



**ЛПСОН**

**Вікторія Вікторівна** – доктор хімічних наук, професор, завідувач лабораторії медико-біологічних досліджень Інституту хімії функціональних матеріалів Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»

## НОВІТНІ БАГАТОКОМПОНЕНТНІ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 11 березня 2026 року

*У доповіді наведено актуальні результати фундаментальних і прикладних досліджень, проведених в Інституті хімії функціональних матеріалів Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» і спрямованих на створення новітніх молекулярних матеріалів, призначених для розроблення нових м'яких лікарських засобів у формі мазей для лікування мультирезистентних ранових інфекцій.*

Вельмишановний головуєчий!  
Вельмишановні члени Президії!

Сьогодні у світі надзвичайно гостро стоїть проблема бактеріальної резистентності, тобто здатності бактерій виживати під дією відомих антибіотиків. Глобальне поширення в клінічній практиці мультирезистентних форм збудників інфекційних захворювань пов'язане насамперед з природною здатністю бактерій до мутацій, неконтрольованим вживанням чи неправильним призначенням ліків, перериванням курсу лікування, помилками у діагностиці, а також з надмірним використанням антибіотиків у тваринництві. Це одна з найбільших загроз у сфері охорони здоров'я, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), входить до першої десятки глобальних ризиків для людства.

Згідно з результатами великого дослідження, яке охоплювало дані для 204 країн і територій світу [1], кількість смертельних випадків, пов'язаних з бактеріальною антимікробною резистентністю, у 2019 р. сягнула майже 5 млн. При цьому найкраща ситуація спостерігалася в регіоні Австралазії (Австралія, Нова Зеландія та прилеглі тихоокеанські острови), а найбільш загрозлива — в країнах Сахелю в Африці, Південній Азії та Східній Європі (до цього регіону належить і Україна). І якщо найближчим часом не вдасться знайти якісь дієві способи хоча б

часткового вирішення цієї проблеми, прогноз очікується невтішний — до 2050 р. кількість летальних випадків, спричинених виключно інфекційними захворюваннями, зросте до 10 млн на рік.

В Україні під час війни ситуація з недостатньою ефективністю наявних антимікробних препаратів проти резистентних штамів патогенів істотно ускладнилася. Через воєнні дії військові та цивільні зазнають поранень і травм, які часто супроводжуються різноманітними ускладненнями, зокрема й бактеріальними. Перебування таких пацієнтів у медичних закладах є тривалим, що збільшує ймовірність розвитку полірезистентних інфекцій.

Які ж можуть бути потенційні шляхи подолання бактеріальної резистентності? Мікробіологи вважають, що найкращий шлях — це винайдення нових продуцентів, тобто мікроорганізмів, які продукуватимуть нові антибіотики. Однак це довгий шлях, і він потребує змінення як технології отримання біологічної маси, так і умов культивування мікроорганізмів та вилучення метаболітів, адже й досі в промисловості фактично використовуються технології періоду винайдення стрептоміцину.

Інший шлях — це синтез нових органічних сполук. На сьогодні на фармацевтичному ринку переважна більшість представників нового покоління антибактеріальних лікарських засобів по суті є модифікаціями вже відомих і широко використовуваних сполук. За останні п'ять років з'явився лише один антибіотик з абсолютно новою будовою молекули, але він придатний для лікування негоспітальної, тобто нерезистентної, форми пневмонії.

Третій можливий шлях вирішення проблеми бактеріальної резистентності пов'язаний із використанням синтетичних сполук у комбінації з фізичними методами активації їхньої антибактеріальної активності. Прикладом може бути так звана фотодинамічна терапія, коли пацієнту вводять препарат, що містить світлочутливі речовини (фотосенсибілізатори), які накопичуються переважно в патологічних клітинах. Потім для активації фотосенсибілізатора цю зону опромінюють світлом з певною до-

вжиною хвилі і в такий спосіб руйнують лише цільові клітини, а здорові тканини залишаються неушкодженими. Цей метод уже набув поширення в онкології (переважно для лікування раку шкіри), дерматології (зокрема, для лікування псоріазу), стоматології (для лікування пародонтиту), а також у косметології, але для боротьби з рановими інфекціями він поки що не підходить.

