важкості перебігу папульозно-пустульозної форми ВХ шляхом виключно топічного щоденного застосування протягом 10 днів косметологічних масок з живою культурою *L. acidophilus*. Для постановки масок використовувати добову культуру лактобацил у MRS-бульйоні, якою у кількості 10 мл змочувати стандартну косметичну флазелінову маску. Маску накладати на попередньо очищену шкіру на 10 хв. Після висихання і зняття маски додаткової обробки шкіри не потребується. По завершенні курсу лікування масками з пробіотичною культурою призначити обробку уражених ділянок шкіри 1 раз на день протягом 1 – 3 місяців препаратами азелаїнової кислоти (акнестоп).

2. Для пацієнтів II, III і IV ступенем важкості перебігу захворювання рекомендується топічне лікування шляхом проведення пілінгових процедур з використанням комплексного антисептичного засобу наступного складу: кислоти саліцилової – 10,0 г; кислоти азелаїнової – 5,0 г; декаметоксину – 0,05 г; спирту етилового 70 % – до 100,0 г. На попередньо очищену і знежирену шкіру пензликом чи ватним тампоном нанести описаний розчин на 0,5 – 1,5 хвилини. По збігу експозиції впливу розчин змити холодною водою, гіперемію зняти альгінатною маскою. Процедуру пацієнтам з II і III ступенем важкості перебігу повторити чотирьохкратно з інтервалом у 14 днів, пацієнтам з IV ступенем важкості – 8 разів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Концепція загальнодержавної цільової політики розвитку системи спеціалізованої медичної допомоги на захворювання шкіри та інфекції, що передаються статевим шляхом на період до 2020. (2016). *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 1 (60), 7-13.
2. Дашко, М. О., & Денисенко, О. І. (2014). Стан та динаміка захворюваності на піодермії у жителів Львівської області *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 1 (79), 7-10.
3. Самцов, А. В., Стаценко, А. В., & Хайрутдинов, В. Р. (2014). Клиническая эффективность крема-геля Циновит в терапии больных акне. *Дерматовенерология и дерматокосметология*, 3-4, 10-14.
4. Борелли, К., & Кортинг Г. К. (2013). Методы физиотерапии угревой болезни. *Дерматолог*, 4, 39-45.
5. Потекаев, Н. Н., Горячкина, М. В., Савенков, В. В. & Белоусова, Т. А. (2009). Психосоматические аспекты угревой болезни у женщин. *Дерматология, приложение consilium medicum*, 3, 7-11.
6. Калюжна, Л. Д. (2017). Переваги зовнішньої терапії оніхомікозів *Дерматологія та венерологія*, 1, 78-80.
7. Шупенько, О. М., & Степаненко, В. І. (2009). Вугрова хвороба в чоловіків: сучасний стан проблеми та актуальність визначення комплексу додаткових чинників і механізмів, що мають значення у патогенезі дерматозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 4 (35), 46-61.
8. Alan M. O'Neill & Richard L. Gallo Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris (2018). *Microbiome*. 6 (177), <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>.
9. Тихонов, О. І., Ярних, Т. Г., Бобро, С. Г., & Шпичак, О. С. (2019). Дослідження показників якості та вивчення стабільності гелю

«Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби. *Фармацевтичний журнал*, 1, 64-75.

10. Калюжна, Л. Д., & Петренко, А. В. (2014). Досвід використання антибактеріальної топічної терапії акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 4, 62-65.

11. Eftychia, P. & Clio, D. (2018). Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. [https://doi.org/10.12688 / f1000research.15659.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1).

12. Brigitte, D., Marie, A. D., Amir, K & Stephane C. (2020). The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*, 21 (1), 18-24. <https://doi.org/10.1007 / s40257-020-00531-1>.

13. Setsuko, N., Ichitiro, K., Naoki, K. & Kunitomo W. (2000). The Bacteriology of Acne Vulgaris and Antimicrobial Susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* Isolated from Acne Lesions. *The Journal of Dermatology*, 27 (5), 318-323. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2000.tb02174.x>.

14. Voxberger, M., Cenizo, V., Cassir, N., & Bernard, L. S. (2021). Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 9 (1): 125-128. <https://doi.org/10.1186 / s40168-021-01062-5>].

15. Маркович, І. Г. (2015). Динаміка захворюваності та поширеності інфекційних хвороб в Україні. *Інфекційні хвороби*, 2, 10 – 17.

16. Кутасевич, Я. Ф., Джораєва, С. К., Олійник, О. І., & Біляєв, Г. М. (2019). Зовнішня антибактеріальна терапія: сучасні можливості лікування. *Дерматологія та венерологія*, 3 (85), 24-30.

17. Моїсеєнко, Т. М. (2017). Перспективи розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування вугрової хвороби. *Експериментальна і клінічна медицина*, 3 (76), 9-14.

