

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

МОІСЕЄНКО
ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК 615.322:615.281.9:616.53-002.25

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ
ПРОТИМІКРОБНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ХМЕЛЮ
ВУГЛЕКИСЛОТНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ *ACNE VULGARIS*

03.00.07 – мікробіологія

Т. Моисеев

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України».

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

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Савінова Олена Михайлівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри клінічної імунології та мікробіології;

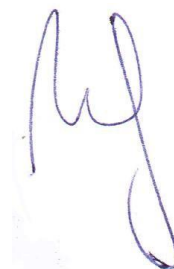
доктор медичних наук, професор **Кременчуцький Геннадій Миколайович**, Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології.

Захист дисертації відбудеться «6» травня 2021 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

Автореферат розісланий «5» квітня 2021 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01,
д. мед. н.



А. Ю. Волянський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. *Acne vulgaris* або вугрова хвороба (ВХ) на теперішній час, визнано одним із десяти найбільш поширених захворювань людини, як свідчить Global Burden of Disease Study. У 2015 році на *acne vulgaris* було уражено 660 мільйонів чоловік, що ставить його на восьме місце серед найбільш поширених хвороб у всьому світі (Vos T. et al., 2015). Пік захворювання припадає на вікову категорію 16–18 років, коли так зване «фізіологічне акне» спостерігається у 43–78 % зростаючого юнацтва (Tan J. and Bhate K., 2015). Частота захворюваності ВХ різного ступеня у підлітків наближається до 100 %, однак за медичною допомогою звертаються лише 15 %. Більшість випадків акне мають самообмежуючий характер, проте у 11–14 % реєструються форми із середньою, а у 2 % важким перебігом (абсцедуючі, флегмонозні, колоїдні, комедони, кістоутворюючі, тощо), що супроводжується утворенням глибоких деформуючих рубців на обличчі (Williams H.C. et al., Zouboulis C.C. et al., 2014).

Останній звіт експертів Глобального Альянсу з покращення наслідків акне підкреслює важливість розгляду ВХ як хронічного захворювання, яке чинить серйозний вплив на якість життя пацієнтів і потребує адекватних сучасних протимікробних засобів (Tan J. and Bhate K., 2015).

Незважаючи на деякі успіхи в терапії акне, проблема вдосконалення лікування, а також подальше вивчення причин розвитку захворювання продовжують залишатися актуальними. У виникненні та розвитку ВХ задіяні генетичні фактори, зміни гормонального статусу, порушення складу і продукції шкірного сала, обміну цинку, процесів перекисного окислення ліпідів, фолікулярний гіперкератоз, зростання рівня мікробної колонізації в *locus morbi*: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* та ліпофільних грибів роду *Malassezia* (Quave C.L. et al., 2015).

На сьогоднішній день вітчизняними та зарубіжними науковцями проводяться дослідження з розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування *acne vulgaris*. Особливої уваги на наш погляд заслуговує така рослина, як хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*). Основними біологічно активними речовинами (БАР), екстракту хмелю вуглекислотного (ЕХВ) які обумовлюють фармакологічну активність є гіркі та поліфенольні сполуки, а також ефірне масло хмелю. Бактерицидні, протизапальні, болезаспокійливі та антиалергічні властивості ЕХВ обумовлюють потенційну терапевтичну ефективність нового лікарського засобу для лікування *acne vulgaris* (Мінухін В.В., 2018; Ляшенко М.І., 2018; Проценко Л.В., 2019; Рижук С.М., 2019; Казмірчук В.В., 2020).

Таким чином, вищезазначене обумовлює необхідність розробки нового протимікробного і протизапального засобу рослинного походження, а саме з екстрактом хмелю вуглекислотного, для підвищення ефективності лікування *acne vulgaris*.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень НАМН України в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут

мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» у межах бюджетних НДР «Експериментальне обґрунтування розробки лікарських засобів протимікробної дії з продуктами хмелю для профілактики і лікування запальних захворювань ротової порожнини» (номер держреєстрації 0114U000247); «Розробка протимікробного засобу з екстрактом хмелю для лікування *acne vulgaris*» (номер держреєстрації 0117U002280). Дисертантом виконано дослідження з вивчення спектру і рівня протимікробної активності ЕХВ та гелевих композицій.

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (протокол № 4 від 26.04.2012 р.).

Мета і завдання дослідження. *Мета* – мікробіологічне обґрунтування перспективи застосування екстракту хмелю вуглекислотного при розробці протимікробного засобу для підвищення ефективності лікування *acne vulgaris*.

Виходячи з поставленої мети, визначено *основні завдання дослідження*:

1. Вивчити протимікробну дію зразків екстрактів хмелю вуглекислотного вітчизняного та зарубіжних виробників.

2. Встановити закономірності формування резистентності у бактерій (*S. aureus*, *P. acnes*) та грибів *Malassezia* spp. відносно екстракту хмелю вуглекислотного.

3. Розробити серію нових лікарських композицій з різним якісним і кількісним вмістом екстракту хмелю вуглекислотного та допоміжних речовин.

4. Визначити оптимальний склад гелевої композиції з ЕХВ та допоміжними речовинами шляхом дослідження протимікробної активності на музейних тест-штамах мікроорганізмів.

5. Дослідити протимікробну дію найбільш перспективного зразку гелевої композиції відносно основних клінічних збудників *acne vulgaris*.

6. Вивчити морфологічні зміни у шкірі самців щурів лінії Вістар 3-х місячного віку за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та дії оптимального складу гелевої композиції з ЕХВ 1 %.

Об'єкт дослідження – лікарські препарати місцевого застосування для лікування *acne vulgaris*, ЕХВ, нові гелеві композиції на основі ЕХВ.

Предмет дослідження – швидкість формування резистентності у основних клінічних збудників *acne vulgaris* до ЕХВ, протимікробна активність нових гелевих композицій на основі ЕХВ.

Методи дослідження – мікробіологічні (дослідження антибактерійної і протигрибкової активності зразків екстракту хмелю вуглекислотного та розроблених на його основі гелевих композицій, вивчення швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ щодо бактерій (*S. aureus*, *P. acnes*) та грибів *Malassezia* spp.), технологічні, фізичні та фізико-хімічні (визначення органолептичних характеристик, показника рН, однорідності, реологічних властивостей, осмотичної активності, термостабільності нової гелевої композиції), морфологічні та математико-статистичні (обробка отриманих даних за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel

2016 з оцінюванням значень протимікробної активності досліджуваних зразків ЕХВ і гелевих композицій на його основі з препаратом порівняння).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено помірне формування швидкості резистентності *P. acnes* і ліпофільних грибів роду *Malassezia*, щодо ЕХВ. Розроблено серію лікарських композицій у вигляді гелю з різним якісним і кількісним вмістом ЕХВ та допоміжних речовин для лікування *acne vulgaris*. Експериментальним шляхом здобувачем вперше визначені протимікробні властивості створених композицій, щодо музейних тест-штамів бактерій і грибів, відібрана найбільш перспективна композиція з оптимальним складом.

Вперше досліджено протимікробну дію найбільш перспективного зразку гелевої композиції відносно основних клінічних збудників *acne vulgaris*.

Вперше визначено морфологічні зміни у шкірі самців щурів лінії Вістар 3-х місячного віку за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та дії оптимального складу гелевої композиції з ЕХВ 1 %.

Практичне значення одержаних результатів. Мікробіологічно обґрунтовано та розроблено нову протимікробну композицію у формі гелю, що містить: на 100 г наступні інгредієнти: екстракт хмелю вуглекислотного 1,0 г, спирт етиловий 96 % 5,0 г, пропіленгліколь 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10,0 г, NaOH 10 % розчин 0,9, трілонг Б 0,1 г, вода очищена до 100 г (оптимальний склад) з метою підвищення ефективності лікування *acne vulgaris* (патент на корисну модель № 143589).

Отримані результати наукових досліджень щодо антимікробних властивостей нової гелевої композиції на основі ЕХВ відносно основних збудників *acne vulgaris* використовуються в навчальних програмах вищих медичних закладів МОЗ України: кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (акт впровадження від 24.12.2019 р.); кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 19.09.2019 р.); кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 10.12.2019 р.); лабораторії та клінічному відділі молекулярної імунофармакології ДУ «ІМІ НАМН» (акт впровадження від 31.03.2021 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації та проаналізовано і узагальнено дані світової наукової літератури, разом з керівником сформульовано тему, мету і завдання роботи, визначено адекватні методи дослідження.

