

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.32:615.28:616-002.5

АНТИСЕПТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ “МЕЛОФІТ”

О.І.Тихонов, І.Л.Дикий, О.С.Шпичак, Т.Г.Ярних

Національний фармацевтичний університет

Проведене дослідження з вивчення антимікробних та протитуберкульозних властивостей комплексного препарату “Мелофіт”. Встановлено, що рівні мікрообоцидної активності розробленого препарату суттєво не залежать від показників антибіотикорезистентності досліджуваних мікроорганізмів, що дозволяє використовувати його у комплексних схемах антиінфекційної терапії та при технологічному створенні комплексних лікарських засобів антимікробного призначення. Перспективи впровадження настойки “Мелофіт” за протитуберкульозним призначенням найбільш реальні при його комплексному використанні з існуючими препаратами I і II ряду.

Сучасний стан антиінфекційної хіміотерапії негативно характеризує формування та практично безконтрольне розповсюдження антибіотикорезистентних варіантів циркулюючих збудників інфекційних та гнійнозапальних захворювань. При цьому багатогранно змінюються антигенні, біологічні та патогенні властивості антибіотикорезистентних мікроорганізмів, що не тільки ускладнює ефективну діагностику захворювання, але і обумовлює складнощі у виборі тактики антибактеріальної хіміотерапії [1, 7, 9, 10].

Експериментальна та клінічна мікробіологія обґрунтовано свідчить про те, що послідовне впровадження в клінічну медицину нових поколінь антимікробних препаратів забезпечує задовільні хіміотерапевтичні ефекти лише на початкових рівнях клінічного використання [4, 8].

З розширенням спектрів клінічного застосування та термінів використання закономірно спостерігається прогресуюче зменшення хіміотерапевтичної активності впроваджених препаратів. Останнє пов’язане з реалізацією притаманного антимікробному препарату побічного селективного впливу на контактні мікроорганізми. Досвід сучасної інфектології переконливо свідчить про те, що хіміотерапевтичні ефекти повинні бути пов’язаними не тільки з антимікробною здатністю відповідних препаратів, але й з одночасним підвищенням факторів неспецифічної резистентності та імуноактивності організму хворого [1, 4, 11].

Саме таку перспективу створення антиінфекційних препаратів С.М.Навашин визначив як один із найбільш реальних шляхів вирішення проблеми антибіотикорезистентності у ХХІ сторіччі [5]. При цьому автор наголошує на тому, що абсолютна більшість сучасних антибіотиків та антисептиків відрізняється побічними імуносупресивними ефектами. Це ускладнює ефективність антибіотикотерапії і сприяє не тільки формуванню відповідних лікарськостійких варіантів збудників, але і довготріновому “слідовому” зниженню неспецифічної резистентності та імуноактивності організму хворого.

Ми розробили комплексний препарат “Мелофіт” у формі складної настойки, для якого підтвержені виразні імунотропні властивості при імунодефіцитних станах та потенціюванні розвитку вакцинальних ефектів, здійснених щепленням БЦЖ [6].

Метою даної роботи було встановлення антимікробних та протитуберкульозних властивостей складної настойки “Мелофіт”, розробленої на субстратній основі біомаси великої бджолиної вогнівки та лікарської рослинної сировини. Обґрунтуванням для запланованих мікробіологічних досліджень стали посилання, що апіпрепарати принципово здатні до певних виявів антимікробних властивостей [12, 13].

Експериментальна частина

Вивчення антимікробних властивостей складної настойки “Мелофіт” проводили у порівнянні з настоїкою, розробленою на основі біомаси великої вогнівки бджолиної у співвідношенні сировина : екстрагент 1:5.

Бактеріостатичну активність порівнюваних препаратів досліджено за методом двохкратних серійних розведень, а бактерицидну — шляхом висівів на щільне поживне середовище з пробірок з візуальною відсутністю мікробного росту [2].

У відповідності з вимогами Державної фармакопеї України [3] на скринінговому рівні в якості мікробіологічної моделі був використаний набір референтних тест-штамів грампозитивних, грамнегативних бактерій та мікроорганізмів роду *C. albicans*.

