

## АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

**Л.Ф.Сілаєва, І.Л.Дикий, А.О.Сілаєв, Н.І.Філімонова**

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** продукти бджільництва; антимікробна дія; препарати

*Наведені результати вивчення антимікробної активності в умовах *in vitro* препаратів з настоюкою прополісу та його фенольною гідрофільною та гідрофобною фракціями. Препарати проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату. Експериментально доведена доцільність використання препаратів з настоюкою прополісу і його фенольною гідрофільною та гідрофобними фракціями як антимікробних препаратів. Встановлено, що більш виражену активність препарати проявляють відносно грампозитивних бактерій. Обґрунтовані параметри фармакологічного і технологічного суміщення між препаратами прополісу і синергідними антибіотиками та антисептикими у створенні перспективної номенклатури антимікробних препаратів. Результати порівняльного вивчення антимікробних властивостей супозиторіїв "Антисепт", препаратів "Цiproфлоксацин" і "Настойка прополісу" показують, що препарат "Антисепт" значно перевищує за рівнем антибактеріальної активності цiproфлоксацин та настойку прополісу, причому відносно всього спектра використаних тест-штамів.*

**Н**аведені результати порівняльного вивчення антимікробної активності в умовах *in vitro* препаратів з настоюкою прополісу, його фенольною гідрофільною та гідрофобною фракціями. Препарати проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату.

Незважаючи на номенклатурну достатність лікарських препаратів антимікробної і протизапальної дії, проблема ефективного лікування інфекційно-алергічних та гнійно-запальних захворювань залишається однією з найбільш актуальних для сучасної медицини і фармації. Це пояснюється збільшенням агресивності мікробного середовища, насамперед швидкою селекцією і формуванням полірезистентних штамів мікроорганізмів серед багатьох збудників інфекційних захворювань, поширенням мікст-флори, появою великої кількості госпітальних штамів мікроорга-

нізмів, що призводить до зростання кількості післяопераційних ускладнень, нездовільної ефективності загальноприйнятих методів терапії [4, 9, 15].

Перспективним напрямком у вирішенні цієї проблеми визнано залишається використання природних сполук та їх похідних, які у порівнянні з препаратами хімічного синтезу мають ряд суттєвих переваг, що визначаються низькою токсичністю, багатофакторною біологічною дією, ефективною утилізацією продуктів метаболізму, можливістю диференційованого використання за специфічним призначенням залежно від спектра антимікробної дії.

На кафедрі мікробіології НФаУ протягом багатьох років проводяться комплексні дослідження антимікробних властивостей препаратів природного походження. Особливе місце серед них посідають препарати на основі продуктів бджільництва, розроблені на кафедрі аптечної технології лі-

ків НФаУ. Як відомо, ці препарати проявляють широкий спектр фармакологічної дії — антимікробну, протизапальну, анестезуючу, регенеративну тощо [1, 11].

При розробці препаратів з антимікробними властивостями на основі продуктів бджільництва певного значення набували результати попереднього мікробіологічного скринінгу експериментальних зразків. Результати досліджень були базовими в розробці складу препаратів з урахуванням вибору оптимальних концентрацій діючих і допоміжних речовин, синергізму антимікробної дії та лікарської форми препарату [5, 6, 8, 12, 14]. Спрогнозована перспективність їх клінічного використання за специфічним призначенням.

Метою нашої роботи було узагальнення результатів багаторічних досліджень антимікробної активності в умовах *in vitro* препаратів на основі продуктів бджільництва, розроблених на кафедрі АТЛ НФаУ.

### Матеріали та методи

Об'єктами досліджень були препарати з настоюкою прополісу:

**Л.Ф.Сілаєва** — канд. біол. наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Антимікробна активність лікарських форм з настоїкою прополісу**

Препарати	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Вушні краплі “Пропотид”	25,1±0,4	16,0±0,86	24,1±0,5	25,1±0,8	21,9±0,7
Присипка “Пропоцид”	21,2±0,5	18,0±0,1	18,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
Супозиторії “Антисепт”	42,0±0,4	36,5±0,5	34	4±1,1	53,1±0,8
Протизапальний збір	15,2±0,5	13,0±0,2	13,2±0,2	14,4±0,6	15,1±0,8
Сечогінний збір	15,6±0,4	13,6±1,2	14,1±0,86	14,0±0,2	15,±0,86