18. Калюжна, Л. Д., & Петренко, А. В. Тяжкі форми акне: можливості лікування (2014). *Український медичний часопис*, 6, 67-69.

19. Кутасевич, Я. Ф., & Бронова, И. М. (2015). Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 2 (57), 74-79.
20. Резніченко, Н. Ю. (2010). Вугрова хвороба: сучасні можливості лікування. *Дерматология. Косметология. Сексопатология*, 3-4, 171 – 177.
21. Naoxiang, X., Huiying, L. (2019). Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20 (3), 335-344. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3>.
22. Носачева, О. А., Каркашадзе, Л. С. & Намазова-Баранова, Г. А. (2012). Психоемоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью. *Педиатрическая фармакология*, 9 (4), 42-47.
23. Байбарак, М. В., Ястремська, С. О., & Рега, Н. І. (2020). Оцінка якості життя пацієнтів з підлітковим акне. *Медсестринство*, 2, 14-17.
24. Наумова, Л. О., & Сулік, Я. О. (2016). Диференційована терапія вугрової хвороби у жінок молодого і зрілого віку з урахуванням гормональних порушень. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 60, 17-24.
25. Кауке, Ю. І. (2017). Топічне лікування хворих на вульгарні акне. *Дерматология. Косметология. Сексопатология*, 1-4, 201-208.
26. Макаруч, І. М. (2017). *Конституціональні особливості юнаків і дівчат Поділля хворих на вугрову хворобу*. (Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, Вінницький Національний медичний університет імені М. І. Пирогова).
27. Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. J. (2018). Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23 (2), 5-14. <https://doi.org/0.1111/jdv.15043>.

28. O'Neill, A. M., Gallo, R. L. (2018). Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2, 6(1), 177-185. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>.
29. Скрипкина, Ю. К., Бутова, Ю. С., Иванова, О. Л. (Ред.). (2011). *Дерматовенерология: нац. Руководство*. Москва.
30. Torianyk, I., Moiseienko, T., & Kazmirchuk, V. Хіміко-фізичні аспекти препарату хмелю та його дія у ліках від акне. https://doi.org/10.30525/978-9934-571-78-7_48.
31. Зубулис, К. К. (2013). Обыкновенные угри. Роль гормонов. *Дерматолог*, 4, 13-19.
32. Мельник, Б. (2013). Обыкновенные угри. Роль диеты. *Дерматолог*, 4, 20-31.
33. Петренко, А. В. (2017). Зіставлення генетичної складової в родинях хворих на акне. *Дерматологія та венерологія*. 1 (75), 20-23.
34. Дворникова, А. С., & Круглова, Л. С. (2007). Инновационные медицинские технологии в лечении и реабилитации пациентов с угревой болезнью: новые возможности в терапии угревой болезни. *Клиническая дерматология и венерология*, 6, 19-23.
35. Сідорова, І. В., Тутченко, Т. М., & Бурка, О. А. (2020). Андроген-опосередковані й андрогенонезалежні причини алопеції та акне у жінок. *Репродуктивна ендокринологія*. 2 (52), 39 – 48.
36. Якубі Ранда (2017). *Оптимізація терапії хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією*. (Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, Запорізький державний медичний університет).
37. Кортинг, Г. К., Борелли, К., & Шелльман, К. (2013). Обыкновенные угри. *Дерматолог*, 4, 32-38.
38. Holger, B., Llanos, S., Harald, P., Gollnick, M., & Rolf, L. (2021). Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and -Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. *Frontiers in Microbiology*, 12, 6-22. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.673845>.

39. Плевинг, Г. (2013). Как возникает угревая болезнь? *Дерматолог*, 4, 6-12.
40. Айзятулов, Р. Ф., Полях, Я. А., Юхименко, В. В., Ермилова, Н. В., & Якубенко, Е. Д. (2014). Состояние перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации у больных папулопустулезной стадией розовых угрей и комплексная корригирующая терапия. *Журнал Дерматології та Косметології ім. М. О. Торсуєва*, 1-2 (32), 25-28.
41. Богаров, В. А., Гладун, В. Є., & Богарова, В. В. (2014) Роль мікробних асоціацій в розвитку інфекцій з ушкодженням шкіри. *Здобутки клінічної і експеримент медицини*, 1, 22-25.
42. Кутасевич, Я. Ф., Маштакова, И. А., Багмет, А.Н., & Шаповалова О. В. (2003). Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 1, 43-47.
43. Skowron, K., Bauza-Kaszewska, J., Kraszewska, Z., Wiktorczyk-Kapischke, N., Grudlewska-Buda, K., Kwiecińska-Piróg, J., Wałęcka-Zacharska, E., Radtke, L., & Gospodarek-Komkowska, E. (2021). Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms*, 9 (3), 543-556. <https://doi.org/10.3390/microorganisms903054>.
44. Шупенько, О. М. (2009). Сучасні погляди на проблему вугрової хвороби та перспективні шляхи подальшого дослідження патогенезу цього дерматозу. *Дерматовенерология. Косметология. Секспатология*, 1-2 (12), 121-134.
45. Plewig, G. (2001). Novel acnes cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 15 (2), 101-103.
46. Baker, B. S. (2016). The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical Experimental Immunology*, 55 (2), 31-36.
47. Omer, H., McDowell, A., Alexeyev, O. A. (2017). Understanding the role of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris: The critical importance of

skin sampling methodologies. *Clinical Dermatology*. 35 (2), 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.003>.