Втім, усі перелічені шляхи не дадуть швидкого результату, в найкращому разі це справа завтрашнього дня, а нам потрібні дієві методи вже зараз. На щастя, є ще один шлях, який може поліпшити ситуацію з антибіотикорезистентністю в найближчій перспективі. Йдеться про створення раціональних лікарських форм на базі відомих активних фармацевтичних інгредієнтів у комбінації зі специфічними допоміжними речовинами, які можна назвати «руйнівниками резистентності».

Сполуки, що руйнують стійкість до антибіотиків, відомі. Це, зокрема, циклопірокс, лоперамід, берберин, налоксон, налтрексон, куркумін, епігалокатехін-3-галат (ЕГКГ) та ін. [2]. Для того, щоб сполука відіграла роль «руйнівника резистентності», вона не обов'язково повинна проявляти власні антибактеріальні властивості. Наприклад, циклопірокс має протигрибкову дію, лоперамід — субстанція, що входить до поширеного лікарського засобу, відомого під торговою назвою Імодіум, налоксон і налтрексон взагалі є антагоністами опіоїдів, тобто їх використовують при передозуванні наркотичними засобами морфінового ряду, куркумін міститься в корені куркуми, а ЕГКГ — компонент зеленого чаю, і лише берберину притаманні антибактеріальні властивості. Ці речовини підсилюють дію антибіотиків за іншими механізмами, не пов'язаними з їхньою антибактеріальною дією. Так, деякі з них блокують так званий цитокіновий шторм — фізіологічну реакцію організму на інфекцію, під час якої імунна система викидає в кров велику кількість цитокінів, або розвиток сепсису в разі великого бактеріального навантаження.

Проте «руйнівники резистентності» мають вибірково дію. В таблиці наведено дані про ві-

дому на сьогодні селективність таких речовин у поєднанні з представниками основних класів антибактеріальних засобів. Крім антибіотиків, у таблиці представлено й фторхінолони. Це синтетичні препарати, тому їх не можна зраховувати до антибіотиків, але вони мають дуже потужну антибактеріальну дію, і для них, як і для аміноглікозидів, «руйнівників резистентності» поки що не виявлено. Не виявлено їх і для антибіотиків з групи макролідів.

У 2022 р. опубліковано ґрунтовне дослідження групи ізраїльських науковців [3], присвячене вивченню антивірулентної активності 3,3'-бісіндолілметану (3,3'-БІМ) — сполуки природного походження, яка міститься в рослинах родини хрестоцвітів (Cruciferae). Коли ми вживаємо гірчицю або різні види капусти в непереробленому вигляді, то під дією кислотного середовища шлунку виділяється 3,3'-БІМ. Ця сполука не токсична — у своїх дослідженнях ми перевіряли це і дійшли висновку, що навіть за дози 5 г/кг вона не виявляє токсичності для організму. А у згаданій роботі дослідники показали, що комбінації 3,3'-БІМ з тобраміцином і гентаміцином (антибіотики групи аміноглікозидів) значно посилюють дію цих антибіотиків на основні грамнегативні патогени. Науковці навіть запропонували лікарську форму на основі такої комбінації, але вона непридатна для лікування ранових інфекцій, оскільки містить диметилсульфоксид.

Зважаючи на ці дані ізраїльських колег, ми поставили собі за мету перевірити можливість подолання резистентності до відомих активних фармацевтичних інгредієнтів з групи фторхінолонів введенням 3,3'-БІМ до складу м'яких лікарських форм для лікування ранових інфекцій, адже, як уже зазначалося вище, для фторхінолонів поки що не було виявлено «руйнівників резистентності».

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати цілу низку завдань:

- підібрати склад маzewої основи;
- розробити методику контролю якості 3,3'-БІМ і провести його стандартизацію як потенційного допоміжного компонента ліків;
- розробити фармацевтичні композиції з фторхінолонами і різним вмістом 3,3'-БІМ;
- оцінити *in vitro* ефективність розроблених композицій щодо стандартних та панрезистентних клінічних штамів грамнопозитивних і грамнегативних мікроорганізмів;
- визначити здатність 3,3'-БІМ гальмувати процес утворення біоплівки патогенними бактеріями.