Таблиця 1

Рівень антимікробної активності розроблених лікарських препаратів ($m=6$)

| Тест-штам | Рівень антимікробної активності мкг/мл | | | |
|---------------|---|-----------|--------------------------------|------------|
| | настойка з біомаси великої бджолиної вогнівки | | комплексний препарат "Мелофіт" | |
| | МІК | МБК | МІК | МБК |
| S. aureus | 105,2±6,6 | 119,4±4,8 | 67,4±8,2 | 83,7±5,4 |
| B. subtilis | 117,4±5,5 | 130,2±5,6 | 72,6±3,6 | 86,2±2,9 |
| E. coli | 135,7±6,3 | 150,8±7,0 | 82,4±5,2 | 102,5±7,7 |
| P. aeruginosa | 155,6±8,2 | 174,2±7,5 | 87,7±5,6 | 106,8±8,2 |
| C. albicans | > 500 | | 148,5±10,2 | 176,3±12,5 |

Примітка: МІК — мінімальна інгібуюча концентрація; МБК — мікобактерицидна концентрація.

Результати та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень показали, що комплексний препарат "Мелофіт" характеризується широким спектром антимікробної активності у концентраціях, які є задовільними для антимікробних препаратів природного походження. При цьому, як свідчать дані табл. 1, дослідений препарат характеризується вибірковими мікробоцидними властивостями, тобто відноситься до групи терапевтичних антисептиків.

У порівнянні з використаним аналогом, який суттєво поступається досліджуваному препарату, слід зазначити, що включені до складу настоїки "Мелофіт" компоненти лікарської рослинної сировини синергідно посилюють антимікробну здатність основної діючої речовини.

При порівняльному мікробіологічному співставленні (табл. 1.) було встановлено, що порівнювані препарати відрізняються широким спектром антимікробних властивостей по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій, виявляючи при цьому мікробостатичні та мікробоцидні властивості. Однак порівняльний аналіз показав, що складній настоїці "Мелофіт" притаманні більш виражені антимікробні властивості. Так, при вивчені мікробостатичних властивостей комплексний препарат "Мелофіт" виявився більш активним по відношенню до S. aureus, B. subtilis та E. coli у 1,6 разів, а по відношенню до P. aeruginosa — відповідно у 1,8 разів. Одночасно при вивчені мікробоцидних властивостей переваги складної настоїки становили кратність у 1,4-1,6 разів.

Наступним етапом експериментальних досліджень було вивчення антимікробної дії комплексного препарату "Мелофіт" по відношенню до антибіотикостійких клінічних штамів піогенних мікроорганізмів. При цьому використовували набір антибіотикостійких клінічних штамів S. aureus, B. subtilis, E. coli та P. aeruginosa.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що рівні мікробоцидної активності розробленого препарату суттєво не залежать від по-

казників антибіотикорезистентності цих мікроорганізмів. Останнє дозволяє прогнозувати можливість використання складної настоїки "Мелофіт" у комплексних схемах антиінфекційної терапії, а також при технологічному створенні комплексних лікарських засобів антимікробного призначення.

Представленій матеріал також свідчить про те, що досліджуваний комплексний препарат виявляє певну антифунгальну активність по відношенню до мікроорганізмів роду C. albicans. Це є певним свідченням того, що розроблений препарат "Мелофіт" може бути активним по відношенню до мікобактерій туберкульозу. Підтвердженням даного припущення є те, що C. albicans, як і M. tuberculosis, відноситься до кислотостійких мікроорганізмів.

Виходячи з вищевикладеного матеріалу, ми вважаємо за доцільне проведення мікробіологічного тестування протитуберкульозної здатності комплексного препаратору "Мелофіт" по відношенню до референтних та клінічних штамів, які відповідно відносяться до M. tuberculosis та M. bovis. Останнє пов'язане з тим, що туберкульоз у своєму етіологічному походженні епідеміологічно характеризується як антропозоонозно, так і зооантропонозно. Це свідчить про те, що вищезазначені види туберкульозних бактерій відповідно визначають виникнення туберкульозної інфекції. При цьому слід відзначити, що у мегаполісах етіологічно домінують штами M. tuberculosis, а у сільських регіонах — M. bovis. Разом з цим враховано, що збудники туберкульозу характеризуються вираженою здатністю до формування резистентності по відношенню до протитуберкульозних препаратів I та II ряду.