48. Achermann, Y., Goldstein, E. J. C., Coenye, T., and Shirtliff, M. E. (2014). *Propionibacterium acnes*: from Commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 419–440. <https://doi.org/10.1128/CMR.00092-13>.

49. Agak, G. W., Kao, S., Ouyang, K., Qin, M., Moon, D., Butt, A., et al. (2018). Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by *Propionibacterium acnes* strains associated with healthy and acne skin. *J. Investig. Dermatol.* 138, 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.

50. Constance, M., Philippe, A. G., & Nicolas, D. (2021). *Cutibacterium acnes* as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms*, 9 (2), 303-312. [https://doi:10.3390/microorganisms9020303](https://doi.org/10.3390/microorganisms9020303).

51. Свирид-Дзядикевич, О. С. (2016). Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення перспективних напрямів підвищення ефективності терапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 4 (63), 41-49.

52. Шахлевич, А. Г., Шабан, Ж. Г. (2020). Микробиоценоз кожи лица пациентов с акне и его связь с тяжестью течения заболевания. *Інновації в медицині і фармації*, <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/30204>.

53. Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu B.-H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., Elashoff, D., & Kim, J. (2013). *Propionibacterium acnes* Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. *J. Investig. Dermatol.*, 133, 2152–2160. <http://doi:10.1038/jid.2013.21>.

54. Fournière, M., Latire, T., Souak, D., Feuilloley, M. G., Bedoux, G. (2020). *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*, 8 (1752), 1-31. <https://doi.org/10.3390/8111752>.

55. Полюдова, Т. В., Ерошенко, Д. В., & Коробов В. П. (2018). Биопленки антибиотикорезистентных *Propionobacterium acnes* и их чувствительность к антибактериальным пептидам стафилококков. *Антибиотики и химиотерапия*, 63 (5-6), 3-9.
56. Claudel, J. P., Auffret, N., Leccia, M. T., Poli, F., Corvec, S., & Dréno B. (2019). *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*, 235 (4), 287-294. <https://doi.org/10.1159/000499858>.
57. Nishijima, S., Kurokawa, I., Katoh, N., Watanabe, K. (2000). The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions. *Dermatology*, 27 (5), 318-323. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2000.tb02174.x>.
58. Назарчук, О. А., Палій, Д. В., & Назарчук, Г. Г. (2012). Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів. *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 133 – 139.
59. Юрчишин, О. І. (2016). Вивчення протимікробної дії антисептиків відносно стафілококів–збудників піодермій з різними механізмами MLS-резистентності. *Буковинський медичний вісник*, 20 (3), 197-201.
60. Степаненко, В. І., Іванов, С. В., & Свирид-Дзяди́кевич, О. С. (2018). Сучасні підходи до застосування системного ізотретиноїну для лікування вугрової хвороби. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 (70), 71-80.
61. Проценко, Т. В. (2010). Местная терапия acne vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств (обзор литературы). *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 1 (36), 55-63.
62. Бочарова, В. В. (2018). Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*, 1 (31), 22-28.

63. Миченко, А. В., Львов, А. Н. Современные возможности терапии угревой болезни. (2009). *Дерматология, приложение consilium medicum*, 3, 11-15.
64. Коган, Б. Г., & Верба, Е. А. (2012). Новые подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 (46), 72-76.
65. Лукьянов, А. М. (2015). Угревая болезнь: выбор рациональной терапии. *«Дерматология Косметология»*, 3 (03), 55-75.
66. *Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах.* (2017). Київ.
67. Монахов, С. А. (2016). Розчин клиндамицина (1%) в терапии акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 (62), 62-66.
68. Андрашко, Ю.В., & Галагурич, О. М. (2015). Сочетание эстетической коррекции с приемом «Акнетина» у больных акне средней тяжести течения. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 4 (59), 38-45.
69. Проценко, Т. В., & Проценко, О. А. (2015). Особенности применения системных изотретиноинов при лечении тяжелых форм акне в весенне-летнее время. *Дерматолог*, 7 (2), 1-3.
70. Кацамба, А. Д., Лотти, Т. М. (Ред.). (2008). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ.* Москва.
71. Кохан, М. М., Кеникфест, В., & Полищук, А. И. (2016). Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2, 81-86.
72. Гаврилюк, О. В., Каховський, В. Ф. & Шавлак, В. В. (2012). Адапален: від застосування в сучасних умовах до використання в перспективі. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 1-4, 186-192.