Автором встановлено повільне формування резистентності *P. acnes* і ліпофільних грибів роду *Malassezia* щодо ЕХВ. Дисертантом розроблено серію протимікробних композицій у вигляді гелю з різним якісним і кількісним вмістом ЕХВ та допоміжних речовин для лікування *acne vulgaris*.

Вивчено органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості оптимального складу гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин.

Здобувачем визначені протимікробні властивості створених композицій, щодо музейних тест-штамів бактерій і грибів та відібрана найбільш перспективна гелева композиція з оптимальним складом.

Дисертантом досліджено протимікробну дію найбільш перспективного зразку гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин відносно основних клінічних збудників *acne vulgaris*.

Автором визначено морфологічні зміни у шкірі самців щурів лінії Вістар 3-х місячного віку за умов ускладненого рановою інфекцією *acne vulgaris* та дії гелевої композиції з ЕХВ 1 %.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено в наукових публікаціях та оприлюднено на: VI Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю «Молодая фармация - потенциал будущего» (м. Санкт-Петербург, 2016 р.); міжнародній науковій конференції «Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрямки наукових досліджень» (м. Дніпро, 28-29 липня 2017 р.); XV з'їзді товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Одеса, 11-15 вересня 2017 р.); International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (Lublin, October 20-21, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», присвяченої 80-річчю від дня народження та 50-річчя професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука» (м. Чернівці, 29 січня 2018 р.); The 5th International conference «Science and society» (June 15, 2018), Accent Graphics Communications & Publishing, Hamilton (Canada, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання стратегії тактики застосування і дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (м. Вінниця, 20-21 вересня 2018 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 21-22 червня 2019 р.); науково-практичній конференції «Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського» (м. Харків, 12 лютого 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць (2 одноосібно), серед них 5 монографій (4 закордонних), 6 статей (1 – у міжнародній наукометричній базі Scopus, 2 - у наукових фахових виданнях України, 3 – у закордонних виданнях), 2 патенти України на корисну модель, 1 технологія, 11 тез доповідей на наукових міжнародних з'їздах та конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 161 сторінці машинописного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, висновків, списку літератури та 3 додатків. Робота містить 21 таблицю і 15

рисунків. Список використаної літератури включає 209 джерел, з них 128 кирилицею та 81 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У **вступі** обґрунтовано актуальність проблеми, визначена мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження, сформульовано наукову новизну, розкрито теоретичне та практичне значення роботи.

Огляд літератури. Інфекційно-запальні хвороби шкіри поширені серед населення усіх вікових груп, а ВХ зустрічається здебільшого від 20 до 30 років або у підлітків (частіше чоловічої статі) під час статевого дозрівання. ВХ займає перше місце у структурі косметичної патології та третє за частотою звернення в установи дерматологічного профілю.

На шкірі людини знаходиться велика кількість мікроорганізмів різних таксономічних груп. Акне не відноситься до інфекційних захворювань, але роль мікроорганізмів у патогенезі вченими доведена. При ослабленні захисних механізмів організму мікроби проникають у сально-волосяний фолікул (СВФ), що обумовлює запальні явища і пустулізацію. На шкірі, схильній до враження акне, вирізняють різні групи мікроорганізмів – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. acnes* та ліпофільні гриби роду *Malassezia*. Стафілококи, пропіонобактерії та гриби роду *Malassezia* є мікроорганізмами, що складають до 99 % мікрофлори здорової шкіри (Ф. Уільям Денбі, 2018).

Розробка та впровадження в медичну практику нового протимікробного засобу на основі ЕХВ для підвищення ефективності лікування *acne vulgaris* залишатися одним з актуальних завдань сучасної медицини.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводились в атестованій лабораторії протимікробних засобів (ЛПЗ) ДУ «ІМІ НАМН».

Зразки ЕХВ для проведення досліджень були надані науковцями Інституту сільського господарства Полісся НААН України згідно договору про науково-технічне співробітництво від 15 грудня 2017 р.

У роботі використано 9 музейних тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* № 16706, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827, *P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *M. furfur* 973, *C. albicans* ATCC 885-653), які були отримані з лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», ДУ «Дерматології та венерології НАМН України», які задепоновано в музеї патогенних для людини мікроорганізмів в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (свідоцтва про первісне депонування №№ 27-Д – 31-Д) і 34 найбільш значущих клінічних збудників вугрової хвороби.

Мікробне навантаження при використанні музейних штамів становило приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/мл, що при візуальному контролі відповідає стандарту мутності 0,5 за McFarland.

Для вирощування мікроорганізмів різних таксономічних груп застосовувались типові рідкі та щільні поживні середовища (Мюллера-Хінтона, сироваткове, бульйон Лурія-Бертані, Сабуро та інші).

Швидкість формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ досліджували *in vitro* методом послідовних багаторазових пасажів мікроорганізмів на поживних середовищах у субінгібуючих концентраціях. Для культивування *Staphylococcus* spp. використовували поживний агар та середовище Мюлера-Хінтона. Для дослідження грибів роду *Malassezia* застосовували середовище Лімінга-Нотмана, для *Propionibacterium acnes* – бульйон Лурія-Бертані, що містили зростаючі концентрації ЕХВ, з відтворенням тридцяти пасажів в п'яти повторах. Матеріалом для кожного наступного пасажу служила культура, що давала ріст на середовищі, в якому містилась найбільша кількість ЕХВ.

Показник рН гелю з ЕХВ (10 % розчин) визначали потенціометрично на іонометрі універсальному ЕВ-74 (Україна) відповідно до вимог ДФУ 2, п. 2.2.3. Однорідність гелю визначали відповідно до вимог ДФУ 2.

Визначення реологічних властивостей гелю проводили відповідно до методики ДФУ 2, п. 2.2.10 з використанням ротаційного віскозиметру «Реотест-2» (Німеччина) із коаксіальними циліндрами. Осмотичну активність гелю визначили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за допомогою приладу, який складається з камери для діалізату і внутрішнього циліндру. Визначення термостабільності проводили за ГОСТ 29188.3.–91 «Косметичні вироби. Методи визначення стабільності».

Вивчення репаративних процесів у шкірі експериментальних тварин з рановим ускладненням у наслідок *acne vulgaris* (самці шурів лінії Вістар 3-х місячного віку, вагою 160-175 г) здійснювали ресурсами гістологічних методів. Для цього шматочки шкіри розмірами 0,5×0,5×0,5 см піддавали фіксації 12 % водним розчином формаліну на фосфатному буфері (рН=7,0-7,2), після цього постфіксували, зневоднювали у батареї спиртів зростаючої концентрації, заливали у парафінові/целоїдинові блоки. Із останніх виготовляли гістологічні зрізи, які забарвлювали відповідно завданням дослідження (гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном та Малорі). Аналіз препаратів відбувався у світлооптичному мікроскопі ЛОМО, С.-Петербург, РФ, (×100; ×200). Параметри колагенових та еластичних волокон досліджували морфометрично («Olympus DP-soft version 3.1»). Отримані у експерименті результати порівнювали із інтактним контролем. (Автор дослідження висловлює щирю вдячність пров. наук. співроб. лабораторії вірусних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН», к.мед.н., с.н.с. І. І. Торяник за цінні консультації та фахову підтримку під час виконання фрагменту морфологічних досліджень).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням Microsoft Excel 2016 і його додаткового компоненту «Пакет аналізу». При оцінюванні значень протимікробної активності досліджуваних зразків ЕХВ і гелевих композицій з препаратом порівняння застосовували двохвибірковий t-тест. Рівень відмінностей оцінювали як статистично значимий при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень та їх обговорення. У *третьому розділі* наведено результати власних досліджень та їх аналіз. Дослідження протимікробної дії експериментальних зразків ЕХВ вітчизняного та зарубіжних виробників щодо музейних тест-штамів мікроорганізмів відображено в табл. 1.

