

И.Ф. Беленичев<sup>1</sup>, Н.Л. Колычева<sup>1</sup>, Н.В. Мельникова<sup>2</sup>, В.В. Гладышев<sup>1</sup>, Л.А. Пучкан<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ВАГИНАЛЬНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ЭФИРНЫМ МАСЛОМ ЧАБРЕЦА

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Евпаторийский медицинский колледж «МОНАДА»

**Ключові слова:** мікози сечостатевої сфери, летка олія чебрецю, нешкідливість, антимікробна активність.

**Ключевые слова:** микозы мочеполовой сферы, эфирное масло чабреца, безвредность, антимикробная активность.

**Key words:** mycosis of urogenital system, essential oil of thyme, safety, antimicrobial activity.

Вивчення гострої токсичності вагінальних лікарських форм із легкою олією чебрецю (супозиторіїв на поліетиленоксидній основі й крему 5% на емульсійній основі) виявило їх нешкідливість (IV клас небезпеки). Встановлено, що одноразове застосування вагінальних лікарських форм із легкою олією чебрецю не викликає видимих змін основних фізіологічних процесів і не впливає на функції життєво важливих органів. У порівняльних мікробіологічних дослідженнях встановлено високу антимікотичну й антибактеріальну активність вагінальних лікарських форм легкої олії чебрецю, що перевершує таку сучасних протигрибкових лікарських засобів – мазі й вагінальних супозиторіїв «Бетадин» («EGIS», Угорщина).

Изучение острой токсичности вагинальных лекарственных форм с эфирным маслом чабреца (суппозиторииев на полиэтиленоксидной основе и крема 5% на эмульсионной основе) выявило их безвредность (IV класс опасности). Установлено, что одноразовое применение вагинальных лекарственных форм с эфирным маслом чабреца не вызывает видимых изменений основных физиологических процессов и не влияет на функции жизненно важных органов. В сравнительных микробиологических исследованиях установлена высокая антимикотическая и антибактериальная активность вагинальных лекарственных форм эфирного масла чабреца, превосходящая таковую современных противогрибковых лекарственных средств – мази и вагинальных суппозиторииев «Betadine» («EGIS», Венгрия).

The study of acute toxicity of vaginal dosage forms with essential oil of thyme (suppositories with polyethyleneoxide base and 5% cream with the emulsion base) revealed their safety (IV hazard class). It was established that a single application of vaginal dosage forms with essential oil of thyme doesn't cause visible changes in basic physiological processes and doesn't affect on the functions of vital organs. Comparative microbiological studies established the high antimycotic and antibacterial activity of vaginal dosage forms with essential oil of thyme, exceeding the current antifungal drugs – creams and vaginal suppositories «Betadine» («EGIS», Hungary).

**П**роблема профилактики и терапии инфекционных поражений мочеполовых органов у женщин за последние годы стала особенно актуальной вследствие глобальности их распространения, широкого спектра клинико-эпидемиологических проявлений, многочисленных осложнений, которые ведут к нарушению репродуктивной функции женщин и патологии новорожденных.

При этом значительный удельный вес среди этих патологий имеют микробные инвазии, связанные с микотическими поражениями. Увеличение их количества в общей структуре данной группы заболеваний обусловлено значительной распространенностью среди населения мира больных иммунодефицитными патологиями, эндокринопатиями с патологией желудочно-кишечного тракта и вторичным авитаминозом, широким применением кортикостероидных и цитостатических препаратов, антибиотиков, противотрихомонадных и контрацептивных средств, ростом числа лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. Терапия микозов связана с проблемами аллергических заболеваний, вирусных и бактериальных инфекций, профессиональных патологий, бесплодия, канцерогенеза, трансплантантной хирургии.

Лекарственный арсенал отечественной микологии практически ограничен двумя группами препаратов: антифунгальными антибиотиками (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.) и препаратами, производными имидазола (кетоконазол,

миконазол, клотримазол и др.). Антибиотики, применяемые местно, как правило, обладают узким спектром действия, мало эффективны в отношении бактериальной флоры, что создает значительные неудобства в терапии микозов, осложненных бактериальным компонентом. Препараты, производные имидазола, также не лишены серьезных недостатков. Длительное применение их вызывает кумуляцию в организме, угнетение иммунной системы, половых желез, надпочечников.