73. Туати, Х., Тищенко, А. Л., & Горский, В. С. (2018). Фармакотерапия акне: обзор современных средств терапии. *Клиническая дерматология и венерология*, 2, 1-16.
74. Фещенко, Ю. І., Гуменюк, М. І., & Денисов, О. С. (2010). Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1-2, 4-10.
<http://www.uf.ua/ua/terapevt/antibiotykorezystentnist-mikroorganizmiv-stan-problemy-ta-shlyahy-vyrishennya/>
75. Ross, J. I., Snelling, A. M., & Carneigie E. (2003). Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br. J. Dermatology*, 148, 467-478.
76. Судаков, Д. В., Черных, А. В., Закурдаев, Е. И., & Тихонов, А. Н. (2017). *Проблема антибиотикорезистентности в микрохирургии*.
77. Козько В. М. (Ред.). (2016). *Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення*, Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків. 23 листопада 2016 року, м. Харків. С. 3 - 4, 48 – 50, 55 – 56, 95 – 97, 99 – 101, 115 – 117, 160 – 162.
78. Байва, П. П., Макарова, О. Є., Баранова, І. І., & Мартинюк, Т. В. (2017). Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 4 (52), 36-41.
79. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO. 28p. URL: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
80. Van Soest, R. M., Boury-Esnault, N., Hooper, J., Rützler, K., De Voogd, N. J., & Alvarez de Glasby, B. (2017). World Porifera Database. <http://www.marinespecies.org/porifera>.

81. Green, G. (1977). Ecology of toxicity in marine sponges. *Marine Biology*, 40, 207-215.
82. Laport, M. S.; Santos, O. C., & Muricy, G. (2009). Marine sponges: Potential sources of new antimicrobial drugs. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10, 86-105.
83. Fattorusso, E., Minale, L. S. G. (1972). Aeroplysinin-1, an antibacterial bromo-compound from the sponge *Verongia aerophoba*. *Journal of Chemical Society*, 1, 16–18.
84. Bechmann, N., Ehrlich, H., Eisenhofer, G., Ehrlich, A., Meschke, S., Ziegler, C., & Bornstein, S. (2018). Anti-Tumorigenic and Anti-Metastatic Activity of the Sponge-Derived Marine Drugs Aeroplysinin-1 and Isofistularin-3 against Pheochromocytoma In Vitro. *Marine Drugs*, 16, 172-185.
85. Binnewerg, B., Schubert, M., Voronkina, A., Muzychka, L., & Wysokowski, M. (2019). Marine biomaterials: Biomimetic and pharmacological potential of cultivated *Aplysina aerophoba* marine demosponge. *Materials Science and Engineering*, 109, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110566>.
86. Kovalchuk, V., Voronkina, A., Binnewerg, B., Schubert, M., & Muzychka, L. (2019). Naturally drug-loaded chitin: Isolation and applications. *Marine drugs*, 17 (10), 574-585.
87. Монахов, С. А. (2016). Раствор клиндамицина (1%) в терапии акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 (62), 73-76.
88. Матушевская, Е. В., & Свирщевская, Е. В. (2014). Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога. *Клиническая дерматология и венерология*, 5, 11-17.
89. Проценко, Т. В. (2010). Местная терапия акне vulgaris с применением фиксированных комбинаций лекарственных средств

(обзор литературы). *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 1(36), 55-63.

90. Кауке, Ю. І., Резніченко, Н. Ю., Дюдюк, А. Д., Веретельник, О. В., & Поліон, Н. М. (2017). Топічне лікування хворих на вульгарні акне. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*, 1, 1-4.

91. Юцковская, Я. А., Маркелова, Е. В., Таран, М. Г., Ковальчук, Е. В., & Рахманова, С. Н. (2011). Азелаиновая кислота в наружном лечении угревой болезни легкой и средней степеней тяжести. *Клиническая дерматология и венерология*, 5, 60-69.

92. Аверина, В. И., & Саламова, И. В. (2014). Современный подход к терапии возрастного акне у женщин. *Медицинский совет*, 7, 62-68.

93. Катханова, О. А., & Катханов, А. М. (2014). Акне с позиции дерматолога и косметолога. *Вестник дерматологии и венерологии*, 4, 75-82.

94. <https://compendium.com.ua/info/8849/salitsilovaja-kislota/>

95. Панчук, С. І, Гуменюк, М. І, & Ковальчук, В. П. (2014). Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми. *Медицина транспорту України*, 1, 37-42.

