

UDC 678.0:615.012

SIMULATION OF THE APPLICATION OF POLYMER COMPOSITE MATERIALS WITH FUNGICIDAL ACTION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

Roman V. Kachan ^{1*}, Volodymyr I. Bessarabov^{1,2}, Galina I. Kuzmina¹, Vadym M. Lisovyi¹¹Kyiv National University of Technologies and Design, 2, Mala Shyianovska, Kyiv, 01011, Ukraine²L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, 50, Kharkivs'ke shose, Kyiv, 02155, Ukraine

Received 10 June 2024; accepted 10 September 2024; available online 20 October 2024

Abstract

The object of research is the process of forming the properties of polymer composite materials with fungicidal properties in the production of medical products. In this work, the problem of effective polymer composite materials with fungicidal properties, which were specially developed to protect the nail from onychomycosis pathogens, was solved. The obtained results give grounds for asserting that the developed polymer composite materials have pronounced fungicidal properties against the causative agents of onychomycosis. Thanks to the optimal composition, the developed polymer materials have the ability to diffuse into the thickness of the nail. It was established that the membrane of bull hooves is the most similar in properties and chemical composition to the human nail and can be used as a model of the human nail in the study of the fungicidal activity of polymers, as well as the determination of the diffusion of active substances in the thickness of the nail. Pronounced diffusion of active substances into the composition of the nail is explained by the presence of urea in the formulation. Also, the effectiveness of the developed polymer materials is influenced by the fact that cation active surfactants, which were not previously used in antifungal agents, were used as active substances. It is shown that almost all the proposed variants of the polymer composite material with fungicidal action are effective against onychomycosis pathogens, except for the variants that contain polyhexamethylenebiguanide hydrochloride as an active substance. The presented results can be useful in the development of polymer composite materials with fungicidal properties for the prevention and treatment of onychomycosis. The practical application of these results is possible in the production of medical products.

Keywords: polymer composite material; varnish with fungicidal properties; nail onychomycosis.

РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНИХ ЛАКОВИХ ПОКРИТТІВ З ФУНГІЦИДНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ

Роман В. Качан ¹, Володимир І. Бессарабов ^{1,2}, Галина І. Кузьміна ¹, Вадим М. Лісовий ¹¹Київський національний університет технологій та дизайну, 2, Мала Шияновська, Київ, 01011, Україна²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка, 50, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна

Анотація

Об'єкт дослідження – процес формування властивостей лакових покриттів з фунгіцидними властивостями у розробці рецептури виробів медичного призначення. У даній роботі вирішувалась проблема наявності ефективних лакових покриттів з фунгіцидними властивостями, які були спеціально розроблені для захисту нігтя від збудників оніхомікозу. Отримані результати дають підстави стверджувати, що розроблені лакові покриття мають виражені фунгіцидні властивості щодо збудників оніхомікозу. Завдяки оптимальному складу вони мають здатність до дифузії активних речовин у товщу нігтя. Встановлено, що мембрана бичачих копит є найбільш схожою за властивостями і хімічним складом на людський ніготь та може бути використана як модель людського нігтя у дослідженні фунгіцидної активності лакових покриттів, а також визначенні дифузії активних речовин у товщу нігтя. Виразена дифузія активних речовин до складу нігтя пояснюється наявністю у рецептурі карбаміду. Також на ефективність розроблених матеріалів впливає те, що у якості активних речовин використані катіоактивні ПАВ, які раніше не застосовувались у протигрибкових засобах. Показано, що майже всі запропоновані варіанти лакових покриттів з фунгіцидною дією є ефективними щодо збудників оніхомікозу, крім варіантів, які у своєму складі містять у якості активної речовини полігексаметиленбігуанід гідрохлорид. Представлені результати можуть бути корисними у розробці лакових покриттів з фунгіцидними властивостями для профілактики та лікуванні оніхомікозу. Практичне застосування даних результатів можливе у виробництві виробів медичного призначення.

Ключові слова: лакові покриття; лак з фунгіцидними властивостями; оніхомікоз нігтя.

*Corresponding author: e-mail: kachanr@gmail.com

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v32i3.305932

Вступ

Значна кількість мікозів у людей пояснюється невірним харчуванням, частим використанням бактерицидних препаратів (у більшості випадків – антибіотиків) та гормональних речовин, нехтування правилами особистої гігієни. Грибкові інфекції нігтів (оніхомікози) залишаються досить гострою проблемою в теперішній час, незважаючи на велику кількість протигрибкових засобів. Метою лікування оніхомікозів є знезараження грибкового збудника, відновлення нігтя та запобігання повторному інфікуванню [1]. Поширеність оніхомікозу сягає третини дорослого населення, а в певних групах ще значно вища, наприклад, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, у людей з ослабленим імунітетом та літніх людей. Основна частина нігтя людини складається з альфа кератину – натурального полімеру, який потенційно може бути сумісним з іншими полімерами [2]. Переважна кількість класичних препаратів для лікування мікозів є неефективними за оніхомікозів. Це пояснюється анатомічними особливостями нігтя та його хімічним складом. Верхній (дорсальний) шар становить основний бар'єр для дифузії ліків через нігтьову пластину, незважаючи на те, що він має товщину лише в кілька клітинних шарів [3]. Коли препарат застосовується місцево, він може накопичуватися в дорсальному поверхневому шарі нігтя і демонструвати дуже обмежену дифузію в глибокий вентральний шар і ложе [3]. Нанесений на поверхню нігтя препарат не завжди досягає збудника – грибка, розташованого в нігтьовому ложі, і тим більше в матриці [2]. Крім цього, лікування оніхомікозу відрізняється подовженим терміном лікування від інших видів мікозів. Воно потребує мінімум три місяці, а в деяких випадках може зайняти роки [4; 5]. Тривалість лікування пов'язана з процесом доставки активних речовин до всіх частин нігтя та знезараженням збудників оніхомікозу. Після успішної ліквідації патогенів ніготь залишається досить ослабленим і інфекція часто повертається знову. Тому потрібен час, щоб виріс новий, здоровий ніготь. У цей період також відбувається лікування [5].

Є гостра потреба у засобі для лікування та профілактики грибкових інфекцій нігтя, який би не чинив негативного впливу на організм людини та був ефективним щодо збудників даної хвороби. У зв'язку з тим, що легше

хворобу попередити, ніж лікувати, необхідно в ході створення нового засобу акцентувати увагу не тільки на лікуванні, але й на захисті нігтя від інфікування. Значна частина активних речовин, що входять до складу лакових покриттів, які використовуються для профілактики та лікування, втратили свою ефективність. Це пояснюється адаптацією мікрофлори до цих речовин. Також слід зауважити, що велика кількість полімерних засобів не має здатності дифундувати активні речовини до товщі нігтя. Як результат, фунгіцидна дія спостерігається лише на поверхні нігтя. Але цього недостатньо, збудники залишаються в інших частинах нігтя.

