

УДК 615.668.584

UDC 615.668.584

05.00.00 Технические науки

Technical sciences

**РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ
ПРОТИВОМИКОЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА**

**DEVELOPMENT AND STUDY OF
ANTIMYCOTIC MEDICATION**

Локарев Александр Владимирович
кандидат технических наук, старший научный
сотрудник
*ФГБНУ «Всероссийский научный и
технологический институт биологической
промышленности РАН», Краснодар, Россия*

Lokarev Alexander Vladimirovich
Candidate of Technical sciences, Senior Researcher
*FSSBI All-Russian Scientific and Technological
Institute of Biological Industry RAS, Krasnodar,
Russia*

В статье представлены результаты разработки и изучения противомикозного геля, содержащего фитокомпозицию из экстрактов лекарственных растений. Показана высокая антигрибковая активность препарата и тиксотропные свойства

The article presents the results of development and study of antimycotic gel, containing herbal composition of the medicinal plants extracts. The drug's high fungicidal activity and thixotropic properties are shown

Ключевые слова: ПРОТИВОМИКОЗНЫЙ ГЕЛЬ, ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, АНТИГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ, ТИКСОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА

Keywords: ANTIMYCOTIC GEL, MEDICINAL PLANTS EXTRACTS, FUNGICIDAL ACTIVITY, THIXOTROPIC PROPERTIES

Doi: 10.21515/1990-4665-121-073

Введение

Как известно, микозы вызываются микроскопическими патогенными грибами. Среди этих заболеваний обширную группу представляют дерматомикозы, которые поражают как человека, так и животных.

Дерматомикозы являются одной из актуальных проблем современной медицины [1,3, 5] В возникновении дерматомикозов участвуют грибы из родов *Trichophyton* и *Microsporum* [1,3].

Трихофитоны (*Trichophyton*) поражают волос. В кожных и когтевых чешуйках трихофитоны встречаются в виде ветвящегося мицелия, цепочек из округлых и прямоугольных клеток.

Microsporum canis является возбудителем, вызывающим заболевание у кошек. У собак же заболевание чаще всего вызывается видами *Microsporum canis* и *Microsporum gypseum*.

Реже, причиной возникновения болезни служат *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum persicolor*, *Microsporum erinacei*, *Microsporum verrucosum*.

Распространение дерматомикозов повсеместное. Основными источниками инфекции являются: больной человек, сельскохозяйственные и домашние животные, дикие мышевидные грызуны [3].

Передача тканевых форм дерматофитов от больных к здоровым осуществляется при непосредственном соприкосновении и через инфицированные предметы, с которыми контактировали больные животные и люди: зараженное дерматофитами белье, подстилки, игрушки, парикмахерские принадлежности, банная утварь, вода, пол, ковры и т.д.

Клинические симптомы дерматофитоза, вызванного *Microsporum canis* у кошек могут варьировать от асимптоматического носительства до поражения кожи с образованием струпа. Типичное проявление заболевания — это единичные или множественные, быстро распространяющиеся кольцеобразные поражения округлой или неправильной формы, сопровождающиеся эритемой, чешуйками и алопецией диаметром около 3 см, чаще встречающиеся на голове и конечностях. Зуд и воспаление при локализованном поражении могут иметь место, но обычно они незначительны. Другие проявления дерматофитозов, вызванные *Microsporum canis*, включают очаговую или генерализованную алопецию, папуло-крустозный дерматит, локализованную подкожную гранулему, онихомикоз и паронихию. У собак *Microsporum canis* в генерализованной форме вызывает более сильную воспалительную реакцию, чем аналогичные поражения у кошек. Дерматофитозы, вызванные *Trichophyton mentagrophytes* и *Microsporum gypseum*, проявляются в виде ярко выраженной воспалительной реакции. Нередко встречается генерализованное заболевание кожи. Поражения на морде могут быть на удивление симметричными и сопровождаться

алопецией, эритемой, корочками и фурункулезом. Зуд может быть выражен в различной степени. Генерализованное поражение может затрагивать целые части тела. Диффузная чешуйчатая алопеция чаще возникает у персидских и гималайских кошек. Псевдомицетома, преимущественно встречающаяся у кошек персидских пород и йоркширских терьеров, характеризуется возникновением в дерме или подкожной клетчатке узла, образующегося в результате роста дерматофитов в тканях. Вероятно, споры попадают в ткани с инфицированного волоса через разрушенные волосяные фолликулы. В большинстве случаев высокая температура тела тормозит рост гифов грибов, и соответствующие иммунокомпетентные клетки выводят их из тканей, как инородное тело – обычно образуется фурункул, который вскрывается на поверхность кожи. У некоторых кошек гранулематозная узловая реакция сопровождается ростом дерматофитов в центре поражения. Клинически псевдомицетома может быть представлена как одиночными, так и множественными узлами, редко образующими свищи и часто рецидивирующими после хирургического иссечения.

В ветеринарной практике имеют значение две обширные группы дрожжевых микозов: малассезиозы и кандидозы (кандидомикозы).

Малассезиоз – это системный микоз, возбудителями которого являются митоспоровые дрожжеподобные грибы-бластомицеты вида *Malassezia pachydermatis*. Проблеме лечения и профилактики малассезиоза у животных посвящено большое количество исследований, написано множество статей, но, к сожалению, этот вопрос остается до сих пор открытым. Зачастую путая с аллергией, атопическим дерматитом, и блошиной инвазией ветеринарные врачи назначают длительное лечение, которое в итоге не приносит успеха.