96. Игнатьева, В. И, Гуменюк, Г. Л, & Капитан, Г. Б. (2010). Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гнойного гайморитомидита. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1-2, 54-56.

97. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Фаустова М. О., Палій В. Г., & Яцула О. В. (2016). Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота. *Вісник проблем біології і медицини*, 2, 3 (130), 220-225.

98. Кондратюк, В. М. (2020). *Мікробіологічне обґрунтування нової концепції протимікробної терапії інфекційно-запальних ускладнень бойових поранень у збройному конфлікті сучасності*. Doctoral

dissertation, автореф. дис... на здобуття. ступеня д-ра мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія». Харків.

99. Палій, В. Г., Назарчук, О. А., Палій, Д. В., & Яковець, К. І. (2017). Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин®. *Буковинський медичний вісник*, 21 (1), 100-105.

100. Береза, Б. М., Гончар, О. О., Зарицький, О. М. (2016). До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків декаметоксину, декасану, мірамістину. *Вісник морфології*, 22 (2), 36–39.

101. Paliy, N. K., Nazarchuk, O. A., Honchar, O. O., Kovalenko, I. V., & Yatsula, O. V. (2016). The research of physical and chemical, antimicrobial qualities of “Decamethoxin®” remedy. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 36-44.

102. Палій, В. Г., Назарчук, О. А., Палій, Д. В., Яковець, К. І. (2017). Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин®. *Буковинський медичний вісник*, 21, 1 (81), 100–105.

103. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., & Коваленко, І. М. (2017). Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Журнал «Медицина неотложных состояний»*, 8 (87), 39–42.

104. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., & Палій, Д. В. (2010). Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій *Буковинський медичний вісник*, 14, 4 (56), 125-128.

105. Палій, Г. К., Павлюк, С. В., Палій, Д. В., Назарчук, О. А., Агафонов, К. В. & А.О. Дудар. (2018). Обґрунтування застосування антисептичних препаратів у системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури) *Буковинський медичний вісник*, 22, 4 (88), 138-146.

106. Palii, N. K., Dudar, A. O., Pavliuk, S. V., Nazarchuk, O. A., Palii, D. V., & Kulyk, A. V. (2019). The research of antibacterial properties of

decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(10), 94-102.

107. Інструкція до застосування декасану
<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8844>

108. Поляченко, Ю. В. (1995). *Экспериментально-клиническое обоснование целесообразности применения декаметоксина в комплексном лечении больных посттравматическим остеомиелитом* : Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.20. «Травматология и ортопедия». Киев.

109. Супрун, Э. В., & Пиминов, А. Ф. (2013). Актуальные вопросы наружного лечения угревой болезни. *Новини фармацевтики та фармації*, 39 (910), 35-41.

110. Miquel, R., Astrid, H. R., Maria, J. F., Amine, Z., Marc, G., Bernhard, P., & Francois, B. (2021) From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium acnes to Skin Homeostasis. *Microorganisms*, 9 (3), 628-635. <https://doi.org/10.3390 / microorganisms9030628>.

111. Yanhan, W., Sherwin, K., Muya, S., Jinghua, Y., Stephen, H., Ashley, D., Aimee, T., & Chun-Ming, H. (2014). Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Microbiol Biotechnol*, 98 (1), 411-424. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5394-8>.

112. Yanhan, W., Ming-Shan, K., Jinghua, Y., Stephen, H., Shinta, M., Richard, L., & Chun-Ming, H. (2016). Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of Staphylococcus epidermidis Fermentation against Propionibacterium acnes. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 (11), 1870-1883. <https://doi.org/10.3390 / ijms17111870>.

113. Albert-Jackson, Y., Shinta, M., John-Jackson, Y., Sunita, K., Chee-Ho Chew, Chien-Chung, C., & Chun-Ming, H. (2018). Microtube Array Membrane (MTAM) Encapsulated Live Fermenting *Staphylococcus epidermidis* as a Skin Probiotic Patch against *Cutibacterium acnes*. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (1), 14-28. <https://doi.org/10.3390/ijms20010014>.

114. Recommendations for the Preparation, Characterization and Establishment of International and other Biological Reference Standards : Technical Report Series, <https://www.who.int/publications/m/item/annex2-trs932>.

115. Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів (2015). *Державна фармакопея України : в 3 т. 2-е вид.* (Т.1). Харків.

116. Potemska, O. I. (2000) Antagonistic activity as a criterion for the selection of bifidobacteria and lactic cultures. *Food and processing industry*, 1, 17-19.

117. Mony, C., Vandenkoornhuuse, P., Bohannan, B. J. M., Peay, K. & Leibold, M. A. (2020). A Landscape of Opportunities for Microbial Ecology Research. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1-16, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.561427>.