Виходячи з наведеного вище, для створення ефективного матеріалу з фунгіцидною дією необхідно використовувати активні речовини, які не мали тривалого застосування у протигрибкових засобах. Це мінімізує ризик їх адаптації. Крім цього, вони повинні мати здатність до дифузії в усі шари нігтя. Визначаючи ефективність згаданих матеріалів, слід використовувати не лише класичний метод дифузії в агар, але й інші методи аналізу. Ці методи повинні надавати інформацію про активність засобу у наближених до реальних умов використання.

Наукова тематика зі створення лакових покриттів з фунгіцидною здатністю для профілактики і лікування ураження нігтів грибковою мікрофлорою є актуальною. Це пояснюється великою кількістю мікозів нігтів та тривалим періодом його лікування. Тому дослідження, присвячені розробці ефективних лакових покриттів з фунгіцидною властивістю, створених для захисту нігтя, заслуговують значної уваги.

Експериментальна частина

У роботі [1] описано проблему оніхомікозів, дане захворювання викликає сильні місцеві болі, заважає вести нормальну життєву активність.

Пероральне лікування оніхомікозу має низку обмежень безпеки через системні побічні ефекти та лікарську взаємодію [4; 5]. Більше того, через обмеженість судинного доступу до нігтьової пластинки та її бар'єрних властивостей системне лікування захворювань нігтів найчастіше виявляється неефективним. Таким чином, місцеве лікування є кращим медичним вибором. Однак, проблемою доставки ліків до нігтя є

ефективний бар'єр нігтьової пластинки, оскільки цей бар'єр може зменшити або навіть запобігти абсорбції адекватної кількості ліків у тканині-мішені [5]. Наявність лише засобу з фунгіцидною дією не забезпечує ефективне лікування та профілактику оніхомікозу. Це пов'язано з багатьма факторами: значна кількість засобів тривалий час не може знаходитись на нігті, вони або стікають, або висихають і, як результат, активнодіючі речовини не здатні проникати глибоко в тканини. Твердий шар кератину і компактна структура нігтьової пластинки виступають в якості бар'єру для дифузії лікарських засобів через нігтьову пластину. Концентрація місцевого препарату може впасти в 1000 разів від зовнішньої до внутрішньої поверхні. Гідрофільний характер нігтьової пластини також виключає абсорбцію більшості ліпофільних молекул з високою молекулярною масою, щоб підвести препарат до зараженого нігтьового ложа за наявності гіперкератозу [2]. Недоліком роботи [2] є відсутність досліджень впливу карбаміду на ніготь або його модель. Тому у подальшому необхідно вивчити цей вплив у експериментальних умовах.

Наведенні результати досліджень показують часту неефективність місцевих засобів у лікуванні оніхомікозу. Причиною цього є погана дифузія засобів до товщі нігтя [3]. У дослідженні було акцентовано увагу на низькій проникності фунгіцидних засобів до нігтю. Запропоновано використовувати мембрани копит великої рогатої худоби для визначення проникності активнодіючих речовин до нігтя [6]. Цей підхід пояснюється схожістю нігтя людини з копитом бика, проте є певні відмінності [7]. Оскільки була визначена актуальність створення моделі нігтя, у роботі [8] наведена технологія виготовлення мембран великого рогатого скота у якості моделі нігтя людини. Але в ході дослідження ефективності засобів для лікування оніхомікозу не потрібно нехтувати клінічними методами дослідження [9]. Тому після створення лакового покриття з фунгіцидними властивостями і перевірки його фунгіцидної активності класичними методами необхідно провести доклінічні дослідження. Це, насамперед, визначення ефективності щодо збудників оніхомікозу на реальному об'єкті, який буде подібним за хімічним складом, будовою та властивостями з людським нігтем. Під час дослідження

фунгіцидної дії запропонованих засобів акцентувати увагу їх ефективності не лише на певні шари нігтя, а системно, на весь ніготь.

Поява місцевих високоефективних і малотоксичних засобів, переважно полімерного походження, з фунгіцидною дією значно полегшила лікування мікозів [2]. До таких засобів можна віднести: лаки, гелі, пластирі, креми, мазі і т. п. Але значна кількість з них не приносить значного прогресу в лікуванні та профілактиці оніхомікозів. Недоліком кремів, гелів та мазей є те, що вони не можуть тривалий час знаходитись на поверхні нігтя. Дані засоби легко витираються та змиваються [10]. А за короткої експозиції активнодіючі компоненти, що забезпечують фунгіцидну дію цих засобів, не встигають дифундувати у гарно захищену структуру нігтя [10]. Твердий шар кератину завдяки своєму хімічному складу слугує надійним бар'єром для дифузії лікарських засобів через нігтьову пластину. Тому для тривалої взаємодії з нігтем залишається два види місцевих лікарських засобів: лаки та пластирі. Найбільш зручною та естетичною формою місцевого лікарського засобу є матеріал у вигляді лаку. Проте, як показали результати застосування лаків з фунгіцидною дією, значна частка з них виявляється недостатньо ефективною.

Головна функція лаку з фунгіцидною дією – знезаразити збудників оніхомікозу по всій товщі нігтя. Як було згадано вище, не всі лаки з фунгіцидною дією ефективні в лікуванні оніхомікозу, хоча вони мають виражену фунгіцидну дію. Тому також треба підібрати оптимальну методику дослідження фунгіцидної дії лаків для нігтів з протигрибковою активністю. Ця методика повинна не тільки давати змогу оцінити фунгіцидну ефективність лаку, а й надавати інформацію про дифузію активнодіючої речовини в товщу нігтя. Таким чином буде забезпечений повний фунгіцидний ефект для всього нігтя. Упродовж багатьох років із-за складності пошуку ефективних рішень для лікування оніхомікозу були розроблені моделі *in vitro*, які можуть імітувати людський ніготь [3]. У літературі найчастіше використовуваними моделями нігтів є трупні нігті, обрізки людських нігтів і мембрани бичачих копит. Трупні нігті – найменш використовувана модель, оскільки відновлення нігтів потребує більше часу і, що більш важливо, вимагає бюрократичного

схвалення, що може значно затримати процес дослідження [3; 6; 7].