Створення маzewої основи для м'яких лікарських форм є тривалим і досить складним процесом. По-перше, маzewі основи бувають кількох типів: ліпофільні, тобто жиророзчинні (для лікування ранових інфекцій вони не підходять), гідрофільні та емульсії (найчастіше їх використовують для кремів). Основа для ма-

**Вибірковий вплив «руйнівників резистентності» на основні класи антибактеріальних засобів**

Класи антибактеріальних препаратів	Речовини — «руйнівники резистентності»	
	для грамнегативних бактерій	для грамнопозитивних бактерій
Карбапенеми, цефалоспорини, пеніциліни	Циклопірокс, лоперамід, ЕГКГ, налоксон, налтрексон, макроліди	Куркумін, берберин, ЕГКГ
Поліміксини	Лоперамід	—
Аміноглікозиди	Не виявлено	—
Фторхінолони	Не виявлено	Куркумін
Тетрацикліни	Лоперамід	Куркумін
Глікопептиди	—	Налоксон, налтрексон, куркумін (разом із ванкоміцином або метронідазолом)
Макроліди	—	Не виявлено

зей має бути гідрофільною, щоб забезпечити хорошу взаємодію з рідинами в рані, з певною пружністю і в'язкістю, щоб вона заповнювала ранову порожнину і за температури тіла дещо розтікалася.

Ми вивчили розчинність 3,3'-БІМ у різних неводних та змішаних розчинниках і, проаналізувавши отримані результати, зупинилися на поліетиленгліколевій системі. На ринку пропонують поліетиленгліколі, або, як їх називають у фармацевтичній промисловості, макроголі, різного ступеня полімеризації. Наприклад, макрогол 400 — це рідина, макрогол 1500 — в'язка субстанція, а макрогол 6000 — легко-розчинна тверда речовина. Тому, комбінуючи ці компоненти, можна підібрати мазеву основу з такими реологічними властивостями, які дозволяють ефективно вивільняти активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ).

Загалом правильно підібрана мазева основа значною мірою визначає дієвість лікарського засобу. Якщо АФІ вивільняється недостатньо або погано розподіляється в рановій порожнині, то ніякого ефекту від мазі не буде.

Поліетиленгліолева основа завдяки великій кількості гідроксильних груп добре зв'язує рідину і за рахунок осмотичного ефекту висмоктує ексудат з рани, але дуже погано вивільняє потрібні нам активні інгредієнти з групи фторхінолонів (норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Для того щоб поліпшити процес вивільнення, потрібно додати до мазевої основи поверхнево активні речовини (ПАР). Ми зупинилися на полоксамерах — синтетичних неіоногенних ПАР, співполімерах поліетиленоксиду та поліпропіленоксиду. Інша проблема полягала в тому, що 3,3'-БІМ не розчиняється у воді і більше того — за її наявності досить швидко окиснюється. Тому, щоб система була гомогенною, довелося додати розчинник — *N*-метилпіролідон і антиоксиданти — бутилгідроксіанізол та бутилгідрокситолуол для запобігання окисненню.

Зрештою ми розробили таку рецептуру:

- 0,1 % офлоксацину;
- 1,0 % 3,3'-БІМ;
- 0,02 % бутилгідроксіанізолу;



Рис. 1. Лабораторний реактор-гомогенізатор для виготовлення мазей

- 0,1 % бутилгідрокситолуолу;
- 3,7 % полоксамеру 338;
- 5,0 % макроголу 6000;
- 20,0 % макроголу 1500;
- 6,82 % *N*-метилпіролідону;
- 22,11 % макроголу 400;
- 41,15 % пропіленгліколю.

На рис. 1 показано використаний нами лабораторний реактор-гомогенізатор для виготовлення мазей, але ми маємо і напівпромислові реактори.

Оскільки 3,3'-БІМ зареєстровано в Україні як дієтичну добавку, для використання у фармацевтичній практиці необхідно було його стандартизувати. На основі методу рідинної хроматографії ми розробили методики ідентифікації 3,3'-БІМ та його кількісного визначення, які було валідовано відповідно до настанови ІСН Q2 (R2).