**Протимікробна активність екстрактів хмелю вуглекислотного
вітчизняного та зарубіжних виробників щодо музейних тест-штамів
мікроорганізмів**

Штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)		
	ЕХВ (Інститут «Полісся»)	ЕХВ (НехапорGold, Німеччина)	ЕХВ (CF, Чехія)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	29,7±0,2	29,5±0,3	28,2±0,4
<i>S. pyogenes</i> № 16706	29,5±0,3	28,6±0,3	28,1±0,2
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	26,8±0,3	24,2±0,2	24,1±0,3
<i>E. coli</i> ATCC 25922	20,0±0,2	19,0±0,5	19,0±0,4
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	18,2±0,5	17,6±0,2	17,2±0,4
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	24,7±0,2	23,5±0,3	23,3±0,3
<i>P. acnes</i> ATCC 11827	24,9±0,1	23,8±0,2	23,5±0,3
<i>M. furfur</i> 973	25,3±0,3	23,1±0,3	23,3±0,1
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	25,1±0,2	24,6±0,1	24,1±0,3

Протимікробну активність зразків ЕХВ вивчали за допомогою методу дифузії в агар у модифікації "колодязів" із мікробним навантаженням 0,5 одиниць за стандартом McFarland.

Отримані дані експериментальних досліджень свідчать, що зразки ЕХВ вітчизняного та зарубіжних виробників у відношенні грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів (*P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827, *S. pyogenes* № 16706 та *S. aureus* ATCC 25923) проявили високу протимікробну активність. Діаметр зон затримки росту вітчизняного зразку, знаходився в межах від (24,7 ± 0,2) мм до (29,7 ± 0,2) мм відповідно, і перевищував протимікробну активність закордонних зразків ЕХВ. Діаметр зон затримки росту зразка ЕХВ (НехапорGold, Німеччина), знаходився в межах від (23,5 ± 0,3) мм до (29,5 ± 0,3) мм, діаметр зон затримки росту зразка ЕХВ (CF, Чехії), від (23,3 ± 0,3) мм до (28,2 ± 0,4) мм, відповідно.

У відношенні до грамнегативних тест-штамів мікроорганізмів (*P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853) протимікробна активність вітчизняного зразку ЕХВ за показниками діаметру зон затримки росту мікроорганізмів виявилась на достатньо високому рівні і знаходилась у діапазоні (18,2 ± 0,5) мм – (26,8 ± 0,3) мм, відповідно, що перевищували аналогічні показники протимікробної активності закордонних зразків ЕХВ. Діаметр зон затримки росту зразка ЕХВ НехапорGold, Німеччина, від (17,6 ± 0,2) мм до (24,2 ± 0,2) мм та діаметр зон затримки росту зразка ЕХВ CF, Чехії, від (17,2 ± 0,4) мм до (24,1 ± 0,2) мм, відповідно.

Противітчи́кова активність до вітчизняного зразку ЕХВ відносно тест-штамів грибів *C. albicans* ATCC 885–653, *M. furfur* 973 визначена на достатньо високому рівні і складала (25,1 ± 0,2) мм, (25,3 ± 0,3) мм, відповідно, дещо

перевищувала відповідні показники закордонних виробників, які знаходились в межах $(23,1 \pm 0,3)$ мм – $(24,6 \pm 0,1)$ мм.

Аналіз результатів вивчення протимікробної активності зразків вітчизняного та закордонних виробників ЕХВ, до музейних тест-штамів мікроорганізмів показали високу антибактерійну і протигрибкову активність у всіх вивчаємих зразків, дещо вищі показники виявлені у вітчизняного експериментального зразку ЕХВ Інституту сільського господарства Полісся НААН України.

У **четвертому розділі** наведені дані швидкості формування резистентності у клінічних ізолятів *S. aureus*, *P. acnes* та грибів роду *Malassezia* до ЕХВ.

Враховуючи визначальне етіологічне значення представників родів *Staphylococcus*, *Propionibacterium* та *Malassezia* в структурі *acne vulgaris*, результати наших досліджень, вітчизняних та зарубіжних науковців, які наведені у попередніх розділах, для подальших досліджень нами було обрано музейні клінічні тест-штами: *S. aureus* Дудідра, *S. aureus* Перцева, *S. aureus* Гевка; *M. furfur* 973, *M. sympodialis* 97, *M. glosa* 102 та три клінічні ізоляти *P. acnes*. Дослідження проводилось шляхом послідовних пасажів вказаних тест-штамів на відповідних поживних середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ. Всього було виконано по 30 послідовних пасажів для кожного мікроорганізму на поживних середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ.

За результатами попереднього дослідження для всіх вивчаємих мікроорганізмів антимікробна дія ЕХВ відмічена в межах збільшення його концентрації від 1,0 до 3,0 мг/мл.

Результати швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до ЕХВ наведено на рис.1.

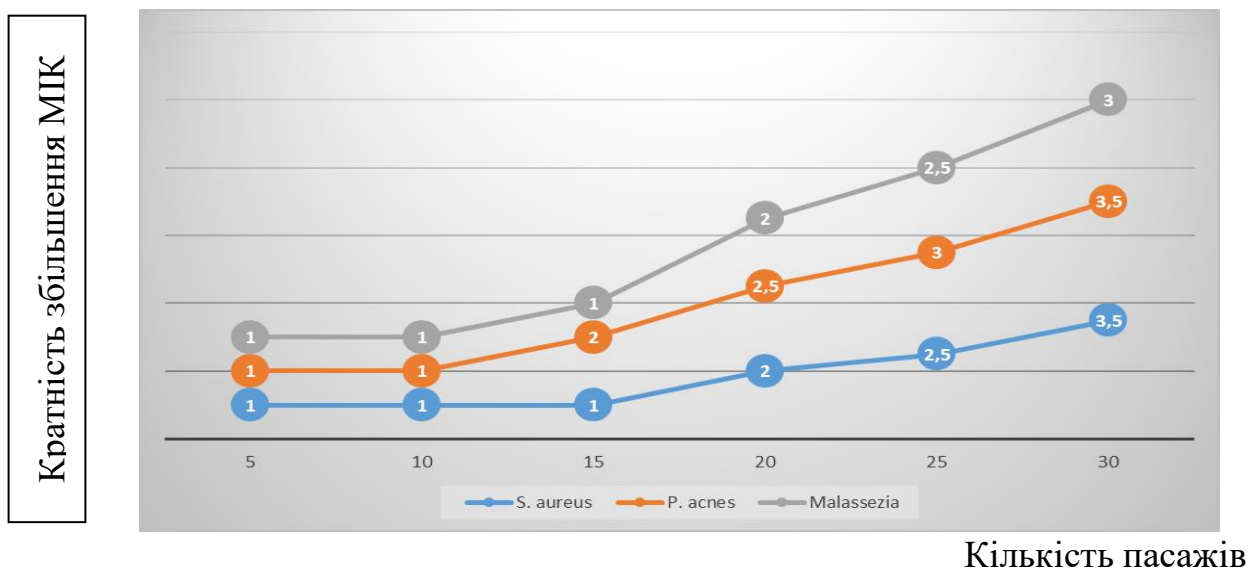


Рис. 1. Вплив вивчаємого ЕХВ на швидкість формування резистентності у мікроорганізмів *S. aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Malassezia*.

При багаторазових пересівах бактерій (*S. aureus*, *Propionibacterium acnes*) та грибів *Malassezia* spp. на середовищах, що містили зростаючі концентрації ЕХВ, встановлено повільне формування резистентності до мікроорганізмів, що є представниками різних таксономічних груп (рис. 1).

Таким чином, нами було вперше доведено повільне формування резистентності до ЕХВ у пропіонобактерій та маласезій. Динаміка поступового зростання резистентності у *S. aureus* спостерігалась з 20 пасажу із збільшенням МІК у 2-3,5 рази. Зростання стійкості *Propionibacterium acnes* до дії ЕХВ було зафіксовано починаючи з 15 пасажу, з більш інтенсивним зростанням на 25 – 30 пасажах, МІК збільшувалась від 2,0 до 3,5 мг/мл, а для грибів роду *Malassezia* у 2 - 3 рази, починаючи з 20 пасажу, МІК знаходилась в межах від 2,5 до 3,0 мг/мл.

У *п'ятому розділі* представлено експериментальну серію лікарських композицій на основі ЕХВ та допоміжних речовин, наведено їх фізичні та фізико-хімічні значення. Склад гелевих композицій з ЕХВ має важливе значення при розробці нового лікарського засобу та його стабільності в процесі зберігання за вимогами подальшої стандартизації відповідно до вимог ДФУ 2 і контролю їх якості.

Зразки якісного і кількісного складу експериментальних гелевих композицій на основі ЕХВ у комбінації з допоміжними речовинами наведені у табл. 2. Зовнішній вигляд гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами представлено на рис. 2.