Вибір був зупинений на бичачих копитах, оскільки вони найбільше за властивостями схожі на людський ніготь, складаються з великої кількості альфа-кератину. Нігтьова пластинка людини і кератинова мембрана бичачих копит мають схожі властивості і поведуться, як гелеві гідрофільні мембрани [8; 9]. Серед великої кількості різноманітних білків в організмі тварин особливе місце займає кератин – фібрилярний білок епідермісу шкіри, волосся, копит, кігтів і т. п. Кератини – це основний тип високоспеціалізованих фібрилярних білків, які в організмах людини і тварин виконують захисну або структурну функцію. Вони синтезуються епітеліальними клітинами епідермісу, у якому складають основну масу його рогового шару. Основними відмінностями кератину людського нігтя та бичачих копит є взаємовідносини між амінокислотними групами і їх внутрішньою структурою. Крім того, вони мають високий вміст сульфідних груп, що забезпечує надзвичайну твердість кератину [8].

Моделі, що використовуються для нігтьової пластини людини, включають різноманітні полімерні матеріали білкового походження. Однак сумісність різних досліджень утруднена, оскільки параметри не стандартизовані, а кількість порівняльних даних недостатня для нігтьової пластини людини. Отримання порівняльних даних зазвичай не вдається через відсутність відповідних тест-систем, що дозволяють проводити експерименти в умовах, близьких до людських. Тому досі було проведено мало порівняльних досліджень із нігтьовими пластинами людини. Оскільки копитні мембрани досить доступні, їх можна послідовно використовувати для оцінки нових систем доставки ліків, що сприяє поліпшенню терапії нігтів. У якості тест-об'єкта було обрано стінку копита бика. Вона слугувала моделлю нігтя. Копита були отримані безпосередньо з місцевої бійні. Спочатку копита оброблювали етанолом з метою знезараження від мікрофлори, протирали паперовими рушниками та зберігали в морозильній камері (-18 °C) до подальшої переробки. Передня та бічні пластини копита бика зняті шляхом розрізання його на три частини за допомогою звичайного лобзика. Ці шматочки використовувалися для

виготовлення нігтьових перетинок з копита бика за допомогою стрічкової пилки [11].

Щоб забезпечити найбільшу подібність з матеріалом нігтів людини, з кератинової мембрани бичачих копит вирізали диски товщиною приблизно 0.8–1.0 мм. Нігтьова пластинка людини (найбільш видима частина нігтьового апарату) має товщину 0.25–0.60 мм.

Таким чином, з копит тварин можна зробити найоптимальнішу модель людського нігтя, яка буде схожа з ним за хімічним складом, твердістю та товщиною пластини. Важливим є питання щодо використання цієї моделі для визначення ефективності лакованих покриттів. Було вирішено наносити матеріал на одну сторону нігтя. У подальшому інфікували поживне середовище тест-мікроорганізмами, які є збудниками оніхомікозу.

Диск клали необробленою стороною на поживне середовище. Це дає можливість оцінити дифузійну активність речовин у товщу нігтя. Якщо навколо диска на поживному середовищі з'являється зона затримки росту мікрофлори, значить, відбувається дифузійна активність речовин через товщу нігтя, і лакове покриття володіє активністю щодо тест-мікроорганізмів. Якщо зони затримки немає – дифузійна активність речовини не мають фунгіцидної активності. Ефективність всіх досліджених варіантів лакових покриттів було доведено раніше класичним методом дифузії в агар.

На одну сторону зразка копита наносили варіанти лакових покриттів. Після нанесення їх використовували по закінченню повного висихання, інша сторона залишалась чистою – без будь-якої обробки.

У подальшому для визначення дифузії активності речовин та їх ефективності щодо збудників оніхомікозу використовували метод дифузії в агар. Він є якісним методом, що дає можливість швидко оцінити чутливість мікроорганізмів до фунгіцидних засобів або досліджуваних сполук.

Основою методу є здатність речовин дифундувати в агар та викликати інгібування росту тест-штаму. Швидкість дифузії речовин в агар залежить від хімічної природи речовини та розчинника, складу середовища та рН. Метод ґрунтується на здатності активної речовини дифундувати в агар, на який проведено посів тест-культури. Результати, одержані цим методом,

дозволяють охарактеризувати фунгіцидну активність досліджуваного зразка, бо зони затримки росту грибів утворюються внаслідок дифузії біологічно активних речовин у щільне поживне середовище.

Під час експерименту використовували тест-штами грибів роду *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* і *Aspergillus niger*. Були створені максимально сприятливі умови для культивування та визначення чутливості грибів, використовували поживне середовище Сабуро, яке є оптимальним для росту грибів. Чашки Петрі однакового розміру були встановлені на горизонтальну поверхню та в них залито поживне середовище по 15 мл в кожну, яке інфіковано тест-культурою. Середовища Сабуро (виробник – компанія HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) після внесення інокуляту підсушували з поверхні, для чого залишали чашки з напіввідкритою кришкою не більше ніж на 15 хв.

Для вирощування та інкубації мікроорганізмів застосували термостат ТС-80м². Культивування *Candida albicans* проводили за температури 37 °С, *Trichophyton mentagrophytes* та *Aspergillus niger* – за температури 32 °С. Концентрацію суспензій *Candida albicans* визначали за допомогою нефелометра Densi-La-Meter-2 («Erba Lachema s.r.o.», Чехія); *Trichophyton mentagrophytes* та *Aspergillus niger* – з використанням камери Горяєва.

Кінцева концентрація інокулюму становила 0.5×10^5 – 2.5×10^5 КУО/мл. Після застигання поживного середовища на його поверхню клали диски з мембрани бичачих копит, одна сторона диска була покрита лаковим покриттям. Диск на поживне середовище клали стороною, що не була покрита лаком. Дане дослідження дозволяло

моделювати реальні умови дифузії активної речовини в товщу нігтя. Товщина диска з кератинової мембрани бичачих копит була вибрана на рівні людського нігтя. Відповідно, якщо за результатами досліджень були виявлені зони пригнічення росту мікроорганізмів, то активна речовина може дифундувати у товщу нігтя і знезаражувати мікрофлору. Попередні результати враховували через 24 години, остаточні – через 72 години [12].

Грибний газон повинен бути суцільним, однакової щільності на всій поверхні чашки Петрі, отримані зони затримки росту мають бути рівномірно круглими. Чашки у перевернутому положенні поміщали на темну матову поверхню. Реєстрацію результатів проводили у відбитому світлі. Під час вимірювання зон затримки росту орієнтувались на зону повного пригнічення видимого росту, діаметр зон вимірювали з точністю до 1.0 мм, користувались для цього штангенциркулем.

Онїхомікоз здебільшого викликається дерматофітами, пліснявою та дріжджами [13] і може вражати як нігті на руках, так і на ногах. Це проявляється у змінах нігтів, таких як неприродний колір, помутніння, потовщення або аномальний характер росту, а також пошкодження нігтьової пластини [14], які корелюють з фізичним та психологічним дискомфортом через як короткострокове, так і довгострокове пошкодження [10; 14; 15]. Тому останнім часом проводиться багато робіт по створенню нових засобів для лікування онїхомікозу, це переважно засоби у вигляді лаку.

