

ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ВАГІНАЛЬНИХ ПЕСАРІЇВ ІЗ ФЛУКОНАЗОЛОМ ТА ОЛІЄЮ АМАРАНТУ

Ключові слова: вагінальний кандидоз, песарії, антибактеріальна активність, флуконазол, олія амаранту

Проблема лікування вагінального кандидозу та створення ефективних лікарських засобів для боротьби з цим захворюванням є однією з актуальних для гінекології та фармації. Актуальність полягає в тому, що в теперішній час спостерігають значне зниження народжуваності, збільшення патологій під час перебігу вагітності та у новонароджених, що є прямим наслідком інфекційних та грибкових захворювань урогенітальної ділянки у жінок [1, 2].

Лікарський арсенал вагінальних засобів для лікування грибкової патології складається переважно з речовин синтетичного походження. Вони кумулюються в організмі, пригнічують імунну систему, статеві та надниркові залози. Для збереження здоров'я пацієнтів доцільно використовувати протигрибкові засоби на основі біологічних речовин рослинного походження, які не виявляють сенсibiliзуючої дії, характеризуються широким спектром антимікробної активності, слабкою резистентністю по відношенню до них патогенних мікроорганізмів.

Вагінальні лікарські засоби мають важливе значення й широке використання у комплексній терапії змішаних урогенітальних інфекцій. Їх переваги очевидні – в препаратах передбачено раціональне сполучення різноманітних за фармакологічною дією речовин, які забезпечують зменшення небажаної побічної дії окремих інгредієнтів; підібрана оптимальна основа-носій, що створює можливість рівномірного розподілення композиції на слизових оболонках з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей урогенітальних органів [3].

Згідно з дослідженням асортименту вагінальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України кількість вітчизняних препаратів, особливо комбінованих, є недостатньою [4]. Це зумовлює необхідність створення подібних лікарських засобів.

У зв'язку з вищевикладеним, перспективним напрямом розроблення нових препаратів для лікування вагінального кандидозу є поєднання декількох субстанцій у складі лікарського засобу, що дасть змогу створювати ефективніші препарати з менш вираженою побічною дією.

В останні роки широкого застосування знайшли препарати на основі класу триазольних сполук, а саме флуконазолу, оскільки ефективність у разі застосування цієї активної фармацевтичної речовини становить до 93%. Механізм дії флуконазолу полягає в пригніченні біосинтезу стеролів мембрани грибів, зв'язуванні групи гемозалежного від цитохрому Р-450 ферменту ланостерол-14-деметилази грибкової клітини, порушенні синтезу ергостеролу. Флуконазол активний відносно різних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum spp.* і *Trichophyton spp.* Він також активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* [5].

За даними літератури дія синтетичних речовин посилюється у разі наявності деяких речовин природного походження, зокрема ефірних та жирних олій [6]. За результатами аналізу джерел літератури та листів лікарських призначень до складу

комбінованого препарату запропоновано, крім флуконазолу, введення субстанції природного походження, а саме олії амаранту. Цілющі властивості амаранту відомі з глибокої давнини. Його широке використання з метою оздоровлення людей зумовлено унікальним складом, який містить багато амінокислот, мікроелементів, мінералів, вітамінів, протеїнів, поліненасичених жирних кислот, холіну, жовчних кислот, стероїдів. Олія амаранту містить у своєму складі 6–8% сквалену, який є найважливішим його компонентом. Саме сквален слугує джерелом кисню, необхідного організму, і сприяє нормалізації процесів тканинного дихання, має антимікробні, антиканцерогенні й фунгіцидні властивості [7].

У разі гінекологічних захворювань зовнішнє застосування амарантової олії має виражені ранозагоювальні, бактерицидні та протизапальні властивості, що дає можливість ввести його до складу препарату для комплексного лікування ерозії шийки матки, запалення придатків, міом, кольпітів, цервіцитів, ендометритів, вагінітів та інших захворювань жіночої статеві сфери.

Проаналізувавши існуючі основи для виготовлення вагінальних супозиторіїв, а також враховуючи етіологію та клінічну картину вагінального кандидозу, для приготування комбінованих песаріїв нашу увагу привернули гідрофільні основи – макроголи. Макроголи мають осмотичні властивості, внаслідок чого під час лікування адсорбують значну кількість ексудату. Крім цього, макроголи мають такі позитивні властивості як термостабільність, стійкість до зміни рН середовища, стійкість під час зберігання. Але вищевказану основу не можна застосовувати протягом тривалого часу, бо вона може висувувати слизову оболонку піхви. Гідрофобні основи, а саме твердий жир та вітепсол з точки зору фармакотерапії вагінального кандидозу не достатньо буде сприяти лікуванню.

Метою цієї роботи є експериментальне вивчення протимікробної активності песаріїв із флуконазолом та олією амаранту, розроблених на основі макроголів 1500 та 400 у співвідношенні (9:1).

