УДК: 616.596-002.828:579.61:615.282

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ, ПРОТИМІКРОБНОЇ І КЕРАТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ «ПРОПОЛІС-ДЕРМА»

Фролова О.Є. [1], Гудзенко О.П.[1], ТихоновО.І.[2] , Шпичак О.С. [2]

[1]ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

В сучасних умовах збудниками грибкових захворювань або дерматомікозів є патогенні гриби, які паразитують на шкірі та слизових оболонках людини [2, 3]. Дані сучасних літературних джерел свідчать про те, що їх кількість за останні роки значно зросла, у зв'язку з чим дерматологам доводиться досить часто діагностувати патології, викликані грибками дерматофітами, дріжджоподібними грибами роду Candida, пліснявими та диморфними грибами, тощо [10,11].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожний п'ятий житель планети має схильність до ураження грибковою інфекцією [4,10]. Серед мікозів різного ступеню найчастіше зустрічаються грибкові захворювання стоп (епідермофітія) та ураження нігтів (оніхомікоз). Зазвичай, джерелом поширення інфекції є хворі пацієнти, однак деякі грибки є природними сапрофітами мікрофлори здорової людини.

Для розвитку уражень шкіри та нігтів необхідні певні фактори, які б спричинили інфікування людини. До таких факторів слід віднести послаблення як загального, так і місцевого імунітету, захворювання ендокринної системи, порушення функції шкіри, яка є бар'єром між навколишнім і внутрішнім середовищем організму, надмірне потовиділення, тощо [2].

Першими проявами грибкового ураження є свербіж, зміна забарвлення, поява запалення та лущення шкіри на уражених ділянках. Однак головну небезпеку створює не дискомфорт, а продукти життєдіяльності грибків, які проявляють токсичний вплив на організм хворого, що згодом може призвести до небажаних наслідків, таких як деформація шкіри, бактеріальних та вірусних ускладнень, тощо [2, 5, 11]. Тому, терапію грибкових захворювань шкіри необхідно починати якомога швидше, при появі перших ознак патологічного процесу.

При виборі фармакотерапії грибкових інфекцій, слід віддати перевагу субстанціям і лікарським засобам протимікробної, протигрибкової та кератолітичної дії, які проявляють широкий спектр терапевтичної активності та є практично нетоксичними сполуками. Особливого значення у цьому відношенні набувають, на наш погляд, продукти бджільництва та їх комбінації з біологічно активними субстанціями природного та синтетичного походження, а саме: настойкою прополісу, диметилсульфоксидом, еконазолу нітратом, хлоргексидину діглюконатом, нафтифіну гідрохлоридом, фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП), водним витягом прополісу та ін. [9]. У зв'язку з вище викладеним, пошук нових ефективних препаратів антифунгінального призначення залишається однією з актуальних проблем медицини та охорони здоров'я в цілому.

Метою даної роботи є створення фармацевтичних композицій «Прополіс-Дерма» протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії, які завдяки оптимальному співвідношенню діючих і допоміжних речовин зможуть проявляти високу терапевтичну активність при змішаних інфекційних захворюваннях шкіри та забезпечать більш широкий спектр фунгіцидної та антимікробної дії.

Матеріали та методи дослідження. Поставлене завдання вирішується таким чином, що досліджувані композиції «Прополіс-Дерма», зокрема «Прополіс – ПНГ», «Прополіс – ПСХ» та «Прополіс – ПХД» відповідно містять:

1) настойку прополісу і нафтифіну гідрохлорид;
2) настойку прополісу, хлорхінольдол, саліцилову кислоту і етанол;
3) настойку прополісу, хлоргегсидину гідрохлорид і етанол [6, 7, 8].

Склади експериментальних зразків препаратів наведено у табл. 1.

Розроблені нами фармацевтичні композиції (табл. 1) піддавали випробуванням на мікробіологічну активність, які проводились на базі Державної Установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» під керівництвом завідувача лабораторії біохімії та біотехнології к.б.н., с.н.с. Т. П. Осолодченко.