Для отримання лаку з фунгіцидною дією використовують переважно основний перелік сировини, вказаний у табл. 1.

Таблиця 1

Види сировини, що використовуються для виробництва лакових покриттів (лаків для нігтів з фунгіцидною дією)

Table 1

Types of raw materials used for the production of varnish coatings (nail varnishes with a fungicidal effect)

Вид сировини	Функція сировини
Полімери (плівкоутворювачі)	Утворюють плівку покриття на поверхні нігтя
Пластифікатори	Надають полімерній плівці гнучкості та стійкості до зовнішніх впливів при експлуатації на нігтьовій пластині
Розчинники	Органічні рідини розчиняють плівкоутворювачі, а після нанесення випаровуються, чим сприяють формуванню плівки покриття на нігті
Поглиначі ультрафіолету	Захищають лакове покриття від негативного впливу ультрафіолету
Консерванти	Захищають лакове покриття від ураження мікроорганізмами, таким чином зберігають від псування
Активні речовини	Мають фунгіцидну дію щодо збудників онїхомікозу

Крім стандартних речовин до складу лаку можуть входити компоненти, що покращують його функціональні властивості. Так, з метою покращення дифузії активної речовини у товщу нігтя, розпушення і видалення уражених ділянок нігтя пропонується використовувати карбамід у концентрації 7 %. Покращення дифузії біологічно-активної речовини в присутності карбаміду пояснюється маленькими розмірами його молекул та можливістю руйнування водневих зв'язків, тому він може застосовуватись як речовина-провідник [16]. Присутність цієї речовини у складі буде по важливості однаковим з присутністю біологічно-активної речовини. Це пояснюється властивістю карбаміду підсилювати дифузію фунгіцидного агента у товщу нігтя. Фунгіцидний ефект лише на поверхні нігтя має незначний вплив на лікування оніхомікозу. Він може бути застосований лише з метою профілактики оніхомікозу, за умови, що даний засіб буде перспективним матеріалом з пролонгованою фунгіцидною дією.

Інфекційні захворювання є серйозною проблемою для здоров'я людини й у ветеринарії і, отже, для світової економіки [16]. Результатом масового використання антибіотиків та біоцидів у минулому столітті стала швидка еволюція високорезистентних мікроорганізмів, включаючи бактерії, гриби, віруси та паразити, що ставить під загрозу здатність лікувати поширені інфекції. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) визнає, що інфекції, викликані мікроорганізмами з лікарською стійкістю, є однією з трьох головних загроз глобальному здоров'ю [17]. За прогнозами, до 2050 року вони можуть викликати 10 мільйонів смертей на рік [18].

Останнім часом до багатьох антимікробних агентів виникла резистентність мікрофлори. Це пояснюється частим застосуванням антимікробних засобів та в невірних режимах. Активні речовини протигрибкових засобів не є винятком. Як результат, значна кількість протигрибкових засобів втрачають свою ефективність і, відповідно, їх застосування не дає очікуваного результату – знищення грибової мікрофлори. Тому є потреба у пошуку нових фунгіцидних агентів, які не використовувались у складах протигрибкових засобів та до того ж є безпечними для людини. В цьому пошуку звернули увагу на клас речовин, що відносяться до катіонних

поверхнево-активних речовин (ПАР). Значна кількість даних сполук мають антимікробну дію, є безпечними для людини і досі не використовуються у складі протигрибкових засобів.

За останні кілька десятиліть були отримані сотні нових катіонних поверхнево-активних речовин для підвищення антимікробної ефективності, мінімізації доз поверхнево-активних речовин та зниження вибіркової стимуляції бактерій. Алкілпіридиній та алкілтриметиламонійгалогенідні поверхнево-активні речовини часто використовуються як антибактеріальні засоби, їх відносять до четвертинних амонієвих сполук (ЧАС) [19–22]. ЧАС широко використовуються як ефективні біоцидні агенти, оскільки мають високу стабільність у зовнішньому середовищі, малу токсичність, високу проникність крізь мембрани і характеризуються незначним подразненням шкіри. ЧАС є **катіонами**, які притягуються до негативно заряджених бактеріальних білків як грампозитивних, так і грамотригативних бактерій і можуть діяти як універсальні протимікробні речовини [23; 24].

Звичайні четвертинні амонієві сполуки являють собою катіонні амфіфільні молекули з протимікробною активністю широкого спектра і широко використовуються як дезінфікуючі та антисептичні засоби для загальної гігієни та клінічних цілей [23]. ЧАС проявляють свою біологічну активність, головним чином, викликаючи руйнацію мембран мікроорганізмів [24].

Відома суміш чотирьох ЧАС, що складається з диметилбензиламоній, октилдецилдиметиламоній, діоктилдиметиламоній та дидецилдиметиламоній хлоридів. Це є сумішшю дволанцюгових четвертинних амонієвих сполук і алкілдиметилбензиламоній хлориду. Використовується як активний інгредієнт у засобах для дезінфекції твердих поверхонь, рук, інших об'єктів, як складова засобів для очищення води. Було встановлено, що ці продукти забезпечують високу біоцидну дію проти широкого спектру мікроорганізмів: бактерій, грибів, вірусів, водоростей. Ця четвертинна амонієва сполука «четвертого покоління» забезпечує потужну бактерицидну, фунгіцидну, віруліцидну дію [25].

Дидецилдиметиламоній хлорид – катіонна поверхнево-активна речовина, яка належить до сімейства четвертинних амонієвих сполук. Він широко використовується як ефективний

дезінфікуючий, консервуючий та антимікробний засіб завдяки широкому спектру дії проти бактерій, грибків, водоростей та вірусів. Хімічна структура сполуки складається з центрального атома азоту, оточеного чотирма алкільними групами, дві з яких є децильними, а інші – метильними. Дидецилдиметиламоній хлорид (ДДАХ) використовується у якості дезінфікуючого засобу для різних поверхонь, включаючи лабораторне обладнання, виробничі приміщення та чисті кімнати. Його антимікробні властивості допомагають запобігти розмноженню та поширенню шкідливих мікроорганізмів, забезпечуючи чисте та стерильне середовище. ДДАХ часто застосовують у водопідготовці. Водоочисні споруди використовують його завдяки біоцидним властивостям. Дидецилдиметиламоній хлорид має здатність контролювати зростання мікроорганізмів, що робить його цінним інструментом підтримки гігієни води. Він є поширеним інгредієнтом у засобах особистої гігієни, таких як шампуні, гелі для душу та дезінфікуючі засоби для рук. Його антимікробні властивості допомагають запобігти розмноженню бактерій та грибків, забезпечуючи безпеку продукції та продовжуючи термін її зберігання. Використання дидецилдиметиламонію хлориду у засобах особистої гігієни сприяє зменшенню ризику інфекцій [25].

