

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНОЙ МАЗИ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С ЭФИРНЫМ МАСЛОМ ИССОПА ЗЕРАВШАНСКОГО

Гулмуродов И.С., Зайченко А.В., Гладух Е.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В статье представлены результаты фармакологического изучения новой мази комбинированного состава, содержащей эфирное масло иссопа зеравшанского (ЭМИЗ). Исследована антибактериальная активность и местно-раздражающее действие мази с ЭМИЗ. Установлено, что изучаемая мазь проявляет антимикробную активность по отношению к бактериальным грамположительным (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*), грамотрицательным (*Escherichia coli*) культурам, а также по отношению к дрожжеподобному грибу рода кандиды – *Candida albicans*. При однократном нанесении на кожу исследуемая мазь оказывает местно-раздражающее действие, проявляющееся гиперемией и умеренно выраженным стимулирующим влиянием на дыхательный центр животных. По выраженности местно-раздражающего (согревающего) действия мазь с эфирным маслом иссопа зеравшанского не уступает, а по продолжительности эффекта несколько превосходит препарат сравнения – мазь «Доктор МОМ».

**Ключевые слова:** *мазь, эфирные масла, иссоп зеравшанский, антимикробная активность, местно-раздражающее действие.*

## ВВЕДЕНИЕ

Последнее двадцатилетие характеризуется стремительным увеличением ассортимента растительных лекарственных средств на мировом фармацевтическом рынке. Значительный рост потребления фитопрепаратов отмечается в группе лекарств, влияющих на респираторную систему. Среди них следует выделить безрецептурные лекарственные средства, пользующиеся большим спросом у потребителей аптек, особенно в периоды пика сезонной заболеваемости ОРЗ, которые представлены комбинированными противопростудными мазями [1,8].

Применение мазей, содержащих эфирные масла растений, является одним из наиболее эффективных методов профилактики и лечения простудных заболеваний и имеет ряд преимуществ перед другими лекарственными формами. К ним относятся безопасность (атравматичность) и удобство использования в домашних условиях, возможность применения у детей разных возрастных групп, физиологичное введение путем вдыхания с воздухом (без применения дополнительных устройств – ингаляторов). Действующие

вещества мази после аппликации испаряются под действием температуры тела, при этом оказывают различные виды фармакологического действия: антимикробное, противовоспалительное, местно-раздражающее (согревающее), отвлекающее, рассасывающее [4,5]. Ингаляционное действие эфирных масел приводит к рефлекторному возбуждению дыхательного центра, что сопровождается усилением и учащением дыхания, улучшению оксигенации тканей, уменьшению застойных явлений в легких. Использование препаратов афрентного типа действия способствует облегчению отхаркивания, повышению эффективности комплексной терапии простудных заболеваний [3,7,9].

**Целью работы** является изучение влияния мази с эфирным маслом иссопа зервшанского на развитие гиперемии кожных покровов на месте нанесения и частоту дыхания у животных.

### **Материалы и методы**

Противомикробную активность мази изучали в опытах *in vitro* методом диффузии в агар. Метод основан на способности действующих веществ проникать в агар, предварительно засеянный культурами микроорганизмов. В качестве тест-культур использовали грамположительные микроорганизмы, музейные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, *Streptococcus pyogenes* ATCC 2432, споровую культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательную культуру *Escherichia coli* ATCC 25922. Противогрибковую (антифунгальную) активность определяли по отношению к дрожжеподобному грибу рода кандиды – *Candida albicans* ATCC 885-653.

При проведении опытов использовали односуточные суспензии бактериальных микроорганизмов в физиологическом растворе, конечный стандарт которых составил для стафилококка и стрептококка –  $2 \times 10^4$ , для кишечной палочки –  $2 \times 10^5$ , для спорообразующей культуры –  $2 \times 10^9$  колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл) питательной среды. Для двухсуточной культуры дрожжеподобного гриба микробная нагрузка составляла  $2 \times 10^6$  КОЕ/мл питательной среды Сабуро.