Таблиця 2

Склад експериментальних зразків гелевих композицій з екстрактом хмелю вуглекислотного та допоміжними речовинами

Найменування інгредієнтів	№ складу на 100 г, г							
	зразки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ЕХВ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Етанол 96%	5,0	5,0	10,0	10,0	15,0	15,0	5,0	5,0
Пропіленгліколь	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Карбомер	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,8	0,7
ПЕО 400	5,0	10,0	5,0	10,0	5,0	10,0	10,0	10,0
NaOH 10 % розчин	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,2	0,9
Трілон Б	-	-	-	-	-	-	0,05	0,1
Вода очищена	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00

Виготовлені зразки гелевих композицій на основі ЕХВ відповідають вимогам ДФУ 2. Встановлено, що одержаний зразок розробленого оптимального складу гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного

1 % та допоміжними речовинами за зовнішнім виглядом має жовто-зелений колір, специфічний запах та є гомогенним.



Рис. 2. Зовнішній вигляд упакованої туби та гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами (оригінальний розмір в умовах макрозйомки).

Вивчення стабільності гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами проводили за визначенням фізичних та фізико-хімічних показників якості (зовнішній вигляд, рН, в'язкість, однорідність) та протимікробної активності протягом 18 місяців через кожні 3 місяці при температурі зберігання не більш 25 °С.

Показники рН середовища гелю, в яких активна речовина стабільна, проявляє найбільшу протимікробну активність, не викликає подразнення, а лікарська форма має оптимальну консистенцію, знаходяться в діапазоні рН 6,0-7,0. За визначенням однорідності гелю встановлено, що у разі огляду неозброєним оком у всіх пробірках відсутні видимі частки і відсутні сторонні включення. Гелева форма, що застосована при розробці нового лікарського засобу з ЕХВ 1 % для лікування *acne vulgaris*, є гідрофільною та має у своєму складі як високомолекулярні полімери (карбомер, ПЕО 400), так і багатоатомний спирт – пропіленгліколь, які здатні абсорбувати воду, і володіє вираженими осмотичними властивостями. Важливою характеристикою якості гелю є його термостабільність. Зразки розробленого гелю при їх витримуванні по черзі при температурі 4,0 °С, 42,0 °С і кімнатній температурі протягом визначеного за методикою часу не розшаровуються, мають міцну структуру та не руйнуються.

Визначено, що нова гелева композиція з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами за своїми фізичними та фізико-хімічними властивостями відповідає вимогам ДФУ 2 щодо м'яких лікарських засобів. Готову гелеву композицію розфасовують у туби алюмінієві для медичного призначення по 15,0 г або 30,0 г.

У шостому розділі відображено протимікробну активність нових гелевих композицій з ЕХВ відносно музейних тест-штамів мікроорганізмів та клінічних збудників *acne vulgaris*.

Вивчення протимікробної активності восьми гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами проводили за допомогою метода «колодязів» з використанням дев'яти тест-штамів мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* № 16706, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827, *P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *M. furfur* 973, *C. albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження становило 0,5 од. за McFarland.

Результати проведених досліджень з визначення протимікробної дії нових композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами щодо музейних тест-штамів мікроорганізмів представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Протимікробна дія нових композицій з ЕХВ та допоміжними речовинами щодо музейних тест-штамів мікроорганізмів

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)								
	зразки								
	1	2	3	4	5	6	7	8	К ²⁾
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	22,8 ¹⁾ ±0,3	24,5 ¹⁾ ±0,1	26,2 ¹⁾ ±0,2	27,4 ¹⁾ ±0,1	27,9 ¹⁾ ±0,1	28,4 ¹⁾ ±0,3	32,4 ¹⁾ ±0,2	34,5 ¹⁾ ±0,4	20,3 ±0,1
<i>S. pyogenes</i> № 16706	22,6 ¹⁾ ±0,3	23,3 ¹⁾ ±0,1	24,3 ¹⁾ ±0,2	25,2 ¹⁾ ±0,3	26,5 ¹⁾ ±0,2	27,4 ¹⁾ ±0,2	30,4 ¹⁾ ±0,1	33,8 ¹⁾ ±0,2	21,3 ±0,3
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	20,3 ±0,3	21,4 ¹⁾ ±0,2	22,6 ¹⁾ ±0,2	23,5 ¹⁾ ±0,1	24,7 ¹⁾ ±0,3	25,3 ¹⁾ ±0,1	26,9 ¹⁾ ±0,3	27,2 ¹⁾ ±0,1	20,1± 0,2
<i>P. acnes</i> ATCC 11827	20,2 ±0,2	21,2 ¹⁾ ±0,1	21,9 ¹⁾ ±0,2	22,9 ¹⁾ ±0,1	23,8 ¹⁾ ±0,3	24,6 ¹⁾ ±0,2	25,7 ¹⁾ ±0,3	26,9 ¹⁾ ±0,2	20,6 ±0,2
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	17,3 ±0,3	18,6 ±0,2	19,7 ±0,2	20,8 ±0,1	21,6 ¹⁾ ±0,2	22,3 ¹⁾ ±0,1	23,3 ¹⁾ ±0,2	24,1 ¹⁾ ±0,2	20,1 ±0,2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16,5 ±0,3	17,8 ±0,1	18,6 ±0,2	19,7 ±0,2	20,5 ±0,3	21,4 ¹⁾ ±0,3	22,2 ¹⁾ ±0,2	23,2 ¹⁾ ±0,3	19,8 ±0,3
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	12,3 ±0,3	13,6 ±0,2	14,7 ±0,3	15,1 ±0,2	15,7 ±0,2	16,2 ±0,2	17,2 ±0,1	19,2 ±0,2	19,2 ±0,2
<i>M. furfur</i> 973	20,7 ¹⁾ ±0,1	21,6 ¹⁾ ±0,1	22,1 ¹⁾ ±0,2	22,6 ¹⁾ ±0,1	23,1 ¹⁾ ±0,2	23,5 ¹⁾ ±0,1	24,1 ¹⁾ ±0,1	24,2 ¹⁾ ±0,2	20,2 ±0,1
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	17,4 ±0,1	18,7 ±0,2	19,5 ±0,2	20,2 ±0,2	20,5 ¹⁾ ±0,1	22,4 ¹⁾ ±0,2	23,3 ¹⁾ ±0,3	25,3 ¹⁾ ±0,3	20,1 ±0,3

Примітка: ¹⁾- $p < 0,05$ відмінності статистично значимі у порівняння з К;

²⁾ - К - мазь «Ілон».

За результатами проведених мікробіологічних досліджень встановлена висока протимікробна активність створених зразків гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами у відношенні грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів (*S. aureus* АТСС 25923 та *S. pyogenes* № 16706). Найвищі показники виявились у зразків гелів № 7 та № 8, зона затримки росту досягала $(32,4 \pm 0,2)$ мм – $(30,4 \pm 0,1)$ мм та $(34,5 \pm 0,4)$ мм – $(33,8 \pm 0,2)$ мм відповідно.

При вивченні протимікробної активності створених гелевих композицій з ЕХВ щодо грампозитивних анаеробних пропіонібактерій *P. acnes* АТСС 6919 показники зон затримки росту у зразків № 7 та № 8 знаходились в межах $(26,9 \pm 0,3)$ мм – $(27,2 \pm 0,1)$ мм., а відносно *P. acnes* АТСС 11827 у межах $(25,7 \pm 0,3)$ мм – $(26,9 \pm 0,1)$ мм, що свідчить про високі рівні антибактерійної дії вивчаємих зразків.

Вивчення антибактерійної дії створених гелевих композицій з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами проводили на грамнегативних бактеріях (*P. vulgaris* АТСС 4636, *E. coli* АТСС 25922, *P. aeruginosa* АТСС 27853). Встановлено, що зони затримки росту вивчаємого зразку № 7 до *P. vulgaris* АТСС 4636 знаходилась на рівні $(23,3 \pm 0,2)$ мм, а до зразку № 8 – $(24,1 \pm 0,2)$ мм. Досліджено, зони затримки росту вивчаємого зразку № 7 до *E. coli* АТСС 25922 знаходилась на рівні $(22,2 \pm 0,2)$ мм, а до зразку № 8 – $(23,2 \pm 0,3)$ мм. Відносно тест-штаму *P. aeruginosa* АТСС 27853 зони затримки росту зразків № 7-8 знаходились в межах $(17,2 \pm 0,1)$ мм – $(19,2 \pm 0,2)$ мм, відповідно.