118. Книш, О. В. (2021). *Теоретичне та експериментальне обґрунтування нового напрямку створення метаболітів на основі дериватів *Bifidobacterium bifidum* та *Lactobacillus reuteri**. Doctoral dissertation, автореф. дис... на здобуття. ступеня д-ра мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія». Харків.

119. Гужвинська, С. О., & Палій, А. П. (2018). Визначення антагоністичних та адгезивних властивостей лактобактерій та біфідобактерій. *Мікробіологічний журнал*, 80, 1, 36-44.

120. Ковальчук, В. П., Кіщук, В. В., Вовк, І. М., Існюк, А. С., & Сідько І. Ю. (2018). Оцінка антагоністичної активності пробіотиків. «Сучасні

проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука, 29 січня 2018 р., 70, Чернівці.

121. Ісаєнко, О. Ю., Книш, О. В., Бабич, Є. М., Ківва, Ф. В., Балак, О. К., & Набойченко, О. А. (2017). Вплив продуктів метаболізму *Lactobacillus rhamnosus* GG на тест-культури стафілококів та коринебактерій. *Вісник проблем біології і медицини*, 2, 246-251.

122. Процепко, Т. В., & Процепко, О. А. (2015). Инновационные аспекты в патогенезе и терапии акне. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 1, 29-32.

123. Лаврик, Г. С. (2020). *Характеристика біологічних властивостей лактобацил за взаємодії з автохтонною і патогенною мікробіотою in vivo та in vitro*. Dissertation for the degree of Candidate of Medicine, автореф. дис... на здобуття ступеня канд.біол.наук. Львів.

124. Байва, П. П., Макарова, О. Є., Баранова, І. І., & Мартинюк, Т. В. (2017). Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 4 (52), 36-41.

125. Бактеріологічний контроль поживних середовищ : Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670 (2000). К.:

126. Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. №167. Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р.

127. Волянський, Ю. Л., Гриценко, І. С., Широбоков, В. П. (2004). *Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації*. Київ.

128. Жебентяев, А. И., Мчедлов-Петросян, Н. О. (1987). Взаимодействие биологически активных четвертичных аммониевых

солей с эозиновыми красителями. *Журнал аналитической химии*, 3, 518-524.

129. Гланц С. (1998). *Медико-биологическая статистика. Пер. с англ.* Москва.

130. Varijakzhan, D., Loh, J. Y, Yap, W. S, Yusoff, K., Seboussi, R., Lim, S. E., Lai, K. S, & Chong, C. M. (2021). Bioactive Compounds from Marine Sponges: Fundamentals and Applications. *Marine Drugs*, 19 (5), 246-252. <https://doi.org/10.3390/md19050246>.

131. Barzkar, N., Jahromi, S.T., Poorsaheli, H.B., & Vianello, F. (2019) Metabolites from marine microorganisms, micro, and macroalgae: Immense scope for pharmacology. *Marine Drugs*, 17, 464.

132. Senthilkumar, K.; Kim, S.K. (2013). Marine invertebrate natural products for anti-inflammatory and chronic diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/572859>.

133. Назарчук, О. А. (2018). Дослідження протимікробної активності сучасних антисептичних засобів на основі декаметоксину та повідону йоду. *Періопераційна медицина*, 1 (2), 4-10.

134. Бобрук, С. В, Трет'яков, М. С., Гріжимальська, К. Ю. (2016). Показники сануючої ефективності нового антисептичного засобу для обробки слизових оболонок. *Biomedical and biosocial anthropology*, 26, 112-114.

135. Shinta, M., Sunita, K., & Chun-Ming, H. (2020). PEG-8 Laurate Fermentation of *Staphylococcus epidermidis* Reduces the Required Dose of Clindamycin Against *Cutibacterium acnes*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 5103; <https://doi.org/10.3390/ijms21145103>.

136. Muzychka, L., Voronkina, A., Kovalchuk, V., Smolii, O., Wysokowski, M., Petrenko, I., ... & Ehrlich, H. (2021) Marine biomimetics: bromotyrosines loaded chitinous skeleton as source of antibacterial agents.

T.C. *Biological And Biomimetic Materials*, 127, 15.

<https://doi.org/10.1007/s00339-020-04167-0>.

137. Трет'яков, М. С., & Бобрук В. П. (2006). Експериментальне дослідження комплексної акарицидної антисептичної мазі для лікування корости. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 6, 111-115.

138. Бабіна, Ю. М., Назарчук, О. А., Дмитрієв, Д. В., Римша, О. В., Бегма, М. А. (2020). Дослідженн чутливості клінічних штамів *S. aureus* до антисептика декаметоксину та місцевих антисептиків. «*Art of Medicine*», 3 (15), 17-22.

139. Кордон, Т. І. (2014). Принципи створення, механізм дії та клінічне застосування пробіотиків (огляд). *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 8-16.