Антимікробну активність експериментальних зразків «Прополіс-Дерма» визначали

методом дифузії в агар (метод «колодязів»).

В ході досліджень було використано набір референс-штамів мікроорганізмів: S. aureus ATCC 6538, E. coli ATCC 8739, P. aeruginosa ATCC 9027, B. subtilis ATCC 6633, C. albicans ATCC 1023 1 та клінічні штами грибів Candida.

Таблиця 1.

Склад фармацевтичних композицій «Прополіс-Дерма» протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії

Номер і назва зразку	Склад зразку	Кількість, %
1. «Прополіс –ПНГ»	Нафтифіну гідрохлорид Настойка прополісу	0,1 99,9
2. «Прополіс –ПСХ»	Хлорхінольдол Настойка прополісу Саліцилова кислота Еталон 96%	2,0 77,2 0,8 20,0
3. «Прополіс –ПХД»	Хлоргексидину диглюконат Настойка прополісу Етанол 96 %	8,0 72,0 20,0

Результати та їх обговорення.

В результаті експерименту було встановлено, що досліджувані препарати «Прополіс-Дерма» («Прополіс – ПНГ», «Прополіс – ПСХ» та «Прополіс – ПХД») проявляють фунгіцидну і фунгістатичну дію по відношенню до дріжджових грибів та фунгіцидну – відповідно до дерматофітів, пліснявих та диморфних грибів і показані до застосування при мікозах волосистої частини голови, кандидозі шкіри, дерматомікозах тулуба і кінцівок (таб. 2).

Таблиця 2

Показники антифунгальної дії препаратів «Прополіс-Дерма»

Номер зразку	Зона затримки росту, мм			
	C. albicans	Клінічний штам 1529	Клінічний штам 1434	Клінічний штам 1671
№ 1 «Прополіс – ПНГ»	52	40	45	45
№ 2 «Прополіс – ПСХ»	50	53	55	50
№ 3 «Прополіс – ПХД»	32	40	30	28

Результати проведених мікробіологічних досліджень також свідчать про те, що запропоновані нами фармацевтичні композиції можуть бути призначені для лікування дерматомікозів, різнобарвного лишаю, а також захворювань, спричинених дріжджоподібними грибами роду Candida [5, 6].

Висновоки

Результати проведених мікробіологічних досліджень фармацевтичних композицій «Прополіс-Дерма», свідчать про доцільність використання діючих субстанцій протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії, зокрема настойки прополісу, хлоргексидину біглюконату, хлорхінольдолу, кислоти саліцилової та нафтифіну гідрохлориду, з метою розробки нових вітчизняних лікувально-профілактичних засобів для застосування в дерматологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Абдалкин М.Е. Исследование действия новых комбинированных антимикробных рецептур на микроорганизмы «in vitro» // Электронный научный журнал Современные проблемы науки и образования. 2011.; 4.
2. Багирова Н.С. Роль грибковых инфекций в современной клинике // Злокачественные опухоли. 2013; 2 (6). С. 3-11.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Микозы стоп: рациональный выбор те-рапии // Русский медицинский журнал (Дерматология). 2011;19 (11): С. 688-692.

4. Bulkina N.V., Panchenko A.D. The new aspects of medical-preventive action at patients with oral candidosis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7(1) (supplement): P. 319-321.
5. Ващенко О.О. Порівняльна оцінка сучасних протигрибкових лікарських засобів для системного лікування оніхомікозів / О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк, О.І. Зайченко // Клінічна фармація. 2009; 13 (4): С. 24-26.
6. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 30.06.2016 № 05.03.02-07/22191. Рецептури на лосьйони косметичні: «Прополіс – ПСХ» РЦ № 3320715444-01:2016; «Прополіс – ПХД» РЦ № 3320715444-02:2016; «Прополіс – ПНГ» РЦ № 3320715444-03:2016 від-повідно до ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови». – Державна санітарно-епідеміологічна служба, 2016. 1 с.
7. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 30.06.2016 № 05.03.02-04/22198. Лосьйони косметичні: «Прополіс – ПСХ», «Прополіс – ПХД», «Прополіс – ПНГ» відповідно до ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови». – Державна санітарно-епідеміологічна служба, 2016;. 2 с.
8. ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні». Технічні умови. Видання офіційне. – Київ: Держстандарт України, 2002; 8 с.
9. Tichonov A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zupaniec I.A., Tichonowa S.A. Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych // Pod redakcja akademika A.I. Tichonowa Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia. – Drukaznia "Marka". – Krakow. 2005; 274 s.
10. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // Bulletin of the World Health Organization. 2011; 89: P. 390-392.
11. Файзуллина Е.В., Онихомикозы: эпидимиология, фактори риска, пути оптимизации медицинской помощи. Казань: «Медицина» 2010. 204 с.