При вивченні антимікотичної дії зразків нових гелевих композицій з ЕХВ 1 % відносно тест-штамів грибів *M. furfur* 973 та *C. albicans* АТСС 885-653 встановлено протигрибкову активність у зразку №8 (зони затримки росту грибів були на рівні $(24,2 \pm 0,2)$ мм та $(25,3 \pm 0,3)$ мм, відповідно).

Таким чином, за результатами мікробіологічних досліджень відібрано зразок гелевої композиції № 8, який проявив найвищу протимікробну активність до музейних тест-штамів мікроорганізмів.

На наступному етапі нашої роботи було вирішено провести вивчення антибактерійної та антимікотичної дії зразку гелю з ЕХВ № 8 щодо найбільш значущих клінічних збудників вугрової хвороби.

Препаратом порівняння слугувала мазь «Ілон» (Cesra Arzneimittel GmbH & Co. KG, Braunmattstrasse 20, 76532 Baden-Baden, Germany) світло-зеленого кольору, прозора, однорідна мазь з характерним запахом ефірних олій і терпентинової олії. 1 г мазі містить терпентин модрини – 54 мг, терпентинову олію – 72 мг та допоміжні речовини.

При п'ятиразовому відтворенні всіх експериментів мікробне навантаження становило 0,5 од. за стандартом McFarland. Результати проведених досліджень з визначення протимікробної активності гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами № 8 щодо найбільш значущих збудників вугрової хвороби наведено в табл. 4.

За результатами проведених мікробіологічних досліджень зразку № 8 на 17 клінічних штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп, встановлено, що усі піддослідні бактерії і гриби виявились чутливими до вивчаємої гелевої композиції.

Протимікробна активність перспективного зразку гелевої композиції з ЕХВ 1 % та допоміжними речовинами щодо найбільш значущих збудників вугрової хвороби

№ п/п	Тест-штамів мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)	
		Гель № 8	«Ілон»
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	28,6 ± 0,3 ¹⁾	20,3 ± 0,2
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	28,1 ± 0,1 ¹⁾	21,6 ± 0,1
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	29,2±0,3 ¹⁾	20,1 ± 0,2
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28,6 ± 0,1 ¹⁾	20,1 ± 0,1
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29,2±0,2 ¹⁾	21,2 ± 0,1
6	<i>Streptococcus</i> spp.	28,3 ± 0,2 ¹⁾	21,3 ± 0,3
7	<i>Streptococcus</i> spp.	29,3 ± 0,3 ¹⁾	22,1 ± 0,3
8	<i>Streptococcus</i> spp.	28,3 ± 0,2 ¹⁾	21,3 ± 0,2
9	<i>Propionibacterium acnes</i>	28,7 ± 0,4 ¹⁾	20,1 ± 0,2
10	<i>Propionibacterium acnes</i>	29,5 ± 0,2 ¹⁾	20,6 ± 0,2
11	<i>Propionibacterium acnes</i>	28,6± 0,2 ¹⁾	20,3± 0,2
12	<i>Candida albicans</i>	23,8 ± 0,2	20,2 ± 0,2
13	<i>Candida albicans</i>	24,3 ± 0,5 ¹⁾	20,2 ± 0,2
14	<i>Candida albicans</i>	24,1± 0,3 ¹⁾	20,2 ± 0,2
15	<i>Malassezia</i> spp.	23,4 ± 0,2 ¹⁾	20,2 ± 0,2
16	<i>Malassezia</i> spp.	22,2 ± 0,2 ¹⁾	20,1 ± 0,1
17	<i>Malassezia</i> spp.	24,3 ± 0,2 ¹⁾	20,1 ± 0,3

Примітка: ¹⁾ - $p < 0,05$ відмінності статистично значимі у порівнянні з мазью «Ілон».

Найбільш активними виявились мікроорганізми роду *Staphylococcus*, зона затримки росту яких значно перевищувала показники препарату порівняння і знаходилась в межах (28,1 ± 0,1) мм – (29,2 ± 0,3) мм, а зона затримки росту препарату порівняння мазі «Ілон» – на рівні (20,1 ± 0,1) мм – (21,6 ± 0,1) мм.

При дослідженні протимікробної дії гелевої композиції № 8 відносно клінічних ізолятів *Streptococcus* spp. було встановлено, що досліджувані збудники виявили високу антибактерійну активність до дії вивчаемого зразку, зони затримки росту знаходилась в діапазоні (28,3 ± 0,2) мм – (29,3 ± 0,3) мм, які значно перевищували показники препарату порівняння (21,3 ± 0,2) мм – (22,1 ± 0,3) мм.

При дослідженні протимікробної дії вивчаємої гелевої композиції відносно грампозитивних анаеробних *P. acnes* було встановлено, що дані збудники виявилися чутливими до дії відібраного зразку. Зони затримки росту складали $(28,6 \pm 0,2) - (29,5 \pm 0,2)$ мм. і були значно вищі за показники препарату порівняння $(20,1 \pm 0,2) - (20,6 \pm 0,2)$ мм.

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що всі гриби роду *Candida* виявились чутливими до дії зразку № 8. Зони затримки росту знаходились у межах $(23,8 \pm 0,2) - (24,3 \pm 0,5)$ мм і були вищі за показники препарату порівняння $(20,2 \pm 0,2)$ мм ($p > 0,05$).

При вивченні антимікотичної дії представників роду *Malassezia* доведено їх чутливість до дії зразку гелевої композиції № 8 (зони затримки росту знаходились в межах $(22,2 \pm 0,2)$ мм – $(24,3 \pm 0,2)$ мм, яка дещо перевищувала показники препарату порівняння $(20,1 \pm 0,1)$ мм – $(20,2 \pm 0,2)$ мм).

Розроблена гелева композиція на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин № 8 вирізняється широким спектром і високим рівнем протимікробної активності відносно музейних та найбільш значущих клінічних збудників *acne vulgaris* та перевищує показники препарату порівняння (Ілон, Німеччина).

У **сьомому розділі** за результатами морфологічних досліджень, проведених у 9-ти експериментальних групах тварин, встановлено, що у першій групі структурно-функціональні зміни відповідали статеві-віковим параметрам анатоми-функціональної норми лабораторних щурів. Середні значення товщини епідермісу та шару рогових мас становили $(20,11 \pm 0,69) \times 10^{-6}$ м та $(6,07 \pm 0,13) \times 10^{-6}$ м.

Макромікроскопічна будова шкіри особин, що входили до другої групи експериментального спостереження (нанесення гелю-плацебо на епільовану поверхню дорзальної ділянки тулуба), залишалась ідентичною за станом шкіри тварин попередньої групи. Середні значення товщини епідермісу та шару рогових мас не відрізнялись ($p > 0,05$) від показників у першій групі ($(19,79 \pm 0,52) \times 10^{-6}$ м та $(5,99 \pm 0,24) \times 10^{-6}$ м).

Морфологічний аналіз *locus morbi* тварин третьої групи продемонстрував факт ідентичності шкіри та підлеглих їй м'яких тканин за структурою шкірі особин першої групи. Середнє значення товщини кератинового шару у даній групі мало нижчі ($p < 0,05$) параметри ($(3,56 \pm 0,11) \times 10^{-6}$ м), ніж у групі інтактного контролю.

У тварин четвертої групи на дорзальній поверхні тулуба позначений неправильної геометричної (овальної, круглої) форми рановий дефект, розмірами 1 см². Дно ранової порожнини заповнене грануляційною тканиною, волокнистим, клітинним та судинним компонентами з явною перевагою першого.

Клітинний компонент репрезентований макрофагами, лімфоцитами, клітинами фібробластичного ряду та лейкоцитами. Середнє значення товщини шару грануляційної тканини становило $(629,62 \pm 18,53) \times 10^{-6}$ м.

У п'ятій групі тварин структурні зміни шарів ранового дефекту, епідермісу ідентичні змінам четвертої групи. Морфометрично: середні значення товщини шару рогових мас, епітеліального пласта, грануляційної,

сполучної тканин складали відповідно $(6,20 \pm 0,48) \times 10^{-6}$ м, $(22,69 \pm 0,72) \times 10^{-6}$ м, $(612,15 \pm 20,09) \times 10^{-6}$ м та $(139,52 \pm 10,11) \times 10^{-6}$ м. Порівняно із параметрами показників першої групи середні значення товщини шару рогових мас та епідермісу не мали суттєвих відмін ($p > 0,05$). У зазначеній групі порівняно з четвертою середні значення товщини шару грануляційної та сполучної тканини суттєво ($p > 0,05$) не відрізнялись. Отже, за результатами порівняльного аналізу параметрів п'ятої та четвертої груп встановлено, що гель-плацебо не є ефективним, з точки зору стимуляції репараційних процесів, у експериментально модельованому рановому дефекті як ускладненій формі *аспе vulgaris*.