Третинний амін (амінопропилдодецилпропандіамін) представляє собою малотоксичну для людини сполуку, має широкий спектр антимікробної дії, ефективно знезаражує грампозитивні, грамнегативні бактерії, гриби, віруси і мікобактерії туберкульозу. Також знищує бактерії у споровій формі. Застосовується у складі дезінфікуючих засобів, антисептиків для шкіри. Зберігає високу ефективність навіть за низьких температур та за наявності важких органічних забруднень, таких як кров і білок. Ефективний проти вірусів, таких як гепатит В (HBV). Продукт стабільний у широкому діапазоні рівнів рН і може використовуватись у багатьох напрямках: харчова промисловість, інституційна, ветеринарна та медична сфери [25].

Полігексабігуанід гідрохлорид (ПГМБ-гх) належить до класу полімерних антимікробних препаратів на основі гуанідину. Особливістю ПГМБ-гх є наявність декількох гуанідинових груп у молекулі, що підсилює його бактерицидну активність. Він є катіонним

біоцидом, який продається у всьому світі завдяки своїй високій антимікробній активності, хімічній стабільності, низькій токсичності та розумній вартості. Ефективність проти клітинних організмів обумовлена основною бігуанідною групою, прикріпленою до гнучкої прокладки гексаметиленовою групою. Максимальна біоцидна ефективність досягається використанням шести метиленових груп у якості спейсера між бігуанідними групами. Летальна дія ПГМБ-гх полягає в незворотному руйнуванні важливих клітинних компонентів вірусів, бактерій і грибів внаслідок пошкодження цитоплазматичної мембрани. Полігексабігуанід гідрохлорид використовується для виробництва дезінфікуючих засобів, консервантів, бактерицидів, фунгіцидів, антимікробних реагентів, біоцидних присадок. Також застосовується в медичній та ветеринарній дезінфекції, дезінфекції в харчовій промисловості, дезінфекції систем вентиляції та кондиціонування повітря. Очищення та знезараження води, зокрема в системах централізованого та нецентралізованого питного водопостачання, питної та технічної води під час транспортування на великі відстані, води зворотних систем технічного та питного водопостачання [26].

Таким чином, всі запропоновані біоцидні агенти мають широкий спектр антимікробної дії, застосовуються у багатьох галузях для знищення мікрофлори, але не використовуються у складах протигрибкових засобів для лікування мікотичної інфекції.

Результати та їх обговорення

Дослідженням лаків класичним методом дифузії в агар було встановлено, що всі запропоновані склади мають виражену фунгіцидну дію до тестових мікроорганізмів: дріжджів, дерматофітів та плісневих грибів. Найменший фунгіцидний ефект мають полімерні матеріали, що у своєму складі в якості активуючих речовин містили полігексаметиленбігуанід (ПГМБГ). Але ці композиції також мали задовільну фунгіцидну дію. В ході дослідження було встановлено, що найбільш виражений фунгіцидний ефект мають лакові покриття, які у своєму складі містять у якості активуючих речовин: суміш чотирьох ЧАС та третинний амін. Крім цього слід відмітити, що фунгіцидна активність у лакових покриттях на основі

нітроцелюлози є дещо вищою, ніж у полімерних матеріалів на основі акрилат кополімеру. Але полімерні матеріали на основі акрилат кополімеру мають більш виражені пролонговані фунгіцидні властивості. Це пов'язано з тим, що активні речовини швидше дифундують з нітроцелюлози, ніж акрилат полімеру [27].

Зони інгібування лакових покриттів щодо показових тест-культур *A. niger* та *C. albicans*

двома методами, наведенні на рис. 1-4. Варіант лаку 1 (Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Суміш 4 ЧАС – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %) та 2 (Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %).

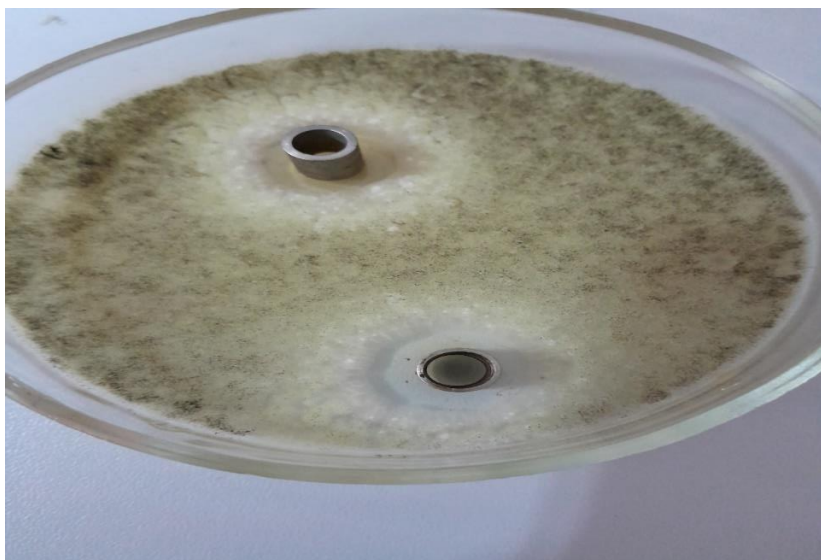


Рис. 1. Варіант лаку 1 та 2 . Тест-культура *A. niger* класичний метод дифузії в агар (без моделі) із застосуванням циліндру в який додавали лак

Fig. 1. Varnish variant 1 and 2 . Test culture *A. niger* classical method of diffusion in agar (without model) with the use of a cylinder to which varnish was added