.

REFERENCES

1. Abdalkin M.E. Investigating the effects of new combined anti-microbial formulations of microorganisms on «in vitro» // Electronic Journal of Modern problems of science and education. 2011.; 4.
2. Bagirov N.S. The role of fungal infections in a modern clinic // Evilquality tumor. 2013; 2 (6). C. 3-11.
3. Belousov T.A., M.V. Goryachkina Athlete's foot: a rational choice onestherapy // Russian Journal of Medicine (Dermatology). 2011;19 (11): C. 688-692.
4. Bulkina N.V., Panchenko A.D. The new aspects of medical-preventive action at patients with oral candidosis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7(1) (supplement): P. 319-321.
5. Vashchenko O. O. Comparative evaluation of current antifungal drugs for systemic treatment of onychomycosis / A.A. Vashchenko T.G Kalyniuk, O.I. Zaichenko // Clinical Pharmacy. - 2009 - Vol 13, № 4. - p. 17-21.
6. Conclusion of the state sanitary and epidemiological expertise from 30.06.2016 № 05.03.02-07 / 22191. Formulations for cosmetic lotions "Propolis - PHD" 3320715444-01 EC number: 2016; "Propolis - PNG» 3320715444-02 EC number: 2016; "Propolis - APG" 3320715444-03 EC number: 2016-on according to the ISO 4093-2002 "cosmetic lotions and tonics. Specifications". - State Sanitary and Epidemiological Service, 2016. 1 p.
7. Conclusion of the state sanitary and epidemiological expertise from 30.06.2016 № 05.03.02-04 / 22198. Cosmetic lotions "Propolis - PSC", "Propolis - PNG," "Propolis - PHD" according to ISO 4093-2002 "cosmetic lotions and tonics. Specifications". - State Sanitary and Epidemiological Service, 2016. 2 p.
8. ISO 4093-2002 "cosmetic lotions and tonics." Specifications. Publication of the official. - Kyiv, Ukraine State Standard, 2002. - 8 p.
9. Tichonov A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zupaniec I.A., Tichonowa S.A. Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych // Pod redakcja akademika A.I. Tichonowa Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia. - Drukaznia "Marka". - Krakow. - 2005. 274 p.
10. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance // Bulletin of the World Health Organization. 2011; 89: P. 390-392.
11. Fayzullina E.V. Onychomycosis: epidimiologiya, risk factors, ways to optimize care. Kazan: "Medicine" 2010. 204 p.

Фролова О.Є., Гудзенко О.П., ТихоновО.І., Шпичак О.С. Дослідження протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії фармацевтичних композицій «Прополіс-Дерма» // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 77-80.
В Україні, як і в світі в цілому, спостерігається неухильний ріст грибкових інфекцій. Збудниками цих захворювань є патогенні гриби, які паразитують на шкірі та слизових оболонках людини. Терапія грибкових захворювань на даний час ускладнена рядом причин і це, насамперед, пов'язано з вірулентністю, патогенністю, а, особливо, з видовою резистентністю грибків. У зв'язку з вищевикладеним, проблема пошуку і створення ефективних вітчизняних лікарських препаратів