За результатами спостережень у шостій групі встановлено факт цілковитого загоєння ранового дефекту. В області локусу ураження визначений регенерат, репрезентований сполучною тканиною. Результати свідчили на користь органотипічного загоєння ранового дефекту. Середні значення товщини шару епідермісу суттєво ($p < 0,05$) більше за значенням, ніж у першій, другій та п'ятій групах ($(26,75 \pm 0,74) \times 10^{-6}$ м). Середні значення товщини шару рогових мас у шостій групі становило $(3,12 \pm 0,24) \times 10^{-6}$ м, що було суттєво меншим ($p < 0,05$) порівняно з першою, другою та п'ятою групами. Параметри відповідали фактам активації процесів відторгнення рогових мас (гель з ЕХВ 1 %). Середні значення товщини сполучної тканини становило $(726,18 \pm 44,35) \times 10^{-6}$ м, що було значно ($p < 0,05$) вищим за аналогічні показники четвертої та п'ятої груп. Отже, гелева композиція з ЕХВ 1 %, прискорювала процеси відторгнення рогових мас від поверхні епідермісу, стимулювала проліферативну активність епітеліального пласту шкіри.

У сьомій групі (септичні рани) виявлений дефект шкіри з глибиною ураження вщерть до дермального та епідермального шарів. Крайові структури з гнійним / геморагічним ексудатом, позначеними щільністю, напруженням тканини, наявним лейкоцитарно-некротичним шаром, представленим зміненими фрагментами епідермісу, дерми та численними загиблими лейкоцитами.

Ступінь зрілості грануляційної тканини варіабельний. Середні значення товщини лейкоцитарно-некротичного шару, зони демаркації, грануляційної тканини та сполучнотканинного компонентів становили $(228,94 \pm 25,11) \times 10^{-6}$ м, $(149,15 \pm 11,22) \times 10^{-6}$ м, $(319,58 \pm 19,56) \times 10^{-6}$ м, $(78,55 \pm 11,31) \times 10^{-6}$ м. Середні значення товщини шару рогових мас, епідермісу становили $(6,87 \pm 0,92) \times 10^{-6}$ м та $(19,54 \pm 1,11) \times 10^{-6}$ м.

У восьмій групі спостереження не було підстав для окреслення позитивних змін у разі застосування гелю-плацебо (ранозагоючий ефект відсутній). Середні значення товщини рогових мас, епідерміса, лейкоцитарно-некротичного шару, зони демаркації, грануляційної та сполучної тканин склали відповідно $(6,79 \pm 0,61) \times 10^{-6}$ м, $(19,69 \pm 1,25) \times 10^{-6}$ м, $(231,88 \pm 21,20) \times 10^{-6}$ м, $(151,22 \pm 10,15) \times 10^{-6}$ м, $(322,64 \pm 17,71) \times 10^{-6}$ м, $(80,61 \pm 14,15) \times 10^{-6}$ м.

Дослідження у дев'ятій групі показали наявність ранового дефекту. Його глибина досягала дермального, гіподермального шарів, порожнина цілком організована грануляційною тканиною, сполучним компонентом. Середні

значення товщини рогових мас, епідерміса та шару сполучної тканини досягали рівня: $(3,42 \pm 0,11) \times 10^{-6}$ м, $(26,18 \pm 1,42) \times 10^{-6}$ м, $(452,29 \pm 21,95) \times 10^{-6}$ м, $(101,19 \pm 17,74) \times 10^{-6}$ м. Порівняльні дані із сьомою та восьмою групами, показали низьке середнє значення товщини шару рогових мас ($p < 0,05$) та позначену перевагу середніх значень товщини епідерміса, грануляційної та сполучної тканин ($p < 0,05$).

Об'єктивно гелева композиція з ЕХВ 1 % активізує процеси відторгнення рогових мас, проліферативну активність епідермісу, ріст та дозрівання грануляційної тканини, виведення клітинного детриту. Останнє сприяло реалізації протизапального ефекту, бактерицидній, антимікотичній дії, нормалізації біоценозу шкіри.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів експериментальних досліджень та їх теоретичних узагальнень вирішено наукове завдання розробки протимікробного засобу для лікування *acne vulgaris*. Проведено мікробіологічне обґрунтування ефективності протимікробні дії нової гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин відносно найбільш значущих збудників *acne vulgaris* та визначено її органолептичні, фізичні та фізико-хімічні властивості.

1. За результатами дослідження протимікробної активності екстрактів хмелю вуглекислотного вітчизняного та зарубіжних виробників, щодо музейних тест-штамів грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pyogenes* №16706, *P. acnes* ATCC 6919, *P. acnes* ATCC 11827) і грамнегативних (*P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) та грибів *M. furfur* 973 та *C. albicans* ATCC 885-653 встановлено високу антибактерійну та протимікотичну активність у всіх вивчаємих зразків, де що вища дія була виявлена у вітчизняного експериментального зразку з Інституту сільського господарства Полісся НААН України.

2. Вперше доведено повільне формування резистентності у пропіонобактерій та маласезій до 1 % ЕХВ. Динаміка поступового зростання резистентності у *S. aureus* спостерігалась з 20 пасажу із збільшенням МІК у 2-3,5 рази. Зростання стійкості *P. acnes* до дії ЕХВ було зафіксовано починаючи з 15 пасажу, з більш інтенсивним зростанням на 25 – 30 пасажах, МІК збільшувалась від 2,0 до 3,5 мг/мл, а для грибів роду *Malassezia* у 2 - 3 рази, починаючи з 20 пасажу, МІК знаходилась в межах від 2,5 до 3,0 мг/мл.

3. Для лікування *acne vulgaris* розроблено вісім експериментальних зразків (№№ 1-8) гелевих композицій на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин, які відрізняються за кількісним і якісним складом.

4. Встановлено антибактерійна та протимікотична активність нових гелевих композицій з ЕХВ 1% та допоміжних речовин щодо музейних тест-штамів мікроорганізмів. Найвищу протимікробну дію визначено у зразку гелевої композиції № 8.

5. Визначено протимікробну дію гелевої композиції № 8 у порівнянні з антисептичним засобом «Ілон» (Німеччина) відносно 34 найбільш значущих

збудників вугрової хвороби, які належать до різних таксономічних груп. Доведено, що нова гелева композиція на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин характеризується високою протимікробною активністю як до грампозитивних бактерій так і грибів родів *Candida* та *Malassezia*, яка достовірно ($p < 0,05$) перевищувала показники препарату порівняння.

6. Комплексне морфологічне дослідження показало, що гелева композиція з ЕХВ 1 % впливає на процеси відторгнення рогових мас від поверхні епідермісу, що сприяє очищенню пор шкіри, стимуляції проліферативної активності епідермісу крайових зон рани/поверхні регенерату; спонукає процеси очищення ранового дефекту від клітинного детриту (некротизованих тканин); стимулює ріст та дозрівання грануляційної тканини з подальшим перетворенням останньої у сполучну тканину; завдає протизапальної дії; має позначений бактерицидний та антимікотичний ефекти, нормалізує мікробіоценоз шкіри.

7. Встановлено, що нова гелева композиція № 8 на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин, що містить: на 100 г наступні інгредієнти: екстракт хмелю вуглекислотного 1,0 г, спирт етиловий 96 % 5,0 г, пропіленгліколь 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10,0 г, NaOH 10 % розчин 0,9, трілонг Б 0,1 г, вода очищена до 100 г, за фізико-хімічними властивостями відповідає вимогам ДФУ 2 щодо м'яких лікарських засобів: однорідна; рН 6,0 – 7,0; структурна в'язкість 38,74 – 0,44 Па·с; осмотична активність 82 %; термостабільна; стабільна за протимікробною активністю протягом 18 місяців (термін зберігання).