В чашки Петри, установленные на горизонтальной плоскости, вносили 10 мл незараженного агара (при работе с бактериальными культурами – мясо-пептонный агар (МПА), при работе с дрожжеподобными грибами – среда Сабуро). После застывания на поверхность агара помещали стальные цилиндры (высота 10 мм, наружный диаметр 8 мм) и заливали агаром с культурами микроорганизмов в количестве 15 мл. После застывания второго слоя цилиндры вынимали и в образовавшиеся лунки вносили исследуемые образцы мазей до полного их заполнения. Посевы помещали в термостат. Бактериальные культуры инкубировали при 25-27 °С, дрожжеподобные грибы – при 35-37 °С на 24-48 часов. Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов характеризовал антимикробную активность

исследуемых тест-образцов. О степени активности препарата судили по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов [2].

Изучение местно-раздражающего действия мази проводилось на белых нелинейных крысах обоего пола, выращенных в виварии НФаУ. Как препарат сравнения использовали мазь «Доктор МОМ» (Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия), которая близка по содержанию действующих веществ новой изучаемой мази (табл. 2), имеет аналогичные фармакологические свойства и показания к применению, зарегистрирована в Украине. Исследуемые мази наносили на выстриженный участок кожи 2x2 см, что составляет 5 % от общей площади тела, в количестве 0,5 г на животное. Контролем служили группы животных, которым на выстриженный участок кожи размером 2x2 см наносили мазевую основу. Изучаемые мази и мазевую основу наносили животным однократно, наблюдение проводили в течение 16-ти часов.

Эффективность лечебного действия оценивали по развитию гиперемии кожных покровов на месте нанесения (локальная сосудистая реакция, местное согревающее действие) и частоте дыхательных движений у животных (рефлекторная стимуляция дыхательного центра) [4].

Оценку эритемы проводили через 1, 2, 4, 8, 16 часов после нанесения мазей и оценивали в баллах (от 0 до 4) при помощи колориметрической линейки Суворова С.В.

Критерии оценки эритемы:

0 – отсутствие эритемы

1 – слабая (розовый тон)

2 – умеренно выраженная (розово-красный тон)

3 – выраженная (красный тон)

4 – резко выраженная (ярко-красный тон).

Для получения статистически значимых выводов использовали непараметрический критерий Крускала-Уолиса, Манна-Уитни и точный метод Фишера. Альтернативную гипотезу во всех вышеприведенных критериях принимали при  $p \leq 0,05$ . Для проведения математических расчетов использовали стандартный пакет программ «Statistica 6.0» [6].

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Изучение антимикробной активности.**

Для изучения антимикробной активности было представлено 4 образца мази, которые различались разным содержанием эфирного масла иссопа. В образце №1 содержание эфирного масла составило 1,0 г; в образце №2 – 3,0 г; в образце №3 – 4,0 г; в образце №4 – 5,0 г. Результаты изучения антимикробной активности тест-образцов представлены в табл. 1.

Таблица 1.

**Антимикробная активность мазей с различным содержанием эфирного масла иссопа**

Тест-образец	Культуры микроорганизмов				
	<i>S. aureus</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. colli</i>	<i>C. Albicans</i>
	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, мм				
№1	17-18	14-15	14-15	18-19	11-12
№2	18-20	17-18	17-18	21-22	11-12
№3	20-23	19-20	21-22	22-23	13-14
№4	24-26	19-21	21-22	22-23	14-15

Данные, полученные в результате микробиологического исследования, свидетельствуют о том, что все изученные тест-образцы мазей обладают антимикробной активностью по отношению ко всем использованным микроорганизмам. Наибольшую антимикробную активность проявили образцы №3 и №4. Образец №4 незначительно превосходил образец №3 по антимикробной активности в отношении *S. aureus*, а по отношению к остальным микробным агентам их активность была одинаковой.