Матеріали та методи дослідження

Зразки песаріїв готували методом виливання на основі макроголів 400 та 1500, взятих у співвідношенні 1:9. Основа відповідає вимогам ДФУ та нормативно-технічній документації. Вміст флуконазолу та олії амаранту визначено за даними літератури, у песаріях вони становлять 5,0% та 14,5% відповідно.

Вивчення антибактеріальної активності песаріїв здійснювали на базі інституту ім. І. І. Мечникова, в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ ГУ «ІМІ НАМН» під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко. Як препарат порівняння обрано препарат Фуцис (Індія, Кусум Хелтхкер ЛТД), який містить 150 мг флуконазолу.

Результати дослідження та обговорення

Вивчали експериментальні зразки песаріїв на вищенаведеній основі. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту, виготовлені на вищенаведеній основі, були задовільними. Песарії однорідні на зрізі та рівномірно забарвлені. Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту

Об'єкти дослідження	Показники				
	Стійкість до руйнування, кг	Час розчинення, хв	T _{пл} , °C	T _{тверд} , °C	Розмір частинок, мкм
Песарії з флуконазолом та олією амаранту	1,60	44,6 ± 2,6	54,5 ± 0,5	50,5 ± 0,5	до 50

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробна наважка становила 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища.

Дифузію препарату в агар виконували методом «колодязів». Визначення антимікробної та протигрибкової активності робили на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували «голодні», не засіяні середовища (агар-агар, вода, солі).

Об'єм середовища для верхнього шару змінювали від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30–40 хв за кімнатної температури й ставили у термостат на 18–24 години.

Антимікробну та протигрибкову активність оцінювали за критеріями [8]:

– зони затримки росту мікроорганізмів до 10 мм свідчать про нечутливість мікроорганізму до внесенного у лунку препарату;

– зони затримки росту діаметром 10–15 мм вказують на низьку чутливість культури мікроорганізмів до випробуваної концентрації антимікробної речовини;

– зони затримки росту діаметром 15–25 мм розцінюють як показник чутливості мікроорганізму до випробуваного засобу;

– зони затримки росту більше 25 мм свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до препарату.

Статистичне оброблення результатів здійснювали згідно з вимогами Державної фармакопеї України [9].

Результати антибактеріальної активності зразків песаріїв та препарату Фуцис наведено в табл. 2.

Результати вивчення антибактеріальної активності свідчать, що зразки песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макроголів мають активність відносно таких штамів мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium necrophorum*. Відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 мікробцидна активність відсутня в обох досліджуваних зразках.

За результатами антибактеріальної активності встановлено, що зразок песаріїв із флуконазолом та олією амаранту достовірно перевищує дію препарату порівняння (Фуцис) відносно штамів *S. aureus* (на 17,4%), *B. subtilis* (на 17%), *C. albicans* (на 32,1%), *P. niger* (на 22,2%), *P. anaerobius* (на 24%) та *F. Necrophorum* (на 21,4%).

Т а б л и ц я 2

Антибактеріальна активність досліджуваних препаратів

Мікроорганізми	Діаметр зони затримки росту, мм	
	препарат Фуцис	зразок песаріїв на ПЕО-основі
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15,33 ± 3,70	18,00 ± 1,98
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16,33 ± 3,40	15,67 ± 3,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	—	—
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	—	—
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	17,67 ± 3,10	20,67 ± 2,05
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	18,67 ± 2,59	24,67 ± 1,72
<i>Peptococcus niger</i>	18,00 ± 0,30	22,00 ± 1,81
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	18,00 ± 1,98	22,33 ± 1,65
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	18,67 ± 2,37	22,67 ± 1,63

П р и м і т к а: «—» відсутність активності.

Отже, песарії, до складу яких введено речовину природного походження, а саме, олію амаранту, виявляють більш виражені антимікробні властивості, ніж ті, що містять лише субстанцію флуконазолу – речовину синтетичного походження.

На основі досліджень розроблено склад песаріїв на основі синтетичної (флуконазол) та природної (олія амаранту) речовин та одержано патент України «Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань» [10].

В и с н о в к и

1. Досліджено активність песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макроголів 1500 та 400. Встановлено, що песарії на основі макроголів мають антибактеріальні властивості та достовірно перевищують дію відомого препарату Фуцис.

2. Дослідження дали змогу розробити раціональний склад песаріїв із протигрибковою дією на основі синтетичної (флуконазол) та природної (олією амаранту) речовини.