Практичні рекомендації

Нова гелева композиція на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин з протимікробною і протизапальною дією пропонується для проведення наступних етапів випробувань, промислового виготовлення лікарського препарату з подальшим застосуванням в медичній практиці для підвищення ефективності лікування вугрової хвороби та її ускладнень.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Antibiotics and antimicrobial agents of plant origin in medical practice : monograph. / Eloeva Z. V., Makarenko V. D., Kazmirchuk V. V., Ivannik V. Yu., Kazmirchuk Vl. V., Melnyk A. L., Moiseienko T. N., Nevmerzhytskyi V. V., Yakovenko D. V. X.: ООО «Planet-print», 2020. 220 p. (Дисертантом проаналізовано протимікробну дію хмелепродуктів).
2. Аналіз причин розвитку та сучасний погляд на патогенез і методи лікування *acne vulgaris* : collective monograph / Казмірчук В. В., Моїсеєнко Т. М., Торяник І. І., Макаренко В. Д., Невмержицький В. В. *Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine*. Lublin: Izdevnieciba Baltija Publishing, 2017. Vol. 1. P. 102–117. (Здобувач проаналізував значення етіології, патогенезу та лікування *acne vulgaris*).

3. Moiseienko T., Torianyk I., Kazmirchuk V. Застосування препаратів хмелю у лікуванні ускладнених форм акне : monograph. *Relevant issues of development and modernization of the modern science: the experience of countries of Eastern Europe and prospects of Ukraine*. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2018. Vol 5. P. 248–263. (Дисертантом вивчено та проаналізовано лікування ускладнених форм акне).
4. Torianyk I. I., Moiseienko T. M., Kazmirchuk V. V. Хіміко-фізичні аспекти препарату хмелю та його дія у ліках від акне : monograph. *Development of modern science: the experience of European countries and prospects for Ukraine*. Izdevnieciba Baltija Publishing, Riga, Latvia, 2019. С. 308–321. (Автором вивчено та проаналізовано фізичні і фізико-хімічні показники м'яких лікарських засобів).
5. Moiseienko Tetiana, Khrystian Gennadiy, Torianyk Inna Hop-plant carbonate extract. Toxicity. Organic changes : collective monograph. *Integration of traditional and innovative scientific researches: global trends and regional aspect*. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2020. P. 230–243. (Дисертант проаналізував протимікробну дію хмелепродуктів).
6. Moiseienko Tetiana M., Torianyk Inna I., Khrystian Gennadiy Ye. Morphological efficacy evaluation of gel with carbon dioxide extract of hops in case of complicated wound infection *acne vulgaris*. *Wiadomości Lekarski*. Official journal of the Polish Medical Association. 2021. Vol. LXXIV, Is. 1. P.112–117. (**Scopus**). (Дисертантом досліджені морфологічні зміни у шкірі щурів).
7. Моїсеєнко Т. М. Перспективи розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування вугрової хвороби. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 3 (76). С. 9–14. (Дисертант дослідив ефективність протимікробних засобів для лікування вугрової хвороби).
8. Диференційна діагностика різновидів аспе (*acne vulgaris*). Типологічний аналіз її структурно-функціональних складових / Торяник І. І., Моїсеєнко Т. М., Казмірчук В. В., Попова Н. Г. *Scientific discussion*, Прага: Czech Republic, 2017. Vol. 1, № 12. P. 7–12. (Дисертантом проаналізовано диференційну діагностику з іншими різновидами *acne*).
9. Антистафілококова активність вуглекислотного екстракту хмелю / Невмержицький В. В., Іваннік В. Ю., Казмірчук В. В., Моїсеєнко Т. М., Волков Т. О., Торяник І. І., Сорокоумова Л. К., Сорокоумов В. П. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. № 2, Т.22. С. 297–300. (Дисертантом проведено дослідження антистафілококової активності ЕХВ).
10. Моїсеєнко Т. М., Торяник І. І., Казмірчук В. В. Роль та значення prurigo у диференційній діагностиці *acne vulgaris*. *The 5th International conference Science and society*. Hamilton, Canada, 2018. P. 839–847. (Автором проаналізовано диференційну діагностику *acne vulgaris*).
11. Перспективы разработки лекарственных средств на основе углекислотного экстракта хмеля для лечения заболеваний стафилококковой этиологии / Казмирчук В. В., Иванник В. Ю., Невмержицкий В. В., Моїсеєнко Т. Н. Волков Т. О. *Academy Journal*. 2018. 2 (4). P. 104–110. (Автором самостійно

досліджено протимікробну дію ЕХВ на референтних і клінічних штаммах мікроорганізмів роду *Staphylococcus*).

12. Лікувально-косметичні фітозасоби для місцевого застосування : пат. № 110799 UA. U 2016 03243 / М. М Бойко, О. І. Зайцев, І. Д. Євтушенко, А. В. Євтушенко, Т. П. Осолодченко, В. В. Казмірчук, Т. О. Волков, В. В. Невмержицький, А. Л. Мельник, Т. М. Моїсеєнко, Є. Т. Жілякова, О. О. Новіков ; заявл. 29.03.2016 ; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20. 8 с. (Дисертант приймала участь у розробці лікувально-косметичних фітозасобів у формі гелю на основі ЕХВ та інших лікарських речовин).
13. Протимікробний засіб для лікування *acne vulgaris* : пат. 143589 UA. U 2019 11879 / Казмірчук В. В., Моїсеєнко Т. М., Довга І. М., Мінухін В. В., Рижук С. М., Проценко Л. В., Ляшенко М. І. Торяник І. І., Волянський А. Ю., Іваннік В. Ю., Частій Т. В., Поволокіна І. В., Макаренко В. Д., Шульга Н. М., Бомко Т. В., Сорокоумов В. П., Казмірчук Вол. Віктор. ; заявл. 13.12.2019 ; опубл. 10.08.2020. Бюл. № 15. 5 с. (Дисертантом проведено мікробіологічні експерименти з вивчення антибактерійної та протигрибкової активності ЕХВ).
14. Технологія створення протимікробного засобу для лікування *acne vulgaris* : технологія 0620U000032 / Казмірчук В. В., Моїсеєнко Т. М., Довга І. М. ; опубл. 12.2019. (Дисертант приймала участь у створенні нового протимікробного засобу у формі гелю для лікування *acne vulgaris*).
15. Benmoussa H., Moiseyenko T. M., Nevmerzhitkiy V. V. Study of antimicrobial activity of some medications for topical treatment of acne. *Молодая фармация – потенциал будущего* : сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 года. СПб.: СПХФА, 2016. С. 760–762. (Дисертант визначив протимікробну дію препаратів для місцевого лікування *acne vulgaris*).
16. Моїсеєнко Т. М., Торяник І. І., Казмірчук В. В. Клініко-морфологічна характеристика *acne vulgaris*. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : International research and practice conference, October 20–21, 2017. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing». P. 64–66. (Дисертантом вивчено клініко-морфологічну характеристику *acne vulgaris*).
17. Моїсеєнко Т. М. Розробка протимікробного засобу на основі хмелепродуктів для лікування вугрової хвороби. *Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрямки наукових досліджень* : збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 28-29 липня 2017 р. Дніпро, 2017. С. 23–25. (Автором самостійно проведено мікробіологічні дослідження хмелепродуктів).
18. Обґрунтування складу нового протимікробного засобу для лікування *acne vulgaris* / Моїсеєнко Т. М., Довга І. М., Невмержицький В. В., Поволокіна І. В., Юдін І. П., Непорада Н. В., Казмірчук В. В.: XV з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 11-15 вересня 2017 р.

Одеса, 2017. С. 212. (Автор приймала участь у розробці нового засобу для лікування *acne vulgaris*).