для застосування в дерматологічній практиці лікування грибкових та травматичних уражень нігтів, шкірних покривів вимагає свого негайного вирішення. Тому, нами розроблено склад фармацевтичних композицій протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії: «Прополіс – ПНГ», «Прополіс –ПСХ», «Прополіс – ПХД». Проведено мікробіологічний аналіз зразків препаратів, результати якого свідчать про доцільність їх використання для лікування дерматомікозів, різнобарвного лишаю, а також захворювань, спричинених дріжджоподібними грибами роду Candida. Доклінічні фармакологічні випробування підтверджують активність фармацевтичних інгредієнтів, які входять до складу водно-спиртових розчинів «Прополіс-Дерма», діють на процес біосинтезу стеринів та знижують активність фермента скваленепоксидази в мембранах клітин грибів, що призводить до пригнічення їх росту та загибелі в цілому.
Ключові слова: грибкові захворювання, мікробіологічні дослідження, фармацевтичні композиції.

Фролова О.Е., Гудзенко А.П., ТихоновА.И., Шпичак О.С. Исследование противогрибкового, противомикробного и кератолитического действия фармацевтических композиций «Прополис-Дерма» // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Том 11, № 3. – С. 77-80.
В Украине, как и в мире в целом, наблюдается неуклонный рост грибковых инфекций. Возбудителями этих заболеваний являются патогенные грибы, которые паразитируют на коже и слизистых оболочках человека. Терапия грибковых заболеваний в настоящее время затруднена рядом причин и это, прежде всего, связано с вирулентностью, патогенностью, а, особенно, с видовой резистентностью грибков. В связи с вышеизложенным, проблема поиска и создания эффективных отечественных лекарственных препаратов для применения в дерматологической практике лечения грибковых и травматических поражений ногтей, кожных покровов требует своего немедленного решения. Поэтому, нами разработан состав фармацевтических композиций противогрибкового, противомикробного и кератолитическое действия: «Прополис - ПНГ», «Прополис - ПСХ», «Прополис - ПХД». Проведен микробиологический анализ образцов препаратов, результаты которого свидетельствуют о целесообразности их использования для лечения дерматомикозов, разноцветного лишая, а также заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода Candida. Доклинические фармакологические испытания подтверждают активность фармацевтических ингредиентов, входящих в состав водно-спиртовых растворов «Прополис-Дерма», действуют на процесс биосинтеза стеринов и снижают активность фермента скваленепоксидазы в мембранах клеток грибов, приводит к подавлению их роста и гибели в целом.
Ключевые слова: грибковые заболевания, микробиологические исследования, фармацевтические композиции.

Frolova O.E., Gudzenko A.P., Tikhonov A.I., Shpichak O.S. The study of the antifungal, antimicrobial and keratolytic action of the pharmaceutical compositions “Propolis-Derma // Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 77-80.
In Ukraine, as in the world as a whole, there is a steady increase of fungal infections. Causative agents of these diseases are pathogenic fungi, which are parasitic on the skin and mucous membranes of a man. The therapy of fungal diseases is currently hampered by several reasons, and it is primarily associated with virulence, pathogenicity, especially with species of fungi resistance. Due to the above-mentioned, the problem of finding and creating of effective domestic drugs for use in the dermatological practice of the treatment of the fungal and traumatic lesions of the skin requires its immediate solution. Therefore, we have developed pharmaceutical compositions of antifungal, antimicrobial and keratolytic action, such as "Propolis - PNG," "Propolis - PSH", "Propolis - PHD." It has been conducted the microbiological analysis of the drug samples, which results indicate the feasibility of their use for the treatment of tinea, multicolored lichen, as well as diseases caused by yeast fungi of Candida type. Preclinical pharmacological tests confirm the activity of the pharmaceutical ingredients which are included in the water-alcohol solution of "Propolis-Derma" and act on the sterol biosynthesis process and reduce squalene epoxidase enzyme activity in the membranes of fungi cells that leads to the suppression of growth and death on the whole.
Keywords: fungal diseases, microbiological tests, the pharmaceutical compositions.

Надійшла 28.07.2016 р.
Рецензент: проф. О.А.Орлова