Примітка. \* — Р<0,05

вушні краплі “Пропотид”, присипка “Пропоцид”, супозиторії “Антисепт”, протизапальні і сечогінні збори; препарати з фенольним гідрофільним препаратом прополісу (ФГПП): таблетки “Фепрогіт”, сироп “Пропомедін”, таблетки “Прополтин”, гранули “Прополтин”, супозиторії ректальні; препарати з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП): таблетки “Прополін”, гранули “Флагіт”, стоматологічний гель “Пропостом”, супозиторії вагінальні. При порівняльному вивчені розроблених препаратів з тими, що використовуються у медичній практиці за специфічним призначенням, використовували препарати: присипку з настоїкою прополісу “Puder propolisovi 3%” (“Aripol farma”, Польща), “Дитячу присипку” (Лубніхімфарм, Україна), гелі для ясен — “Парагель” (Фармацевтична фабрика, м. Львів) і “Піральвекс” (Norgine Pharma), 3% розчин кислоти борної спиртовий (Київське обласне підприємство “Фармацевтична фабрика” і препарат “Аурісан” (дослідний завод ДНЦЛЗ).

Як тест-штами використовували еталонні штами із американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Чистоту кожної культури перевіряли за типовими морфологічними, тінктуріальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Вивчення antimікробної активності препаратів проводили за-

гальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” [7].

Про рівень antimікробної активності препаратів судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним препаратом. Кожний препарат досліджували в шести повторах. Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента (Р<0,05).

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень свідчать про варіабельність спектра і рівня antimікробної дії препаратів з настоїкою прополісу, фенольним гідрофільним і гідрофобним препаратами прополісу (табл. 1, 2, 3).

Порівняльна оцінка результатів вивчення антибактеріальної дії препаратів з настоїкою прополісу показала наступне. Вушні краплі “Пропотид”, присипка “Пропоцид”, супозиторії “Антисепт”, протизапальний і сечогінний збори проявляють більш виражену дію відносно грампозитивних і менш виражену або індиферентну відносно грамнегативних бактерій та гриба *Candida albicans* (табл. 1). Більш високий рівень антибактеріальної активності проявляє препарат “Антисепт”, про що свідчать відповідні зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів: від 34,4-36,5 мм для культур *P. aeruginosa*, *E. coli* до 42,0-53,1 мм для *S. aureus* і *B. subtilis*. Дещо поступаються за рівнями активності препарати “Пропотид” і “Пропоцид”. Виявлено недостатню чутливість кишкової і синьогінійної

паличок до протизапального і сечогінного зборів з настоїкою прополісу і помірну дію відносно культур золотистого стафілокока та сінної палички. Більш виражені рівні антибактеріальної активності вищезазначених препаратів з настоїкою прополісу, крім рослинних зборів, можна пояснити введенням до їх складів у субактивних концентраціях antimікробних препаратів: антибіотика цiproфлоксицину (“Антисепт”), стрептоциду (“Пропоцид”) і димексиду (“Пропотид”). Слід відзначити більш виражену активність вушних крапель “Пропотид” відносно культури гриба *Candida albicans* у порівнянні з іншими препаратами з настоїкою прополісу. У той же час супозиторії “Антисепт”, незважаючи на високий рівень антибактеріальної активності, проявили індиферентну антикандидозну дію.

Порівняльна оцінка antimікробної дії препаратів на основі фенольного гідрофільного та фенольного гідрофобного препаратів прополісу також свідчить про більш виражену antimікробну дію препаратів відносно грампозитивних бактерій (табл. 2). Однак препарати на основі гідрофобного препарату за рівнем антибактеріальної активності дещо поступаються препаратам на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу. Виключення складають стоматологічний гель “Пропостом” і супозиторії вагінальні, які проявили більш високу антистафілококову активність у порівнянні з іншими препаратами з фенольною гідрофобною фракцією прополісу.