19. Перспективи розробки лікарського засобу на основі екстрактів хмелю для лікування вугрової хвороби / Моїсеєнко Т. М., Рудик Р. І., Казмірчук В. В., Проценко Л. В., Ляшенко М. І., Карпенко О. Є., Макаренко В. Д.. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : науково-практична конференція з міжнародною участю, яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука, 29 січня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 128–129. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження з вивчення протимікробної активності екстрактів хмелю).
20. Волков Д. В., Моїсеєнко Т. М., Казмірчук В. В. Розробка лікарського засобу місцевого застосування для лікування *acne vulgaris*. Актуальні питання сучасної медицини : XV міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, посвячена 213-річчю зі дня заснування та 25-річчю зі дня відродження медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків, 2018. С. 56–57. (Дисертант приймав участь у розробці лікарського засобу для місцевого лікування *acne vulgaris*).
21. Антифунгальна активність екстракту хмелю вуглекислотного відносно грибів роду *Malassezia* при вугровій хворобі / Каліберда Р. В., Моїсеєнко Т. М., Казмірчук В. В., Частій Т. В., Іваннік В. Ю., Торяник І. І., Казмірчук В. В. Актуальні питання сучасної медицини : XVI міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, посвячена 25-річчю від дня народження кафедр внутрішньої медицини, хірургічних хвороб, загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 28-29 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 113–114. (Дисертантом проведено дослідження антифунгальної активності ЕХВ щодо грибів роду *Malassezia*).
22. Протимікробні властивості нового лікарського засобу для лікування *acne vulgaris* / Моїсеєнко Т. М., Довга І. М., Проценко Л. В., Частій Т. В., Поволокіна І. В., Торяник І. І., Іваннік В. Ю., Волянська Н. О., Казмірчук В. В. Довкілля і здоров'я : матеріали науково-практичної конференції, 25-26 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 127–128. (Автором проведено дослідження протимікробної активності розробленого гелю щодо найбільш розповсюджених збудників *acne vulgaris*).
23. Швидкість формування резистентності у клінічних штамів *S. aureus* і *P. aeruginosa* до дії екстракту хмелю вуглекислотного / Казмірчук В. В., Невмержицький В. В., Проценко Л. В., Іваннік В. Ю., Моїсеєнко Т. М., Волков Т. О., Юдін І. П., Мельник А. Л., Сорокоумов В. П. Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини : збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, 21-22 червня 2019 р. Львів, 2019. С. 85–88. (Дисертантом проведено дослідження швидкості формування резистентності до дії ЕХВ у клінічних штамів мікроорганізмів).

24. Протимікробна активність гелевої композиції з екстрактом хмелю вуглекислотного щодо збудників вугрової хвороби у підлітків / Будаков В. О., Моїсеєнко Т. М., Частій Т. В., Іваннік В. Ю., Казмірчук В. В., Казмірчук Вл. В.. Актуальні питання сучасної медицини : XVII міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, 26-27 березня 2020 р. Харків, 2020. С. 51–52. (Дисертант визначила протимікробну активність гелевої композиції з ЕХВ на клінічних мікроорганізмів).
25. Швидкість формування резистентності у клінічних штамів грибів роду *Malassezia* до дії екстракту хмелю вуглекислотного / Моїсеєнко Т. М., Частій Т. В., Казмірчук В. В., Радченко О. А., Казмірчук В. В.. Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині : матеріали дистанційної наук.-прак. конф., 19 березня 2020 року. Х.: НФаУ, 2020 С. 55. (Дисертантом досліджено швидкість формування резистентності клінічних штамів грибів роду *Malassezia* до дії ЕХВ 1%).

АНОТАЦІЯ

Моїсеєнко Т. М. Мікробіологічне обґрунтування розробки протимікробного засобу на основі екстракту хмелю вуглекислотного для лікування *acne vulgaris*. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. – Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», Харків, 2021.

У дисертаційній роботі на основі результатів експериментальних досліджень та їх теоретичних узагальнень вирішено наукове завдання щодо розробки протимікробного засобу для підвищення ефективності лікування *acne vulgaris*. Вперше встановлено повільне формування резистентності *Propionibacterium acnes* і ліпофільних грибів роду *Malassezia* щодо ЕХВ.

Визначено широкий спектр і високі рівні протимікробної активності відносно музейних і клінічних найбільш значущих збудників *acne vulgaris* оптимального складу нової гелевої композиції на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин, що містить на 100 г наступні інгредієнти: ЕХВ 1,0 г, етиловий спирт 5,0 г, пропіленгліколь 10,0 г, карбомер 0,7г, ПЕО 400 10,0 г, натрій гідроксид 10% розчин 0,9 г, трілонг Б 0,10 г та вода очищена до 100 г.

Встановлено, що нова гелева композиція № 8 на основі ЕХВ 1 % та допоміжних речовин за фізико-хімічними властивостями відповідає вимогам ДФУ 2 щодо м'яких лікарських засобів: однорідна; рН 6,0 – 7,0; структурна в'язкість 38,74 – 0,44 Па·с; осмотична активність 82 %; термостабільна; стабільна за протимікробною активністю протягом 18 місяців.

Ключові слова: екстракт хмелю вуглекислотного, гелеві композиції, мікроорганізми, протимікробна активність, *acne vulgaris*.

АННОТАЦИЯ

Моисеенко Т. Н. Микробиологическое обоснование разработки противомикробного средства на основании экстракту хмелю углекислотного для лечения *acne vulgaris*. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 – микробиология. – Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологи им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, 2021.

В диссертационной работе на основании результатов экспериментальных исследований и их теоретических обобщений решена научная задача по разработке противомикробного средства для повышения эффективности лечения *acne vulgaris*. Впервые установлено медленное формирование резистентности *Propionibacterium acnes* и липофильных грибов рода *Malassezia* к ЭХВ.

Установлен широкий спектр и высокие уровни противомикробной активности в отношении музейных и клинических наиболее значимых возбудителей *acne vulgaris* оптимального состава новой гелевой композиции с ЭХУ 1 % и вспомогательных веществ, которая на 100 г. содержит следующие ингредиенты: ЭХУ 1,0 г, этиловый спирт 5,0 г, пропиленгликоль 10,0, карбомер 0,7 г, ПЕО 400 10, г, натрия гидрооксид 10 % раствора 0,9 г, трилонг Б 0,10 г, и вода очищенная до 100 г.

Новая гелевая композиция № 8 с ЭХУ 1 % и вспомогательными веществами по своим физико-химическим свойствам полностью соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины к мягким лекарственным средствам: однородная; рН 6,0-7,0; структурная вязкость 38,74 – 0,44 Па · с; осмотическая активность 82 %; термостабильная, стабильная за противомикробной активностью на протяжении 18 месяцев.

Ключевые слова: экстракт хмеля углекислотного, гелевые композиции, микроорганизмы, протимикробная активность, *acne vulgaris*.

ANNOTATION

Moiseienko T. M. Microbiological substantiation of development of antimicrobial agent on the basis of extract of honey of carbon dioxide for the treatment of *acne vulgaris*. – As a manuscript.

Thesis for receiving Candidate of Medical Science Degree in the specialty 03.00.07 «Microbiology». - State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkov, 2021.

In the dissertation work the scientific task of developing an antimicrobial agent for increasing the efficiency of *acne vulgaris* treatment was solved experimentally.

A slow formation of resistance of *Propionibacterium acnes* and *Malassezia spp.* to HEC was proved experimentally for the first time.

For the first time, a series of experimental samples of gel compositions based on 1 % HEC and excipients in different concentrations were developed, which differ in quantitative and qualitative composition.

On the basis of the experimental data obtained, a wide range and high levels of antimicrobial activity against the museum and clinical most significant causative agents of *acne vulgaris* of the optimal composition of a new gel composition with HEC 1 % and excipients, which contains the following ingredients per 100 g: HEC 1.0 g, ethyl alcohol 5.0 g, propylene glycol 10.0, carbomer 0.7 g, PEO 400 10, g, sodium hydroxide 10% solution 0.9 g, trilong B 0.10 g, and purified water to 100 g.

New gel composition № 8 with HEC 1 % and excipients has been found to be fully compliant with the State Pharmacopoeia of Ukraine requirements for soft medicines by its physico-chemical properties: homogeneous; pH 6.0-7.0; structural viscosity 38.74 - 0.44 Pa · s; osmotic activity 82 %; thermo-stable, stable in antimicrobial activity during 18 months.

A comprehensive morphological study has shown that the gel with HEC 1 % is a highly effective drug for the treatment of acne vulgaris of medium and severe degree, with existing complications in the form of deep wound defects. Experimentally synthesized gel with an extract of hops carbonic acid objectively processes detachment of horny masses from the surface of the epidermis, which contributes to the purification of skin pores, stimulation of proliferative activity of the epidermis of the marginal zones of the wound / regenerate surface; induces processes of clearing wound defect from cellular detritus (necrotized tissues) stimulates growth and maturation of granulation tissue with subsequent transformation of the latter into connective tissue; it has anti-inflammatory action; has marked bactericidal and antimycotic effects, normalizes skin microbiocenosis.

A new gel composition with HEC 1 % and excipients with antimicrobial and anti-inflammatory activity has been developed for the following stages of testing, industrial production of the drug with subsequent use in medical practice to improve the effectiveness of treatment of acne and its complications.

Key words: carbon hop extract, gel compositions, microorganisms, antimicrobial activity, *acne vulgaris*.