Список використаної літератури

1. Бур'ян К. О. Розробка складу та технології супозиторіїв з фунгіцидною активністю. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. / Нац. фарм. ун-тет. – Харків, 2009. – 20 с.
2. Ikit M., Gizel A. B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – V. 37, N 3. – P. 250–261.
3. Головкин В. А. Вагинальные лекарственные средства. – Запорожье, 2000. – 272 с.
4. Пат. на винахід № у 91423. Фармацевтична композиція у вигляді вагінальних супозиторіїв / Крутських Т. В, Стрілець О. П., Бур'ян К. О., Бур'ян Г. О. – Заявл. 17. 11. 2008; Опубл. 26. 07. 2010, Бюл. № 14.
5. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко.– К.: Морион, 2013. – С. 2360.
6. Струкова Е. Г., Ефремов А. А., Соколова Л. С. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы // Химия раст. сырья. – 2009. – № 4. – С. 79–82.
7. Гаврилин М. В., Маркова О. М., Лихота Т. Т. и др. Основные физико-химические показатели масла амаранта / Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 270–272.
8. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний центр». 1 Вид., 2 доп. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
9. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 Вид. – Харків: РІРЕГ, 2001 – 556 с.
10. Пат. на корисну модель № у 93885. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань / Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Скитер С. М. – Заявл. 25. 03. 2014; Опубл. 27. 10. 2014, Бюл. № 20.

Надійшла до редакції 10 березня 2016 року.

Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, В. Н. Чушенко, С. Н. Пушок
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАГИНАЛЬНЫХ ПЕССАРИЕВ С ФЛУКОНАЗОЛОМ И МАСЛОМ АМАРАНТА

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, пессарии, антибактериальная активность, флуконазол, масло амаранта

А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день проблема лечения вагинального кандидоза и создание эффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания является актуальной для современной гинекологии и фармации.

Вагинальный кандидоз – разновидность грибковой инфекции, которую вызывают микроскопические дрожжеподобные грибы рода *Candida*, относящиеся к условно патогенным. Эти грибы входят в состав нормальной микрофлоры человека, но при неблагоприятных условиях начинают усиленно размножаться.

Лечение вагинального кандидоза является этиологическим и включает в себя применение местных противогрибковых лекарственных препаратов. Фармацевтический рынок Украины представлен лекарственными средствами на основе синтетических субстанций, которые имеют значительное количество побочных эффектов и высокий уровень резистентности. Лекарственные препараты на основе природных веществ в Украине практически отсутствуют.

Целью работы было экспериментальное изучение антибактериальной активности комбинированных вагинальных пессариев, предназначенных для лечения вагинального кандидоза.

Объектом исследования были образцы новых экстенпоральных пессариев, содержащих флуконазол и масло амаранта. В работе использовали традиционный метод «диффузии в агар». Микробиологические исследования проводили на базе института имени И. И. Мечникова под руководством канд. биол. наук Т. П. Осолодченко. Диффузию препарата в агар осуществляли методом «колодцев». Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Установлено, что пессарии проявляют более выраженные антимикробные свойства и не уступают по активности известному препарату с флуконазолом Фуцис. Предложенный состав пессариев позволяет получить лекарственное средство с выраженными антимикробным и противогрибковым эффектами и удовлетворительными физико-химическими показателями.

T. G. Yarnykh, Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko, S. M. Pushok

National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF COMBINED VAGINAL PESSARIES WITH FLUCONAZOLE AND AMARANTH OIL

Key words: vaginal candidosis, pessaries, antibacterial activity, fluconazole, amaranth oil

ABSTRACT

Today the problem of treatment of vaginal candidosis and creation of effective drugs for the treatment of this disease is actual for modern gynecology and pharmacy.

Vaginal candidosis is a variety of fungal infection that is caused by microscopic fungi of *Candida*, which are conditionally pathogenic. These fungi are the part of the normal human microflora, but in adverse conditions begin to proliferate.

Treatment of vaginal candidosis is the etiological and includes applying local antifungal medicines. Ukrainian pharmaceutical market is represented by drugs of synthetic substances which have considerable side effects and a high level of resistance. Drugs based on natural substances are practically absent.

The objective of the work was experimental study of antibacterial activity combined vaginal pessaries for the treatment of vaginal candidosis.

Models of new extemporaneous pessaries containing fluconazole and amaranth oil were the object of the study. The traditional method «diffusion in the agar» was used in the work. Microbiological studies were conducted on the basis of the

Mechnikov Institute under the supervision of candidate of biological sciences Osolodchenko T. P. The diffusion of the drug in agar was carried by the «wells» method. Statistical processing of results was carried out in accordance with the requirements the State Pharmacopoeia of Ukraine.

It is established that pessaries exhibit a pronounced antimicrobial properties and do not concede on the known activity of the drug fluconazole, entitled «Fusys». The proposed composition of the pessaries allows to obtain the drug with significant antimicrobial and antifungal effects and satisfactory physical and chemical characteristics.

Електронна адреса для листування з авторами: chushenkovn@gmail.com