140. Nakamura, K., O'Neill, A. M. Williams, M., Cau, L., Nakatsuji, T., Horswill, A, & Gallo, R. (2020). Short chain fatty acids produced by *Cutibacterium acnes* inhibit biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Scientific Reports*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77790-9>.

141. Marito, S., Keshari, S., Traisaeng, S., Do, T. T. M., Balasubramaniam, A., Prakoso, A., Hsieh, M., Raymond D., & Huang C.-M. (2021). Electricity-producing *Staphylococcus epidermidis* counteracts *Cutibacterium acnes*. *Scientific Reports*, 1 (1), 12001. <https://doi.org/10.1038 / s41598-021-91398-7>.

142. Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A. & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 17, 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>




«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Винницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
професор Ю. І. Гумінський
« 21 травня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку підермій та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Сідько Інна Юріївна.
4. Джерело інформації:
 1. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугрової хвороби / М. С. Трет'яков, **І. Ю. Сідько**, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332.
 2. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирозину протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, **І. Ю. Сідько**, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50.
 3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, **I. Yu. Sidko**, V.M. Shkarupa, A.O. Dudarb, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P. 42-47.
 4. Current state characteristics of acne causative agents` susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, **I. Yu. Sidko**, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1) . – P. 339-345.
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол засідання №13 від 21.05. 2021 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, компетентних у спричиненні підермій, ускладненої форми вугрової хвороби та покращено уявлення щодо ефективності антимікробних засобів профілактики і лікування шкірної інфекції.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент


 I. М. Вовк

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
д.мед.н., професор



В.П. Ковальчук


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор
 з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету
 професор  О.О. Гудар'ян
 « 31 » травня 2021р


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Сідько Інна Юріївна.
4. Джерело інформації:
 1. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугрової хвороби / М. С. Трет'яков, **І. Ю. Сідько**, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332.
 2. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирози протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, **І. Ю. Сідько**, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50.
 3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, **I. Yu. Sidko**, V.M. Shkarupa, A.O. Dudarb, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P. 42-47.
 4. Current state characteristics of acne causative agents' susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, **I. Yu. Sidko**, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1) . – P. 339-345.
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання № 13 від 28.05 2021 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, компетентних у спричиненні піодермій, ускладненої форми вугрової хвороби та покращено уявлення щодо ефективності антимікробних засобів профілактики і лікування цих патологічних процесів.

Зуваження та пропозиції: немає.

Голова комісії:

 проф. Степанський Д.О.

Члени комісії:

 проф. Кременчуцький Г.М.

 доц. Шарун О.В.

протокол № 13 від 28, 05 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Вінницький
обласний клінічний шкірно-
венерологічний центр
Вінницької обласної Ради»

Максим ТРЕТ'ЯКОВ

« » 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****Результатів наукових досліджень**

1. Назва пропозиції: «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Розробник: Сідько Інна Юріївна.

4. Джерело інформації:

1. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугревої хвороби / М. С. Трет'яков, І. Ю. Сідько, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332.

2. Сідько І. Ю. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирози протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, І. Ю. Сідько, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50.

3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, I. Yu. Sidko, V.M. Shkarupa, A.O. Dudarb, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P.

4. Sidko I. Yu. Current state characteristics of acne causative agents' susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, I. Yu. Sidko, M. S. Tretiyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1) . – P. 339-345.

5. Де впроваджено. Впроваджено в практичну діяльність консультативно-діагностичного відділу КНП «ВОКШВЦ ВОР»

6. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо удосконалення схем топічної терапії вугревої хвороби (п. 4) підвищено ефективність лікування пацієнтів з ускладненими піодерміями формами цього захворювання.

Відповідальний за впровадження

Т. П. Стельмашук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Комунальне некомерційне підприємство «Миколаївський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Миколаївської обласної ради

Максимова І.С.

«26» лютого 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Розробник: Сідько Інна Юріївна.

4. Джерело інформації:

1. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугрової хвороби / М. С. Трет'яков, І. Ю. Сідько, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332.

2. Сідько І. Ю. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирозину протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, І. Ю. Сідько, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50.

3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, I. Yu. Sidko, V.M. Shkarupa, A.O. Dudarb, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P.

4. Sidko I. Yu. Current state characteristics of acne causative agents' susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, I. Yu. Sidko, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1). – P. 339-345.

5. Де впроваджено. Впроваджено в практичну діяльність відділення медико-соціальних послуг підліткам та молоді груп ризику («Клініка, дружна до молоді»)

Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо удосконалення схем топічної терапії вугрової хвороби (п. 4) підвищено ефективність лікування пацієнтів з ускладненими піодерміями формами цього захворювання.