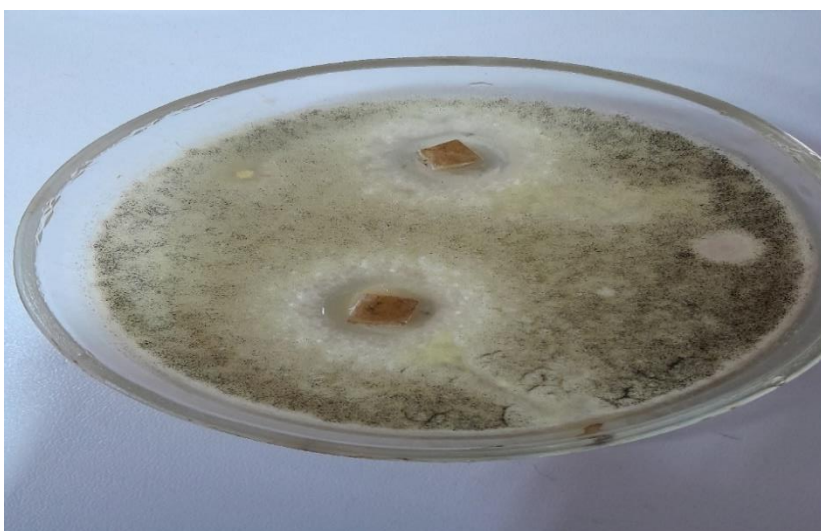


Рис. 2. Варіант лаку 1 та 2. Тест-культура *A. niger* з моделлю нігтя

Fig. 2. Variant of varnish 1 and 2. Test culture of *A. niger* with a nail model

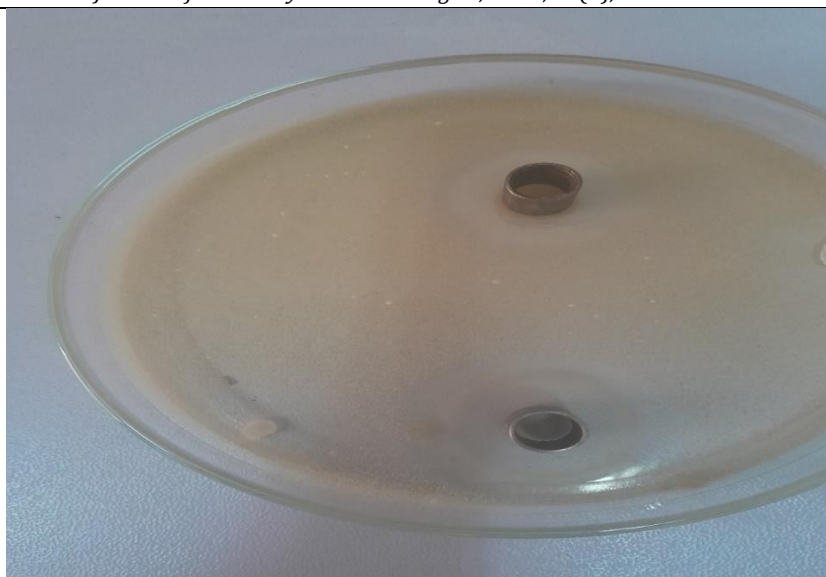


Рис. 3. Варіант лаку 1 та 2. Тест-культура *C. albicans*, класичний метод дифузії в агар (без моделі) із застосуванням циліндру, в який додавали лак

Fig. 3. Variant of varnish 1 and 2. Test culture of *C. albicans*, classical method of diffusion in agar (without a model) using a cylinder to which varnish was added

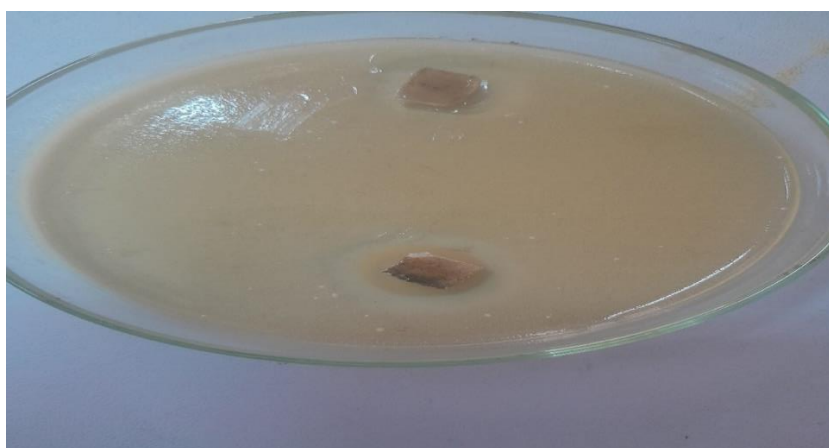


Рис. 4. Варіант лаку 1 та 2. Тест-культура *C. albicans* з моделлю нігтя

Fig. 4. Variant of varnish 1 and 2. Test culture of *C. albicans* with a nail model

Відповідно, маємо на перших етапах більш виражену фунгіцидну активність у матеріалів з нітроцелюлози, яка з часом зменшується, і навпаки, у полімерів на основі акрилат кополімеру [27]. Результати визначення фунгіцидної дії полімерних матеріалів з використанням моделі нігтя наведенні у табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення фунгіцидної активності нових лакових покриттів та відомого протигрибкового лакового покриття методом дифузії в агар-агарі використовуючи у якості моделі нігтя – диск мембрани бичачих копит

Table 2

The results of determining the fungicidal activity of new varnish coatings and the known antifungal varnish coating by the diffusion method in agar-agar using the nail as a model - the disc of the membrane of the bull's hooves

<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Зона інгібування в см		
Відомий протигрибковий лак (контроль)		
1.4	1.3	1.6
Варіант 1. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Суміш 4 ЧАС – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %		
2.0	1.8	2.5
Варіант 2. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %		
1.9	1.7	2.3

Варіант 3. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Третинний амін – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %	2.0	1.8	2.3
Варіант 4. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Полігексабігуанід гідрохлорид – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %	1.5	0.9	2.0
Варіант 5. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бензофенон 1 – 0.5 %; Бутилацетат – 5.7%; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Суміш 4 ЧАС – 0.2%; Етанол абсолютний до 100 %	2.0	1.7	2.5
Варіант 6. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бензофенон 1 – 0.5 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0.2 %; Етанол абсолютний до 100 %	1.8	1.6	2.3
Варіант 7. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бензофенон 1 – 0.5 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Третинний амін – 0.2%; Етанол абсолютний до 100 %	2.0	1.7	2.3
Варіант 8. Нітроцелюлоза – 15 %; Триацетин – 1.2 %; Бензофенон 1 – 0.5 %; Бутилацетат – 5.7 %; Етилацетат – 17.2 %; Карбамід – 7.0 %; Полігексабігуанід гідрохлорид – 0.2%; Етанол абсолютний до 100 %	1.5	1.2	2.5
Варіант 9. Акрилат кополімер – 14 %; Ізопропанол – 40 %; Бутилацетат – 21.8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7.0 %; Суміш 4 ЧАС – 0.2 %; Мікрокристалічний парафін – 3.0 %; Гідроксициклогексил феніл кетон 1.0 %	1.7	1.5	2.0
Варіант 10. Акрилат кополімер – 14 %; Ізопропанол – 40%; Бутилацетат – 21.8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7.0 %; Дидецилдиметиламоній хлорид – 0.2 %; Мікрокристалічний парафін – 3.0 %; Гідроксициклогексил феніл кетон – 1.0 %.	1.6	1.4	1.9
Варіант 11. Акрилат кополімер – 14 %; Ізопропанол – 40 %; Бутилацетат – 21.8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7.0 %; Третинний амін – 0.2 %; Мікрокристалічний парафін – 3.0 %; Гідроксициклогексил феніл кетон – 1.0 %	1.7	1.5	2.0
Варіант 12. Акрилат кополімер- 14 %; Ізопропанол – 40 %; Бутилацетат – 21.8 %; Диметикон (Polydimethylsiloxane) – 12 %; Карбамід – 7.0 %; Полігексабігуанід гідрохлорид – 0.2 %; Мікрокристалічний парафін – 3.0 %; Гідроксициклогексил феніл кетон – 1.0 %	1.5	0.7	1.9

Як видно з табл. 2, всі варіанти лакових покриттів мають фунгіцидну дію. Проте матеріали, які у своєму складі містили полігексабігуанід гідрохлорид у кількості 0.2 %, не показували виражену фунгіцидну дію щодо тест-культури *A. niger*.