Потім ми визначили реологічні властивості розробленої мазі і показали, що вони повністю відповідають вимогам до таких лікарських засобів (рис. 2).

Далі потрібно було оцінити ступінь вивільнення АФІ з мазевої основи. Ми зробили це в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з целюлози за температури  $32 \pm 0,5$  °C і показали, що офлоксацин поступово надходить в рану, досягаючи необхідної концентрації (рис. 3).

Крім того, в модельному експерименті було досліджено здатність мазевої основи адсорбувати гнійний ексудат з рани (рис. 4).

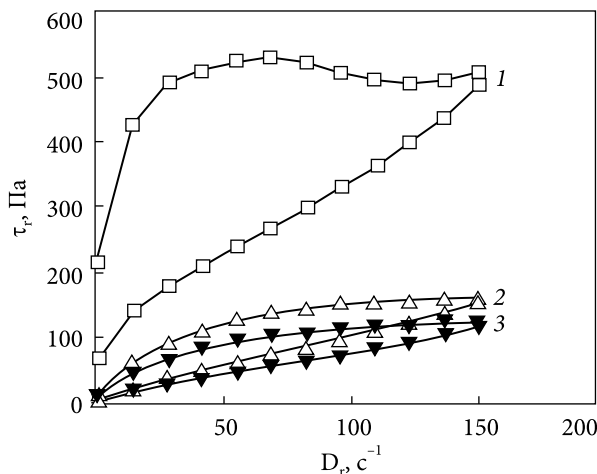


Рис. 2. Реограми мазі на водорозчинній основі за різних температур: 1 — 25 °С; 2 — 32 °С; 3 — 37 °С

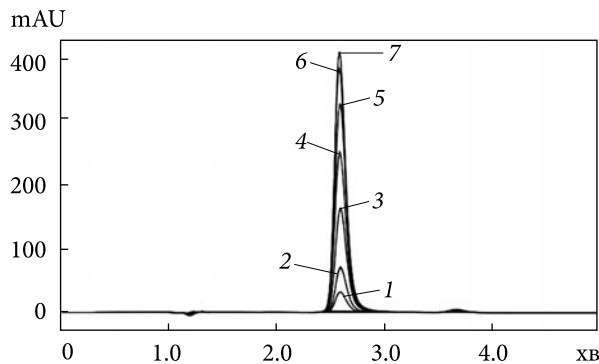


Рис. 3. Хроматограми діалізату (піки з середнім значенням  $R_t = 2,586$  хв відповідають офлоксацину). Зразки відібрано через: 1 — 30 хв; 2 — 1 год; 3 — 2 год; 4 — 3 год; 5 — 4 год; 6 — 5 год; 7 — 6 год