Таблиця 2

**Антимікробна активність препаратів на основі фенольного гідрофільного і гідрофобного препаратів прополісу**

Препарати	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
<b>На основі фенольного гідрофільного препарату прополісу</b>					
Таблетки “Фепрогіт”	17,1±0,8	13,7±0,4	14,6±1,2	15,8±0,4	13,0±0,4
Сироп “Пропомедин”	36,1±0,8	33,6±0,6	13,2±0,3	32,5±1,1	13,0±0,4
Таблетки “Прополтин”	19,4±0,3	21,3±0,6	13,2±0,4	18,0±0,4	13,2±0,3
Гранули “Прополтин”	19,3±0,9	21,8±0,7	14,2±1,3	18,2±0,3	13,0±0,8
Супозиторії	18,4±1,6	17,4±0,5	13,2±0,3	19,2±0,3	13,2±0,3
<b>На основі фенольного гідрофобного препарату прополісу</b>					
Таблетки “Прополін”	14,8±1,3	13,0±0,8	13,6±0,3	13,6±0,4	12,8±0,4
Гранули “Флайт”	15,2±0,5	13,2±0,4	13,6±0,3	14,2±1,3	13,6±0,3
Стоматологічний гель “Пропостом”	20,3±0,9	14,0±0,2	13,4±0,6	14,3±0,9	20,6±0,8
Супозиторії вагінальні	20,2±0,4	17,5±0,3	12,7±0,2	17,6±0,3	13,3±0,3

Примітка. \* — Р<0,05

Більш високі рівні антибактеріальної активності сиропу “Пропомедин” відносно культур золотистого стафілокока, кишкової і сінної паличок у порівнянні з іншими препаратами можна пояснити синергідною дією ФГПП і введеного до складу препарату меду квіткового, що підтверджується результатами попередніх досліджень експериментальних зразків препарату [12].

З метою порівняльної оцінки розроблених препаратів з існуючими, що використовуються за специфічним призначенням, на нами було проведено додаткові експерименти.

Порівняльна оцінка антимікробної активності вушних крапель з настоїкою прополісу “Пропотид” та препаратів порівняння — “3% спиртовий розчин кислоти борної” та вушних крапель “Аурі-

сан” свідчить про те, що препарат “Пропотид” не поступається за рівнем антистафілококової активності кислоті борній, а відносно культур синьогнійної і сінної паличок значно перевищує її, проявляючи активність відносно кишкової палички (табл. 3). У порівнянні з препаратом “Аурісан” препарат з настоїкою прополісу поступається йому за рівнем антистафілококової активності та ак-

Таблиця 3

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів “Пропотид”, “Кислота борна” та Аурісан”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Пропотид	25,1±0,4	16,0±0,86	24,1±0,5	25,1±0,8	21,9±0,7
Кислота борна	25,3±0,6	12,0±0,2	21,0±0,2	13,0±0,5	35,5±1,6
Аурісан	30,8±0,4	25,6±1,2	18,0±0,2	25,1±0,5	22,0±0,1

Таблиця 4

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів “Пропостом”, “Парагель” і “Піральвекс”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Пропостом	20,3±0,9	14,0±0,2	13,4±0,6	19,3±0,9	20,6±0,8
Парагель	17,8±0,6	13,0±0,2	13,2±0,2	13,9±0,5	16,5±1,6
Піральвекс	23,8±0,4	13,6±1,2	12,7±0,2	14,1±0,5	19,0±0,1

Таблиця 5

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів  
“Пропоцид”, “Puder propolisovi” та “Дитяча присипка”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Пропоцид	21,2±0,5	18,0±0,1	19,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
Puder propolisovi	20,0±0,1	20,5±0,9	18,2±0,1	19,1±0,1	19,8±0,8
Дитяча присипка	12,0±0,1	12,1±0,2	11,7±0,8	12,0±0,1	12,0±0,1

Таблиця 6

**Порівняльна оцінка антимікробної активності препаратів  
“Антисепт”, “Цiproфлоксацин” і “Настойка прополісу”**

Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм*				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	B. subtilis	C. albicans
Антисепт	42,0±0,4	36,5±0,5	34	4±1,1	53,1±0,8
Цiproфлоксацин	36,0±0,9	44,1±1,1	43,1±0,5	50,4±0,6	14,1±0,8
Настойка прополісу	18,2±0,4	16,1±0,5	13,4±1,2	16,2±0,5	13,±0,4

Примітка. \* — Р<0,0

тивності проти кишкової палички, проявляючи більш виражену активність відносно культури синьогнійної палички і рівну з ним відносно гриба *Candida albicans*.

Порівняльне вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з ФГПП “Пропостом” і препаратів специфічного призначення — гелів для ясен “Парагель” і “Піральвекс” показало, що за рівнем антистафілококової активності препарат “Пропостом” перевищує препарат “Парагель”, але поступається препарату “Піральвекс”, проявляючи більш високу активність у порівнянні з цими препаратами відносно культур *B. subtilis* і *C. albicans* (табл. 4). Як свідчать результати досліджень, в умовах експерименту не виявлено суттєвої різниці у прояві антимікробного ефекту розробленого препарату і препаратів порівняння відносно культур *E. coli* і *P. aeruginosa*.