За результатами дослідження були створенні лакові покриття з оптимальним складом, які відповідають рамочній рецептурі табл. 1. Завдяки використанню карбаміду покращується дифузія активнодіючих речовин до нігтя [16]. Це дає можливість діяти активнодіючим речовинам по всьому нігтю, а не лише на його поверхні. Також особливістю даних матеріалів є використання активнодіючих речовин, які не використовуються в інших протигрибкових засобах для лікування мікозів шкіри та нігтів. Завдяки цьому повинна зменшитись резистентність збудників оніхомікозу до цих лакових покриттів. Як результат, створені матеріали мають більш виражену ефективність у порівнянні з широковідомим аналогом, табл. 2.

З отриманого аналізу результатів фунгіцидної дії лакових покриттів, які наведені у табл. 2, встановлено, що всі запропоновані матеріали мають фунгіцидну активність. Проте варіанти лакових покриттів

4, 8 та 12 практично неефективні щодо збудника *A. niger*. Вони містять у своєму складі полігексаметиленбігуанід гідрохлорид. *A. niger* представляє клас плісневих грибів, які викликають 10–15 % оніхомікозів. Крім цього, *A. niger* є тестовим мікроорганізмом у всіх сучасних методиках визначення фунгіцидної дії препаратів і є найбільш стійким серед тестових культур. Тому не можна вважати засіб ефективним, якщо він не має вираженої активності щодо *A. niger*. Під час дослідження даних матеріалів класичним методом в агарі, навіть лакові покриття, що містили полігексаметиленбігуанід гідрохлорид, мали виражену фунгіцидну дію [27]. Але, з метою отримання більш надійних результатів, був використаний метод, який моделює реальні умови використання полімерних матеріалів у формі лаку з фунгіцидною дією. Особливість даного методу полягає у нанесенні лаку на модель нігтя. Завдяки використанню моделі нігтя, було встановлено, що лакові покриття, які містять полігексаметиленбігуанід гідрохлорид, не будуть ефективними щодо збудників оніхомікозу. Крім цього слід відмітити, що порівняння фунгіцидної активності методом прямої дії та

використанням у якості носія моделі нігтя, більш виражена фунгіцидна активність встановлена за умови використання методу прямої дії без використання носія. Це пояснюється тим, що певна кількість активnodіючих речовин не змогла дифундувати через ніготь.

Тому в процесі створення нових матеріалів для профілактики та лікування оніхомікозу класичний метод дифузії в агар дає лише початкову інформацію про активність даного засобу. Він не може дати інформацію про ефективність засобу по всій товщі нігтя. А використання методу з моделлю нігтя дає таку відповідь.

Також з результатів (табл. 2) видно, що всі запропоновані лакові покриття з фунгіцидними властивостями, які у якості основи містили нітроцелюлозу, мали дещо більш виражену фунгіцидну дію, ніж на основі акрилат кополімеру. Це можна пояснити сильнішою дифузиею активnodіючих компонентів з нітроцелюлози у порівнянні з акрилат кополімером. Таким чином, було отримано два види лакових покриттів: на основі нітроцелюлози та акрилат кополімеру. Пропонується використовувати лакові покриття на основі нітроцелюлози для більш швидкої фунгіцидної дії, а на основі акрилат кополімеру – для пролонгованої дії.

Завдяки застосуванню у дослідженні моделі нігтя, воно наближається до реальних умов використання лакових покриттів з фунгіцидною дією.

Висновки

1. Визначені оптимальні склади лакових покриттів з фунгіцидними властивостями. Частина з них – на основі нітроцелюлози, інша частина – на основі акрилат кополімеру. Показано швидшу дифузиею активnodіючих речовин у випадку покриттів на основі нітроцелюлози. Це дає можливість отримати матеріали двох видів: на основі нітроцелюлози для швидкої дії та на основі акрилат кополімеру – пролонгованої дії. Для підсилення дифузії активnodіючих речовин до складу композиції додано карбамід. Визначено, що активnodіючі речовини досліджуваних матеріалів дифундують крізь товщу мембрани бичачих копит (модель нігтя людини).

References

[1] Lipner, S. R., Scher, R. K. (2019). Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *Journal of the*

2. З метою мінімізації резистентності збудників оніхомікозів до лакових покриттів, що будуть використовуватися для профілактики та лікування нігтів, додано фунгіцидні активnodіючі речовини (катіоактивні ПАР). Вони раніше не застосовувались у місцевих засобах для лікування оніхомікозу.

3. Проаналізовано моделі нігтя людини для отримання найбільш достовірних результатів фунгіцидної активності матеріалів з фунгіцидною дією у наближених до реальних умов застосування. Запропоновано використовувати мембрану бичачих копит як модель нігтя людини в ході дослідження фунгіцидної активності та проникності активnodіючих речовин у його товщу. Вона за хімічним складом та іншими властивостями є максимально наближеною до людського нігтя.

4. Досліджено ряд варіантів композицій лакових покриттів з фунгіцидними властивостями методом дифузії в агар із застосуванням носія (модель людського нігтя). За результатами досліджень встановлено, що всі варіанти композицій лакових покриттів мають фунгіцидну дію. Їх активність вища, ніж у відомого лаку з фунгіцидними властивостями, який застосовували у якості контролю. Він має зони інгібування діаметром від 1.3 до 1.6 см у залежності від тест-культури. Розроблені матеріали мають зони інгібування від 1.4 до 2.5 см, у залежності від тест-культури та складу матеріалу. Таким чином видно, що зони інгібування розроблених полімерних матеріалів більші і, відповідно, їх активність є вищою. Проте варіанти композицій 4, 8 та 12, які у своєму складі містять полігексаметиленбігуанід гідрохлорид, є неефективними щодо плісневого гриба *A. niger*. Їх зони інгібування щодо *A. niger* складають від 0.7 до 1.2 см у залежності від складу полімерного матеріалу.

Порівняння результатів, отриманих за новою методикою з використанням носія, та раніше отриманих класичним методом, встановлено, що зона інгібування дещо зменшується на разі застосуванні носія (модель нігтя людини). Це пояснюється зменшенням дифузії активnodіючих речовин до агару через модель нігтя.