Результати досліджень протитуберкульозної активності настоїки "Мелофіт", представлені в табл. 2, обґрунтовано свідчать про те, що розроблена настоїка "Мелофіт" при вивчені притаманних антимікробних властивостей відрізняється наявністю протитуберкульозної активності, яка виявляється на рівні 0,12-0,20 мг/мл. При цьому

Таблиця 2

Протитуберкульозна здатність комплексного препарату “Мелофіт” ($m=6$)

| Родова належність | Назва штаму | | Мінімальна інгібуюча концентрація, мг/мл |
|------------------------|-------------|-------------|--|
| <i>M. bovis</i> | Valle, e | референтний | 0,13±0,02 |
| | | клінічний | 0,17±0,05 |
| | Bovinns-8 | референтний | 0,22±0,03 |
| | | клінічний | 0,19±0,04 |
| | Виноградов | референтний | 0,15±0,02 |
| | | клінічний | 0,20±0,06 |
| <i>M. tuberculosis</i> | Academia | референтний | 0,12±0,03 |
| | | клінічний | 0,16±0,05 |
| | DT/Str. | референтний | 0,14±0,02 |
| | | клінічний | 0,17±0,04 |

Примітка: Референтні та клінічні штами туберкульозних бактерій відповідно одержані з музеїв живих культур НДІМІ ім. І.І.Мечникова та НДІ експериментальної та клінічної ветеринарії.

показано, що клінічні варіанти відповідних референтних штамів з полірезистентністю до протитуберкульозних препаратів I та II ряду виявились однаково чутливими до дії досліджуваного препарату. Останнє свідчить про те, що протитуберкульозна активність складної настоїки “Мелофіт” здійснюється поза межами механізмів формування лікарської стійкості туберкульозними бактеріями.

Аналіз даних табл. 2 також показав, що рівень протитуберкульозної дії комплексного препарату “Мелофіт” не залежить від таксономічної належності досліджуваних штамів та вираженості їх вірулентності.

Нарешті, доцільно наголосити на тому, що, поступаючись синтезованим протитуберкульозним препаратам, складна настоїка “Мелофіт” як природний представник означененої номенклатури виявляє достатню за рівнями специфічну антимікробну активність. Тим не менше, розглядаючи перспективи впровадження розробленої настоїки “Мелофіт” за протитуберкульозним призначенням, слід враховувати її хіміотерапевтичну обмеженість, яка полягає, з одного боку, в особливостях розробленої лікарської форми для внутрішнього застосування, а з другого — у недостатності абсолютнох рівнів відповідної антимікробної активності.

Висновком з цього є той факт, що перспективи впровадження комплексного препарату “Мелофіт” за протитуберкульозним призначенням найбільш реальні в його комплексному використанні з існуючими препаратами I і II ряду як компоненти, що попереджають формування та посилюють дію протитуберкульозних препаратів на лікарськостійкі варіанти збудників. При цьому слід враховувати, що складній настоїці “Мелофіт” при-

таманні виражені імуномодулюючі властивості, і таким чином, у поєднанні з протитуберкульозними препаратами як I, так і II ряду розроблений препарат може виявляти потенціюючі ефекти по відношенню до їх вихідних протитуберкульозних властивостей та одночасно підвищувати фактори неспецифічної резистентності гуморального та клітинного імунітету.

У спектрі виявлених антимікробних властивостей привертають увагу одержані результати, які свідчать про притаманність розробленому препарату помірно виражених протитуберкульозних властивостей. Останнє може розглядатися з точки зору того, що у виявах протитуберкульозної терапії, комплексний препарат “Мелофіт” може значно підвищувати свою специфічну здатність за рахунок суттєвого імуностимулюючого впливу на системи фагоцитозу клітинного та гуморального імунітету.

Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження довели, що складна настоїка “Мелофіт” за механізмами антимікробної дії відноситься до природних антисептиків, яким притаманні переважні мікрообоцидні властивості. Практично рівноцінний рівень мікробостатичних та мікрообоцидних властивостей по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів дозволяє характеризувати комплексний препарат “Мелофіт” як антисептик широкого спектра дії. Одночасно привертає увагу те, що у порівнянні з контролем складна настоїка відрізняється більш широким спектром антимікробних властивостей у виявах антифунгальної та протитуберкульозної активності. Останнє обґрунтуете припущення про те, що при клінічному використанні розробленого комплексного препарату “Мелофіт” не повинні виникати дисбіози бактеріальної та

фунгальної етіології, що перспективно для його широкого використання у сучасній інфектології.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження з вивчення антимікробних та протитуберкульозних властивостей комплексного препарату "Мелофіт".

2. Встановлено, що рівні мікробоцидної активності розробленого препарата суттєво не залежать від показників антибіотикорезистентності досліджуваних мікроорганізмів. Останнє дозволяє використовувати його у комплексних схемах антиінфекційної терапії та при технологічному ство-

ренні комплексних лікарських засобів антимікробного призначення.

3. Проведеними мікробіологічними дослідженнями доведено, що настойка "Мелофіт" за механізмами антимікробної дії відноситься до природних антисептиків, яким притаманні переважні мікробоцидні властивості.

4. Встановлено, що перспективи впровадження розробленого препарата за протитуберкульозним призначенням найбільш реальні в його комплексному використанні з існуючими препаратами I і II ряду.

ЛІТЕРАТУРА

- 1. Антисептики в профилактике и лечении инфекций / Г.К.Палий, Т.О.Кочет, А.Г.Палий и др. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 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 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
- 4. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Мн: Вышэйш. шк., 1995. — 367 с.*
- 5. Навашин С.М. // Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — №5. — С. 3-9.*
- 6. Тихонов О.І., Дикий І.Л., Шпичак О.С., Ярних Т.Г. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 69-72.*
- 7. Fujita K., Marano K., Joskikawa M., Murai T. // Pediatr. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 13. — P. 1075-1078.*
- 8. Henry N. // Amer. J. Med. — 1987. — Vol. 82, №4A. — P. 73-75.*
- 9. Naumojski L., Quinn J.P., Miyashiro D. et al. // Antimicrob. agents Chemother. — 1992. — Vol. 36. — P. 1919-1996.*
- 10. Pedreua-Remington F. Methicillin-resistant staphylococcal infections. — Proceed of Western Pasific Congr. Chemother. Infect. Dis. — 1996. — P. 162-164.*
- 11. Rice L.B., Willey S.H. Papanicolaou G.A. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 34. — P. 2193-2199.*
- 12. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Chernykh W.P., et.al. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / Pod red. akad. A.I.Tikhonowa. — Krakow: Drukaznia "Marka", 2005. — 274 c.*
- 13. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O. // Sci. Pharm. — 2001. — 69 (3). — S. 266-267.*

УДК 615.32:615.28:616-002.5

АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦІАЛ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА "МЕЛОФІТ"

А.І.Тихонов, І.Л.Дикий, О.С.Шпичак, Т.Г.Ярных
Проведено дослідження по изучению антимикробных и противотуберкулезных свойств комплексного препарата "Мелофіт". Установлено, что уровни микробоцидной активности разработанного препарата существенно не зависят от показателей антибиотикорезистентности исследуемых микроорганизмов, что позволяет использовать его в комплексных схемах антиинфекционной терапии и при технологическом создании комплексных лекарственных средств antimicrobialного назначения. Перспективы внедрения настойки "Мелофіт" по противотуберкулезному назначению наиболее реальны в его комплексном использовании с существующими препаратами I и II ряда.

UDC 615.32:615.28:616-002.5

THE ANTISEPTIC POTENTIAL OF A COMPLEX MEDICINE "MELOFIT"

A.I.Tikhonov, I.L.Dikiy, O.S.Shpichak, T.G.Yarnykh
Investigations in studying the antimicrobial and antituberculosis properties of a complex medicine "MeloFit" have been conducted. The levels of microbicidic activity of the medicine developed have been proven to be practically non-dependent on the indices of the antibiotic resistance of the microorganisms studied, and that fact allows to use this drug in the complex schemes of anti-infectious therapy and in formulation of complex medications with antimicrobial use. The prospects of introducing "MeloFit" tincture in the antituberculosis therapy are quite real in its complex application with the existing medicines of the I and II generation.