Учитывая то, что с увеличением дозы ЭМИЗ с 4,0 до 5,0 г антибактериальная активность не изменялась, для дальнейших исследований была отобрана мазь, содержащая 4,0 г эфирного масла иссопа (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительный анализ состава мази с эфирным маслом иссопа зеравшанского и препарата сравнения мази «Доктор МОМ»**

Мазь с ЭМИЗ, на 100 г		Мазь «Доктор МОМ», на 20 г	
Эфирное масло иссопа	4 г	Ореха мускатного масло	0,11 мл
Метилсалицилат	15 г	Левоментол	0,61 г
Камфора	5 г	Камфора	1,05 г
		Эвкалиптовое масло	0,30 мл
		Скипидарное масло	1,11 мл
		Тимол	0,02 г
Вспомогательные вещества			
Изопропилмиристат	36 г	Белый мягкий парафин	до 20,0 г
Твердый жир	32 г		
Воск пчелиный	8 г		

### Изучение местно-раздражающего действия.

При нанесении исследуемой мази на освобожденные от шерсти участки кожи у животных развивалась гиперемия, обусловленная рефлекторным расширением кровеносных сосудов кожи. Прилив крови к месту нанесения мази с ЭМИЗ начинал появляться на 20-30-й мин. наблюдения, постепенно нарастал и достигал своего максимума на второй час наблюдения (табл. 3). В группе животных, которым наносили препарат сравнения – мазь «Доктор МОМ», этот процесс начинался в эти же сроки, своего апогея этот показатель достигал к четвертому часу опыта. Продолжительность гиперемии у большинства животных, получавших мазь с ЭМИЗ, составила 9-11 часов, а у части животных она сохранялась до 16-го часа наблюдения. В группе животных, которым наносили мазь «Доктор МОМ» гиперемия у всех крыс исчезала между 8-м и 16-м часом эксперимента.

Таким образом, обе изучаемые мази проявили способность усиливать приток крови и одинаковую по степени выраженности локальную гиперемию, однако по времени наступления и продолжительности местно-раздражающего действия, мазь с ЭМИЗ несколько превосходила препарат сравнения мазь «Доктор МОМ».

Таблица 3

### **Влияние мази с эфирным маслом иссопа зеравшанского на развитие гиперемии кожных покровов у крыс, Me (LQ;UQ)**

Группа животных, n=6	Время наблюдения					
	Исходные данные	1-й час	2-й час	4-й час	8-й час	16-й час
Интakтный контроль	0	0	0	0	0	0
Мазь с ЭМИЗ	0	1,0 (1;1) <sup>1/2</sup>	2,0 (1;2) <sup>1/2</sup>	2,0 (1;3) <sup>1/2</sup>	1,0 (1;1) <sup>1/2</sup>	1,0 (0;1) <sup>2/3</sup>
Мазь «Доктор МОМ»	0	1,0 (1;0) <sup>2</sup>	1,5 (1;2) <sup>1/2</sup>	2,0 (2;2) <sup>1/2</sup>	1,0 (1;1) <sup>1/2</sup>	0 (0;0)

Примечания:

1 – отклонения достоверны относительно исходных показателей,  $p \leq 0,05$ ;

2 – отклонения достоверны относительно показателя животных группы интактного контроля,  $p \leq 0,05$ ;

3 – отклонения достоверны относительно показателя животных, получавших аппликации мази «Доктор МОМ»,  $p \leq 0,05$ .

Аппликация мази с ЭМИЗ и последующей ингаляцией смеси эфирных масел, сопровождалось рефлекторным возбуждением дыхательного центра, что приводило к усилению частоты и глубины дыхательных движений у животных.

В нашем исследовании изучаемые мази проявили подобное действие на 15-ой минуте наблюдения. К концу первого часа эксперимента частота дыхания (ЧД) у животных первой группы на 27% превышала аналогичные показатели у животных группы интактного контроля и на 28 % — исходные показатели внешнего дыхания у группы крыс, которым наносили мазь с ЭМИЗ.

Во второй экспериментальной группе ЧД повысилась на 17 % относительно исходных данных и аналогичного показателя у интактных крыс. Однако, достоверных различий на 1-й и последующие часы наблюдения между исследуемыми группами не наблюдалось (табл. 4).

Максимальное увеличение частоты дыхательных движений (на 30 %) в первой группе было зафиксировано на 4-й час опыта. У животных, которым наносили препарат сравнения, частота дыхания (ЧД) сохранялась стабильно повышенной, но при этом не превышала 27 % от исходных данных в первые четыре часа наблюдения. К 8-у часу эксперимента ЧД в обеих экспериментальных группах снижалась. Однако, и в первой и во второй группе животных, этот показатель оставался на 13 % выше исходных данных.