American Academy of Dermatology, 80(4), 853–867.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>

- [2] Kachan, R., Zakomoldina, A., Yatsuta, I. (2023). [Creation of a polymer composite with fungicidal properties]. *Visnyk Khmelnytskoho natsionalnoho universytetu*, 323(4), 149–153. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2023-323-4-149-153>
- [3] Cordoba Díaz, D., Losa Iglesias, M. E., Becerro de Bengoa Vallejo, R., Cordoba Diaz, M. (2019). Transungual Delivery of Ciclopirox Is Increased 3–4-Fold by Mechanical Fenestration of Human Nail Plate in an In Vitro Model. *Pharmaceutics*, 11(1), 29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010029>
- [4] Shirwaikar, A. A., Thomas, T., Shirwaikar, A., Lobo, R., Prabhu, K. S. (2008). Treatment of onychomycosis: an update. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(6), 710–714. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.49088>
- [5] Axler, E., Lipner, S. R. (2024). Antifungal Selection for the Treatment of Onychomycosis: Patient Considerations and Outcomes. *J Infection and Drug Resistance*, 17, 819–843. <https://doi.org/10.2147/IDR.S431526>
- [6] Monti, D., Mazzantini, D., Tampucci, S., Vecchione, A., Celandroni, F., Burgalassi, S., Ghelardi, E. (2019). Ciclopirox and Efinaconazole Transungual Permeation, Antifungal Activity, and Proficiency To Induce Resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(10), e00442-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00442-19>
- [7] Nogueiras-Nieto, L., Gómez-Amoza, J. L., Delgado-Charro, M. B., Otero-Espinar, F. J. (2011). Hydration and N-acetyl-l-cysteine alter the microstructure of human nail and bovine hoof: Implications for drug delivery. *Journal of controlled release*, 156(3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.08.021>
- [8] Bonetti, M., Bracchi, M., Musitelli, G., Perugini, P. (2021). Production and characterization of bovine hoof membranes as standardized in vitro model for nail studies. *International journal of pharmaceutics*, 600, 120409. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120409>
- [9] Gupta, A. K., Hall, D. C., Cooper, E. A., Ghannoum, M. A. (2022). Diagnosing Onychomycosis: What's New? *J. Fungi*, 8(5), 464. <https://doi.org/10.3390/jof8050464>
- [10] Anfilova, M. R. (2018). [Therapy of onychomycosis: problematic issues and practical guidelines]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3, 117–124. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.30978/UJDVK2018-3-117>
- [11] Dobler, D., Gerber, M., Schmidts, T. M., Runkel, F., Schlupp, P. (2022). Comparative Ungual Drug Uptake Studies: *Equine Hoof Membrane vs. Human Nail Plate*. *Pharmaceutics*, 14, 2552. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122552>
- [12] Vrynchanu, N. O., Burmaka, O. V., Dronova, M. L., Dudikova, D. M., Suvorova, Z. S. (2018). [Study of specific activity of antifungal drugs, methodological recommendations]. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, DP «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy» (in Ukrainian).
- [13] Eichenfield, L. F., Friedlander, S. F. (2017). Pediatric onychomycosis: the emerging role of topical therapy. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 16(2), 105–109.
- [14] Mayser, P., Niehaus, M. (2023). Onychomycosis guideline update. *International Review Journal Evid Self Med*, 3, 230001. <https://doi.org/10.52778/efsm.23.0001>
- [15] Lipner, S. R. (2021). Nail Disorders: Diagnosis and Management. *Dermatologic Clinics*, 39(2), i. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(21\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(21)00005-X)
- [16] Doloff, J. C., Domb, A. J., Kunduru, K. R., Farah, S. (2019). *Introduction to Microbes and Infection in the Modern World. Antimicrobial Materials for Biomedical Applications*. London, UK: Royal Society of Chemistry, 38–67. <https://doi.org/10.1039/9781788012638>
- [17] Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases*, 197(8), 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
- [18] Jonas, O. B., Irwin, A., Berthe, F. C. J., Le Gall, F. G., Marquez, P. V. (2017). *Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol. 2): final report (English)*. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative Washington, D.C., USA: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
- [19] Cheung, C. W. S., Beech, I. B. (1996). The use of biocides to control sulphate-reducing bacteria in biofilms on mild steel surfaces. *Biofouling*, 9(3), 231–249. <https://doi.org/10.1080/08927019609378305>
- [20] Zhang, H., Liu, L., Hou, P., Liu, J., Fu, S. (2021). Design, Synthesis, Antibacterial, and Antitumor Activity of Linear Polyisocyanide Quaternary Ammonium Salts with Different Structures and Chain Lengths. *Molecules*, 26, 5686. <https://doi.org/10.3390/molecules26185686>
- [21] Padnya, P. L., Terenteva, O. S., Akhmedov, A. A., Iksanova, A. G., Shtyrlin, N. V., Nikitina, E. V., Krylova, E. S., Shtyrlin, Y. G., Stoikov, I. I. (2021). Thiocalixarene based quaternary ammonium salts as promising antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 29, 115905. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115905>
- [22] Frolov, N., Detusheva, E., Fursova, N., Ostashevskaya, I., Vereshchagin, A. (2022). Microbiological Evaluation of Novel Bis-Quaternary Ammonium Compounds: Clinical Strains, Biofilms, and Resistance Study. *Pharmaceutics*, 15, 514. <https://doi.org/10.3390/ph15050514>
- [23] Rózga-Wijas, K., Mizerska, U., Fortuniak, W., Chojnowski, J., Hałasa, R., Werel, W. (2007). Quaternary ammonium salts (QAS) modified polysiloxane biocide supported on silica materials. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 17, 605–613. <https://doi.org/10.1007/s10904-007-9153-0>
- [24] Heseltine, P. (2002) Disinfection, Sterilization, and Preservation, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 23(2), 109–109. <https://doi.org/10.1017/S0195941700084289>
- [25] Bardac 2280. Ataman Chemicals. <https://atamankimya.com/sayfalaralafabe.asp?Languag eID=2&cid=3&id=2868&id2=519>
- [26] Roth, B., Brill, F. H. H. (2010). Polihexanide for wound treatment—how it began. *Skin pharmacology and physiology*, 23(1), 4–6. <https://doi.org/10.1159/000318236>
- [27] Kachan, R., Strashnyi, V. (2023). [Influence of active substances on the efficiency of polymer composite materials in the form of varnish with fungicidal action]. *Visnyk Khmelnytskoho natsionalnoho universytetu*, 329(6), 157–160 (in Ukrainian). <https://www.doi.org/10.31891/2307-5732-2023-329-6-157-160>