С учетом приведенных данных и факта, что микотические поражения мочеполовой сферы часто протекают в хронической форме, для сохранения здоровья пациентов целесообразно использование противогрибковых средств на основе биологически активных веществ фитопроисхождения, имеющих ряд несомненных преимуществ перед синтетическими лекарственными веществами и антибиотиками. Большинство фитопрепаратов не обладают сенсибилизирующим действием, характеризуются наличием широкого спектра антимикробной активности и слабой резистентностью по отношению к ним патогенных микроорганизмов. К сожалению, ассортимент зарегистрированных антимикотических фитопрепаратов в настоящее время крайне ограничен, несмотря на их высокую востребованность в дерматовенерологии и гинекологии, особенно с учетом как правило хронического течения микозов женской



мочеполовой сферы. В связи с этим, определенный интерес представляют эфирные масла высших растений и, в частности, эфирное масло чабреца. Известно, что оно обладает широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности, в Украине есть его сырьевая база и налажено промышленное производство на мощностях ООО «Царство ароматов» (г. Судак).

На кафедре технологии лекарств на основании комплексных биофармацевтических, физико-химических и реологических исследований разработаны мягкие лекарственные формы с эфирным маслом чабреца – вагинальные суппозитории на гидрофильной основе и вагинальный крем 5% на эмульсионной основе.

Завершающей стадией доклинической оценки препаратов является определение их безвредности и специфической активности. Их изучение позволяет оценить степень токсичности предлагаемых для клинической апробации лекарственных средств, обосновать дозы, способ и кратность применения, прогнозировать возможность возникновения побочных реакций организма и способы их устранения.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение безвредности и специфической активности мягких вагинальных форм с эфирным маслом чабреца – суппозиториев и крема.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение острой токсичности мягких лекарственных форм для вагинального применения с эфирным маслом чабреца проводили на кафедре фармакологии Запорожского медицинского университета (зав. каф. – профессор И.Ф. Беленичев) на крысах линии Вистар, полученных из питомников Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. В эксперименте использовали 18 крыс массой 180–220 г, разделенных на три группы. Животным выстригали участки кожи на спине: первой группе размером 2×2 см, второй – 4×4 см, третьей – 8×8 см. На выстриженные участки кожи животным соответствующих групп однократно наносили вагинальный крем с эфирным маслом чабреца в дозах 3000 мг/кг, 6000 мг/кг и 12000 мг/кг. За животными наблюдали в течение 48 часов, регистрируя при этом вероятность гибели животных, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, системы дыхания, центральной нервной системы, двигательной активности. Изучение острой токсичности вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца проводили аналогично путем нанесения на выстриженные участки кожи животных суппозиторных масс с температурой 35–36°C.

Острую токсичность мягких лекарственных форм для вагинального применения с эфирным маслом чабреца при пероральном введении исследовали путем их соответствующего однократного введения при помощи металлического атравматического зонда. Лекарственные формы вводили лабораторным животным после нагрева композиции до температуры 35–36°C в дозе 15000 мг/кг.

Антимикробную активность вагинальных суппозиториев и крема с эфирным маслом чабреца устанавливали методом

«колодцев» в отношении модельного набора тест-штаммов грамположительных, грамотрицательных патогенных бактерий и грибов, возбудителей урогенитального кандидоза (*Candida albicans*), на кафедре микробиологии Запорожского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – доцент, д. мед. н. А.М. Камышный). Изучение антимикробной активности разработанных лекарственных форм проводили с учетом того, что в случае кандидозных вульвовагинитов имеет место, как правило, микст-инфекция. В качестве референтных препаратов использовали известные антимикробные лекарственные средства, зарегистрированные в Украине и достаточно давно использующиеся в практике терапии микотических поражений мочеполовых органов у женщин – мазь и вагинальные суппозитории «Бетадин» («EGIS», Венгрия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения безвредности вагинальных лекарственных форм эфирного масла чабреца выявлено, что их накожное нанесение не приводит к гибели лабораторных животных. Однократное пероральное введение лабораторным крысам крема и суппозиторной массы на гидрофильной основе с эфирным маслом чабреца также не вызывает гибели. Полученные результаты позволяют утверждать, что разработанные вагинальные лекарственные формы с эфирным маслом чабреца в соответствии с классификацией вредных веществ по ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» относятся к веществам малоопасным.

Результаты определения антимикробной активности вагинальных суппозиториев и крема вагинального с эфирным маслом чабреца и их референтных препаратов приведены в *таблицах 1* и *2* соответственно.

Суппозитории с эфирным маслом чабреца на полиэтиленоксидной основе обладают выраженной антибактериальной и антимикотической активностью. Основа-носитель антимикробной активностью не обладает. Величина противогрибковой активности исследуемых вагинальных суппозиториев превосходит таковую для суппозиториев вагинальных «Бетадин» в 1,2 раза, антибактериальной активности по штамму *Escherichia coli* – в 1,7 раза. В отношении остальных изучаемых штаммов патогенных микроорганизмов величина антибактериальной активности вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца и референтного препарата не отличается.