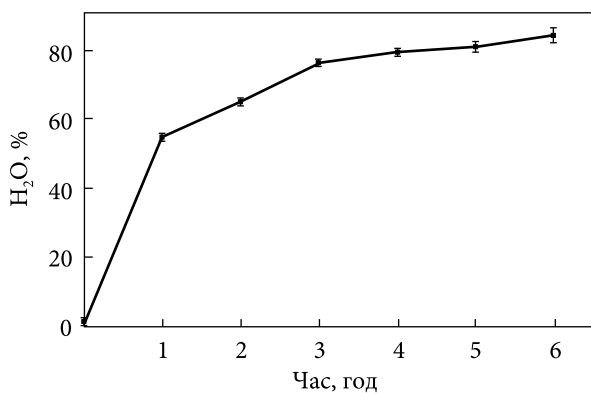


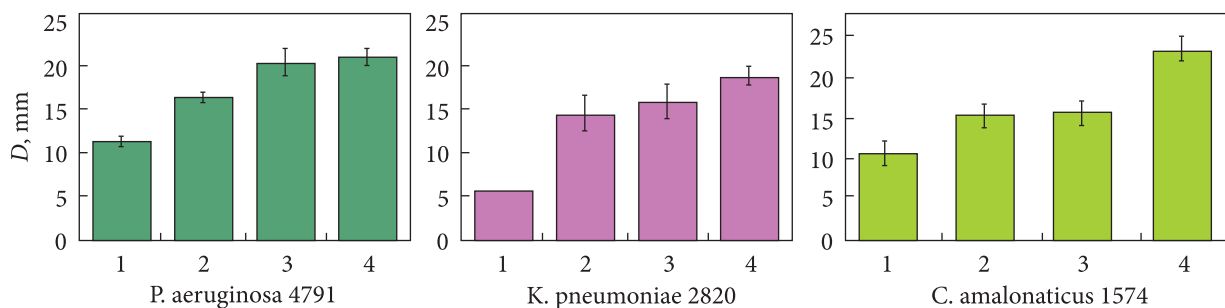
Рис. 4. Залежність вмісту абсорбованої води від часу для зразка, відібраного з камери-донора

Нарешті необхідно було перевірити, як нова мазева композиція працює загалом і чи є позитивний ефект від додавання 3,3'-БІМ. Спочатку в експериментах *in vitro* ми оцінили ефективність розробленої композиції щодо стандартних штамів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Роботи виконувалися за грантом Національного фонду досліджень України, але це був короткий проект, і ми не встигли виконати весь обсяг запланованих робіт. Тому ми продовжили ці дослідження в рамках співпраці з нашими харківськими колегами з Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», однак працювали вже на госпітальних штамів бактерій, виділених безпосередньо з ран бійців, які лікувалися у військовому шпиталі Харкова.

У мікробіологічних дослідженнях ми вивчали дію різних антибіотиків на ці клінічні штами, і як виявилось, майже всі бактеріальні штами були панрезистентними. Наприклад, проти клінічного резистентного штаму синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*), яка є загрозливим патогеном для осіб з ослабленим імунітетом і часто призводить до летальних наслідків, традиційні групи антибактеріальних засобів, такі як аміноглікозиди, фторхінолони,  $\beta$ -лактами, виявилися взагалі неефективними. І навіть препарат колістин, який належить до антимікробних засобів групи резерву, або, як їх ще називають, «антибіотиків останньої надії», показав ефективність лише на рівні 55 %.

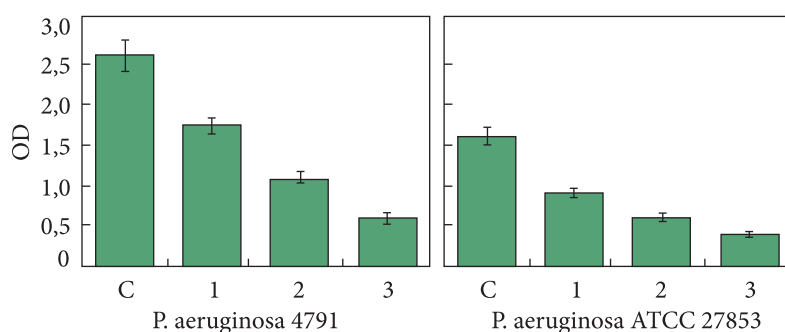
Ми встановили, що додавання до офлоксацину (0,1 %) різних кількостей 3,3'-БІМ збільшує діаметри зон затримки росту бактерій. Зокрема, на стандартному штамі синьогнійної палички (*P. aeruginosa* ATCC 27853) ця зона зростає від  $29,33 \pm 1,43$  мм для мазі без 3,3'-БІМ до  $35,00 \pm 2,48$  мм для мазі офлоксацину (0,1 %) з додаванням 1 % 3,3'-БІМ, а на госпітальному штамі *P. aeruginosa* 4791 — від  $11,33 \pm 1,43$  до  $21,00 \pm 2,48$  мм відповідно.