Таблица 4

**Влияние мази с эфирным маслом иссопа зеравшанского на частоту дыхания у крыс (число дыхательных движений в минуту),  $\bar{X} \pm S_x$**

Группа животных, n=6	Время наблюдения					
	0-й час (исходные данные)	1-й час	2-й час	4-й час	8-й час	16-й час
Интактный Контроль	83,2±0,9	82,3±1,4	81,1±1,1	81,0±1,5	79,3±1,5	80,5±1,8
Мазь с ЭМИ	81,8±0,7	104,8±2,1 <sup>1/2</sup>	103,8±1,6 <sup>1/2</sup>	107,1±2,5 <sup>1/2</sup>	92,7±3,1 <sup>1/2</sup>	82,5±2,3
Мазь «Доктор МОМ»	82,5±1,0	96,7±1,6 <sup>1/2</sup>	105,3±1,6 <sup>1/2</sup>	109,1±1,2 <sup>1/2</sup>	93,8±3,2 <sup>1/2</sup>	83,6±1,6

Примечания:

1 – отклонения достоверны относительно исходных показателей,  $p \leq 0,05$ ;

2 – отклонения достоверны относительно показателя животных группы интактного контроля,

$p \leq 0,05$ .

К 16-му часу эксперимента показатели внешнего дыхания у животных двух исследуемых групп вернулись к исходным данным, рефлекторная стимуляция дыхательного центра отсутствовала.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии умеренно выраженного стимулирующего влияния мазей на дыхательный центр. Этот эффект, как и способность вызывать прилив крови и местное согревающее действие, у мази «Доктор МОМ» продолжалось не более 8-и часов, тогда как у мази с ЭМИЗ гиперемия, а значит и местное согревающее действие длилось до 16 часов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Новая комбинированная мазь, содержащая эфирное масло иссопа зеравшанского, метилсалицилат и камфору обладает антимикробной активностью по отношению к бактериальным грамположительным (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*), грамотрицательным (*Escherichia coli*) культурам, а также по отношению к дрожжеподобному грибу рода кандиды – *Candida albicans*.

2. При однократном нанесении на кожу исследуемая мазь через 20-30 мин. начинает оказывать местно-раздражающее действие, проявляющееся гиперемией, которая сохраняется на протяжении 16 часов.

3. Местно-раздражающее действие мази сопровождается развитием умеренно выраженного стимулирующего влияния на дыхательный центр животных.

4. По выраженности местно-раздражающего (согревающего) действия мазь с эфирным маслом иссопа зеравшанского не уступает, а по продолжительности несколько превосходит препарат сравнения – мазь «Доктор МОМ».

5. Наличие фармакологической активности афферентного типа действия у мази, содержащей эфирные масла эндемического для Таджикистана растения – иссопа зеравшанского, открывает перспективы разработки на его основе новых лекарственных препаратов природного происхождения, с целью расширения ассортимента и импортозамещения в группе лекарств для лечения простудных заболеваний.

## **Список литературы**

1. Булаев В.М. Современная фитотерапия / В.М. Булаев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 144 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації/ [За редакцією член-кореспондента АМН України О.В. Стефанова]. Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.

3. Клиническая фармация (фармацевтическая опека) : учебник для высших медицинских (фармацевтических) учебных заведений / И.А. Зупанец, В.П. Черных Т.С. Сахарова и др. ; под. ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. – Харьков : Золотые страницы, 2012. – 776 с.
4. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Ианов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М. : Медицина, 1987. – 144 с.
5. Пискунов Г.З., Пискунова С.З. Лекарственные средства, применяемые в отолярингологии. М. : ЗАО «Финстатинформ», 2000. – 275 с.
6. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум. – 2000. – С. 349-454.
7. Системная фитотерапия: Учебное пособие для студентов вузов / Под ред. В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель. – Харьков : изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.
8. Турищев С.Н. Современная фитотерапия. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 448 с.
9. Французов Б.Л., Французова С.Б., Фреггер И.М. Фитотерапия неспецифических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов. – К. : «Здоров'я», 1995. – 120 с.

**Адрес для корреспонденции:**

Зайченко Анна Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет (г. Харьков, Украина)

Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

+38057-704-15-54

[zajjchenk.anna@mail.ru](mailto:zajjchenk.anna@mail.ru)