Вагинальный крем с эфирным маслом чабреца 5% на эмульсионной основе также обладает выраженной антибактериальной и антимикотической активностью. Эмульсионная основа-носитель антимикробной активностью не обладает. Величина противогрибковой активности исследуемого вагинального крема превосходит таковую для мази «Бетадин» («EGIS», Венгрия) в 1,8 раза, антибактериальной активности по штамму *Escherichia coli* – в 2,1 раза, по штамму *Pseudomonas aeruginosa* – в 1,8 раза. В отношении остальных изучаемых штаммов патогенных микроорганизмов величина антибактериальной активности

Таблица 1

**Сравнительная антимикробная активность суппозитория вагинального с эфирным маслом чабреца на полиэтиленоксидной основе**

Объект исследования	Зоны задержки роста, мм ( M ± m)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Bacillus cereus</i> variant CICK 1939	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25992	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10321
Вагинальные суппозитории с эфирным маслом чабреца	15 ± 1	19 ± 1	26 ± 1*	24 ± 1	28 ± 1*
Суппозитории вагинальные «Бетадин» («EGIS», Венгрия)	13 ± 1	18 ± 1	15 ± 1	20 ± 1	23 ± 1
Суппозитории-плацебо на гидрофильной основе	0	0	0	0	0

Примечание: p < 0,05 – достоверные различия референтного препарата.

Таблица 2

**Сравнительная антимикробная активность вагинального крема на эмульсионной основе с эфирным маслом чабреца**

Объект исследования	Зоны задержки роста, мм ( M ± m)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Bacillus cereus</i> variant CICK 1939	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25992	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10321
Вагинальный крем с эфирным маслом чабреца 5%	16±1	15±1	21±1*	22±1*	21±1*
Мазь «Бетадин» («EGIS», Венгрия)	15±1	13±1	10±1	12±1	12±1
Вагинальный гель-плацебо	0	0	0	0	0

Примечание: p < 0,05 – достоверные различия референтного препарата.

крема вагинального с эфирным маслом чабреца и референтного препарата не отличается.

**ВЫВОДЫ**

1. Изучение острой токсичности вагинальных лекарственных форм с эфирным маслом чабреца (суппозитория на полиэтиленоксидной основе и крема 5% на эмульсионной основе) выявило их безвредность (IV класс опасности).

2. Установлено, что одноразовое применение вагинальных лекарственных форм с эфирным маслом чабреца не вызывает видимых изменений основных физиологических процессов и не влияет на функции жизненно важных органов.

3. В сравнительных микробиологических исследованиях установлено, что величина антимикотической активности вагинального крема и суппозитория с эфирным маслом чабреца превосходит в 2,1 и в 1,2 раза соответственно таковую современных противогрибковых лекарственных средств – мази и вагинальных суппозитория «Бетадин» («EGIS», Венгрия).

4. Суппозитории с эфирным маслом чабреца по величине зон задержки роста *Escherichia coli* в 1,7 раза превосходит

суппозитории вагинальные «Бетадин», а вагинальный крем с эфирным маслом чабреца 5% превосходит мазь «Бетадин» по штамму *Escherichia coli* в 2,1 раза, а по штамму *Pseudomonas aeruginosa* – в 1,8 раза.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій / За ред. Г.К. Палія. – К.: Здоров'я. 1997. – 201 с.
2. К вопросу об эффективности, безопасности и удобстве применения современных местных контрацептивов / И.Б. Вовк, Л.Н. Новик, Т.О. Лисяна, О.В. Ромащенко // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – №4. – С. 26–31.
3. Державна фармакопея України. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556.
4. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Лякунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П. // Фармаком. – 1999. – №2. – С. 36–41.
5. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. Акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РІРЕГ», 1996. – 784 с.
6. Яремчук А.А. Разработка состава и технологии лекарственных форм с декаметоксином для лечения гнойных ран и гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистой: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Яремчук А.А. – М., 1991 – 20 с.

**Сведения об авторах:**

Беленичев И.Ф., д. биол. н., профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

Кольчева Н.Л., к. мед. н., доцент микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗГМУ.

Мельникова Н.В., преподаватель фармацевтического отделения Евпаторийского медицинского колледжа «МОНАДА»

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Пучкан Л.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Поступила в редакцию 05.06.2012 г.