На рис. 5 наведено діаграми, які показують, як впливає додавання різних концентрацій 3,3'-БІМ до офлоксацину (0,1 %) на затримку росту таких патогенів, як синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), клебсієла пневмонії, або палич-



**Рис. 5.** Діаметри зон затримки росту госпітальних штамів патогенів *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* і *C. amalonaticus* під дією мазі офлоксацину (0,1 %) з додаванням різних кількостей 3,3'-БІМ: 1 — контроль (мазь офлоксацину без додавання 3,3'-БІМ); 2 — 0,1 % 3,3'-БІМ; 3 — 0,5 % 3,3'-БІМ; 4 — 1,0 % 3,3'-БІМ

**Рис. 6.** Оптична густина біоплівки, утворених госпітальним штамом *P. aeruginosa* 4791 і стандартним штамом *P. aeruginosa* ATCC 27853 під дією: 1 — 1,0 % 3,3'-БІМ; 2 — 0,1 % офлоксацину; 3 — 1,0 % 3,3'-БІМ + 0,1 % офлоксацину; С — контроль (без офлоксацину і 3,3'-БІМ)



ка Фрідлендера (*K. pneumoniae*), та цитробактер амалонатикус (*C. amalonaticus*).

Крім того, для розуміння механізму дії 3,3'-БІМ у мазевій композиції ми дослідили процеси утворення цими бактеріями біоплівки — складних спільнот мікроорганізмів, оточених позаклітинним матриксом для прикріплення до різних поверхонь. Бактерії всередині плівки обмінюються генетичним матеріалом, спілкуються між собою за допомогою сигнальних молекул (так зване quorum sensing — відчуття кворуму), що значно підвищує їхню стійкість до антибіотиків та інших зовнішніх впливів.

Ми показали, що за присутності 3,3'-БІМ біоплівка *P. aeruginosa* утворюється більш тонка, неоднорідна, з досить великими прогалинами, що значною мірою перешкоджає формуванню резистентності бактерій (рис. 6).

Отже, в проведених нами дослідженнях було доведено перспективність одночасного застосування фторхінолонів і 3,3'-БІМ в мазевих препаратах для місцевого лікування гнійних ран.

Накопичення в рановій тканині високої концентрації фторхінолону та подолання резистентності бактерій завдяки додаванню 3,3'-БІМ має не лише сприяти високій ефективності лікування та зменшенню побічних ефектів від системного введення препарату, а й перешкоджати утворенню резистентних штамів бактерій.

Проведені дослідження є підґрунтям для подальшого фармацевтичного розроблення м'яких лікарських засобів, які після відповідного вивчення та реєстрації можна застосовувати для загоєння інфікованих резистентними штамми бактерій гнійних ран, що складно лікувати традиційними методами.

Отримані результати захищено патентом на винахід і опубліковано у фаховому журналі ACS Applied Materials & Interfaces [4].

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання підготувала О.О. Мележик

## REFERENCES

1. Murray C.J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022. **399**(10325): 629—655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. Brown D. Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015. **14**(12): 821—832. <https://doi.org/10.1038/nrd4675>
3. Golberg K., Markus V., Kagan B., Barzanizan S., Yaniv K., Terah K., Kramarsky-Winter E., Marks R.S., Kushmaro A. Anti-virulence activity of 3,3'-diindolylmethane (DIM): a bioactive cruciferous phytochemical with accelerated wound healing benefits. *Pharmaceutics*. 2022. **14**(5): 967. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050967>
4. Lipson V., Bezugla O., Dzhoraiieva S., Kutasevych Ya., Liapunova A., Zinchenko I., Vacula V., Chebanov V., Lyapunov N. Effect of 3,3'-diindolylmethane on the antibacterial activity of fluoroquinolones as constituents of potential drug products for topical application. *Appl. Mater. Interfaces*. 2025. **17**(34): 47906—47918. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c08154>

Victoria V. Lipson

*Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-1785>

## NOVEL MULTICOMPONENT BIOMEDICAL MATERIALS TO OVERCOME BACTERIAL RESISTANCE

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, March 11, 2026

The report presents the current results of fundamental and applied research conducted at the Institute of Functional Materials Chemistry of the State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine. The research is aimed at creating novel molecular materials intended for the development of new soft drugs in the form of ointments for the treatment of multidrug-resistant wound infections.

**Cite this article:** Lipson V.V. Novel multicomponent biomedical materials to overcome bacterial resistance (transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, March 11, 2026). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2026. (6): 24—30. <https://doi.org/10.15407/visn2026.06.024>