Як свідчать результати порівняльного вивчення антимікробної активності присипки з настоїкою прополісу “Пропоцид” і препаратів специфічного призначення —

“Puder propolisovi 3%” та “Дитяча присипка”, препарат “Пропоцид” за рівнем активності відносно культури *E. coli* поступається препарату порівняння “Puder propolisovi 3%”, практично еквівалентний йому відносно культур *B. subtilis* і гриба *C. albicans*, але перевищує за рівнем активності відносно культур *S. aureus* і *P. aeruginosa* (табл. 5). В умовах експерименту “Дитяча присипка” антимікробну дію не проявила.

Результати порівняльного вивчення антимікробних властивостей супозиторіїв “Антисепт”, препаратів “Цiproфлоксацин” і “Настойка прополісу”, що наведені в табл. 6, показують, що препарат “Антисепт” значно перевищує за рівнем антибактеріальної активності цiproфлоксацин та настойку прополісу, причому відносно всього спектра використаних тест-штамів, що свідчить про синергізм їхньої дії при сумісному використанні у складі препарату.

#### ВИСНОВКИ

1. Препарати з настоїкою прополісу, фенольним гідрофільним і гідрофобним препаратами пропо-

лісу проявляють широкий спектр антимікробної дії, рівень якої залежить від складу і лікарської форми препарату.

2. Більш виражену активність препарати проявляють відносно грампозитивних бактерій.

3. Експериментально доведена доцільність використання препаратів з настоїкою прополісу і його фенольною гідрофільною та гідрофобними фракціями як антимікробних препаратів.

4. Вушні краплі “Пропотид”, стоматологічний гель з ФГПП “Пропостом”, присипка “Пропоцид” за спектром антибактеріальної активності не поступаються препаратам порівняння, що використовуються в медичній практиці за специфічним призначенням, а відносно деяких культур навіть перевищують їх за активністю.

5. Обґрутовані параметри фармакологічного і технологічного суміщення між препаратами прополісу і синергідними антибактеріальними та антисептиками у створенні перспективної номенклатури антимікробних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Animerapія: досягнення та перспективи розвитку // Матер. З з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — 448 с.*
2. *Волянський Ю.Л., Грищенко І.С., Широбоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2004. — 38 с.*
3. *Державна фармакопея України. — 1 вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
4. *Дикий І.Л., Бочаров О.А., Сілаєва Л.Ф. // Animerapія: досягнення та перспективи розвитку. Матер. З з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. — С. 336-343.*
5. *Дроздов В.Н., Разин П.С. Смешанные инфекции // Очерки инфекционных и схожих болезней / Под ред. проф. А.И.Кортнева. — М., 1997. — С. 296-311.*
6. *Козир Г.Р., Сілаєва Л.Ф. // Тез. доп. 1 Міжнар. наук.-практ. конф. "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. — Тернопіль. 6-7 квітня 2006. — С. 154- 155.*
7. *Котенко О.І., Дикий І.Л., Сілаєва Л.Ф. та ін. // Тез доп. наук. конф. "Актуальні проблеми фармацевтичної і медичної науки і практики". — Запоріжжя, 2003. — С. 177-181.*
8. *Пат. 28428 А Україна А 61 К 35/78. Лікарський засіб, що має антивірусну та антимікробну активність / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, І.А.Ткачук та ін. — №97020548. — Заявл.: 10.02.97. Опубл.: 16.10.2000. — Бюл. №5-11.*
9. *Сидоренко С.В. // Русс. мед. журн. — 1998. — №6. — С. 6-11.*
10. *Синяков А.Ф. Большой медовый лечебник. — М.: ЭКСМО-пресс, 2000. — 592 с.*
11. *Тихонов А.И. // Animerapія: погляд у майбутнє. Матер. 2 з'їзду апітерапевтів України (31 жовтня — 1 листопада 2002 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. — С. 18-35.*
12. *Тихонов О.І., Т.Г.Ярних Т.Г., Л.Ф.Сілаєва Л.Ф. та ін. Сб науч. статей (междунар. сбор. матер. по созданию и апробации новых лекарственных средств). — Х., 1996. — Т. 1. — С. 300-313.*
13. *Тихонов О.І., Тихонова С.О., Сястиня М.Л. та ін. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 133-137.*
14. *Черних Ю.В, О.І.Тихонов О.І, Дикий І.Л. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №1 (41). — С. 31-34.*
15. *Valenti W.M., Dorn M.R., Andrews B.P. // Am. J. Infect. Control. — 1988. — №110. — P. 149-153.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.10.2008 р.