Відповідальний за впровадження

Заступник головного лікаря з медичної частини

Ерошкіна К.В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
професор В.В.М'ясоєдов
_____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** «Біологічні властивості мікрофлори, що приймає участь у розвитку піодермій та вугрової хвороби, що ускладнена вторинною інфекцією».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Сідько Інна Юріївна.
4. **Джерело інформації:**
 5. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугрової хвороби / М. С. Трет'яков, **І. Ю. Сідько**, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332.
 6. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирозину протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, **І. Ю. Сідько**, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50.
 7. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, **I. Yu. Sidko**, V.M. Shkarupa, A.O. Dudarb, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P. 42-47.
 8. Current state characteristics of acne causative agents' susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, **I. Yu. Sidko**, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1) . – P. 339-345.
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на кафедрі мікробіології вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол засідання № 7 від 27.09 2021 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, компетентних у спричиненні піодермій, ускладненої форми вугрової хвороби та покращено уявлення щодо ефективності антимікробних засобів профілактики і лікування гнійно-запальних уражень шкіри.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
ім. проф. Д.П. Гриньова
Харківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор

М.М. Мішина

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності сучасних схем протимікробної терапії вугревої хвороби / М. С. Трет'яков, І. Ю. Сідько, Н. С. Фоміна, Ю. В. Кордон, С. А. Колодій // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 329-332. *(дисертанткою проведено аналіз наукової літератури, відбір матеріалу для бактеріологічних досліджень, визначення чутливості до антибіотиків виділеної мікрофлори, узагальнення одержаних результатів)* (**Фахове видання України**).

2. Сідько І. Ю. Дослідження протимікробної активності похідних бромтирози протимікробного походження / Г. Ерліх, В. П. Ковальчук, А. С. Воронкіна, І. М. Вовк, І. Ю. Сідько, М. С. Трет'яков // Вісник ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 45-50. *(дисертанткою проведено експериментальне дослідження активності нової хімічної сполуки, статистична обробка одержаних результатів)* (**Фахове видання України**).

3. Prospects for finding new treatments for acne / A. V., Kryzhanovska, I. Yu. Sidko, V.M. Shkarupa, A.O. Dudar, S.M. Horbatiuk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – P. *(дисертанткою проведено визначення виділеної мікрофлори до антисептиків та антибіотиків, аналіз та статистична обробка результатів, написання статті)* (**Фахове видання Польщі**).

4. Sidko I. Yu. Current state characteristics of acne causative agents' susceptibility to antimicrobial medicines / V. P. Kovalchuk, I. M. Vovk, I. Yu. Sidko, M. S. Tretyakov // Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. - 2019. - Supplement 21(1). – P. 339-345. *(дисертантом проаналізовано світовий досвід топічної терапії вугревої хвороби, виконані експериментальні дослідження)* (**наукове видання Філіппін, Scopus**).

5. Сідько І. Ю. Оцінка антагоністичної активності пробіотиків / В. П. Ковальчук, В. В. Кіщук, І. М. Вовк, А. С. Існюк, І. Ю. Сідько // Матеріали

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (29 січня 2018 р., м. Чернівці). – Чернівці: БДМУ, 2018. – С. 70. *(експериментально визначено антагоністичний вплив пробіотичних бактерій на збудників вугревої хвороби, написано тези)* (**Тези**)

6. Сідько І. Ю. Оцінка ефективності антибіотиків, що застосовуються для лікування ускладненої вугревої хвороби / І. Ю. Сідько, І. Т. Кульчицький, В. О. Поперечний // Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2018» (18-20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ, 2018. – С. 39-40. *(самотійно проведено відбір матеріалу для бактеріологічних досліджень, виділено чисті культури бактерій, проведено їх ідентифікацію)* (**Тези**).

7. Сідько І. Ю. Вплив чинників оточуючого середовища на плівкоутворюючу активність бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Буркот, І. Ю. Сідько, Ю. Ю. Трофіменко // Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю акад. А. Я. Циганенка (24–26 червня 2019 р., м. Харків). – Харків: ХНМУ, 2019. – С. 40-42. *(визначено вплив фізичних і хімічних чинників на плівкоутворюючу активність стафілококів – збудників піодермій)* (**Тези**)

8. Сідько І.Ю. Мікробіологічні особливості біоценозу шкіри хворих на акне / Кульчицький І.Т., Сідько І.Ю.// Матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2019» (18-19 квітня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ, 2019. – С. 39. *(проведено визначення мікробіологічних показників стану шкіри хворих на вугреву хворобу і здорових людей, порівняльний аналіз одержаних результатів, написано тези)* (**Тези**).

9. Сідько І. Ю. Швидкість формування стійкості метицилінрезистентних стафілококів до інших протимікробних засобів / А. О. Дудар, І. Ю. Сідько // Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (26 березня 2021 р., м. Харків). – Харків: НФУ, 2021. – С. 61. *(експериментально визначено швидкість формування стійкості виділених штамів стафілококів до антибіотиків) (Тези).*