Зуд, расчесы, появление на коже желтых или серых жирных чешуек, пятнышек и бляшек; при хроническом течении – алопеции. Обращает на

себя внимание сильный, зловонный запах. При наружных отитах можно наблюдать выделения из ушей влажного, липкого экссудата коричнево-красного или даже розового цвета. Розовый цвет экссудата характерен именно для малассезиоза (гнойный экссудат желтоватого цвета образуется при поражениях ушей *Staphylococcus aureus*; зеленоватый или черный – при синегнойной инфекции; суховатые, крошащиеся, коричневые выделения наблюдаются при инвазии *Otodectes cynotis*.)

Кандидоз – заболевание, вызываемое грибами вида *Candida albicans*. Кандида – это типичный представитель сапрофитных организмов животных и человека, живущий в различных органах. Носительство грибов рода кандиды на слизистой ротовой полости встречается в 46-52%, в фекалиях до 80%, на коже 9,5%, на слизистой влагалища 12%. Инфекция может быть локальной или системной (редко).

Симптомы кандидоза зависят от места локализации инфекции. Наиболее часто встречаемой формой кандидоза у животных являются поражения на кожи. У животного может выпадать шерсть, наблюдаться сухое шелушение, плохо заживающие поражения, покрытые беловатым налетом и окруженные красной каймой. При влажных дерматитах сначала появляется гиперемия тканей (покраснение), развиваются папулы, пустулы, которые лопаются, образуя мокнущую поверхность (мокнущую экзему). При поражении желудочно-кишечного тракта наблюдаются симптомы дисбактериоза (острые и хронические поносы). Поражение кожи наружного слухового канала сопровождается зудом, тряской головой, болевым синдромом. При поражении слизистой оболочки влагалища возникают вагиниты, при этом наблюдаются творожистые выделения, покраснение и зуд.

Необходимо также отметить, что кандиды активно размножаются на местах, подвергшихся механическому воздействию, например около открытых ран.

Факторы риска развития кандидоза многочисленны. К ним относятся бесконтрольное применение антибиотиков, иммуносупрессивная терапия, лечение кортикостероидами, злокачественные новообразования, а также диабет, дисфункции щитовидной и паращитовидной желез, гипердренокортицизм и т.д. Так же развитию кандидоза способствует наличие вирусных и бактериальных инфекций.

Известно достаточно много лекарственных противомикозных средств, в частности, гомеопатические противогрибковые препараты. нуксенар - гомеопатический противогрибковый препарат, который выпускается в виде мази. Наружный противогрибковый препарат ифенек, основным действующим компонентом его противогрибкового средства является эконазол, а также, нистатин, ламизил и многие другие [2,4,6,7].

Несмотря на эффективность существующих противомикозных средств, у некоторых из них проявляются нежелательные или побочные действия: резистентность к возбудителям заболеваний при длительном применении, изменение иммунологической реактивности организма, аллергические реакции, токсичность и др. Эти проблемы можно во многих случаях можно избежать, более широко внедряя в практику дерматотерапии лекарственные средства растительного происхождения, которые более безопасны, поливалентны и пригодны для длительного применения. Несмотря на эти преимущества, ассортимент фитопрепаратов, разрешенных в РФ в качестве антимикробных средств в терапии кожных заболеваний, крайне ограничен. Поэтому, по-прежнему остается актуальным и перспективным направлением фармацевтической технологии разработка антимикробных лекарственных средств растительного происхождения.

Целью нашего исследования являлась разработка состава геля противогрибкового на основе лекарственных растений (зверобоя, календулы лекарственной, солодки голой, мяты перечной, донника

лекарственного, фенхеля, полыни горькой, почек сосны, ромашки лекарственной, тысячелистника, чистотела и других компонентов). В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид (ДМСО).

Методика

Антигрибковую активность полученного композита проводили *in vitro* методом серийных разведений в жидкой среде Сабуро (ГФ XI, 2002б в.2) в отношении стандартных тест-культур дерматомицетов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Microsporum canis*) и дрожжеподобного гриба *Candida albicans*.

Контроль с растворителем были поставлены со всеми тест-культурами.

Результаты исследований

Методом серийных разведений установлено задерживающее (ингибирующее) действие на все тест-культуры грибов. Для оценки наличия фунгицидного эффекта проводили посевы из пробирок, в которых отсутствовал видимый рост культуры, на агар Сабуро.

Полученные результаты приведены в таблице № 1.

Таблица 1

Результаты противогрибковой активности

Тест культуры	Активность в разведениях:			
	образец		ДМСО	
	фунгистатическая	фунгицидная	Фунгистатическая	фунгицидная
Microsporum canis	1:10240	1:1024 0	0	0
Trichophyton rubrum	1:1280	1:640	0	0
Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	1:1280	1:160	0	0
Candida albicans	1:320	1:160	0	0

Таким образом, с помощью методов *in vitro* показано, что исследованная субстанция обладает фунгистатической и фунгицидной активностью в отношении определенных культур (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Microsporum canis*, *Candida*

albicans), что свидетельствует о возможности использования предложенного геля в качестве парафармацевтического противогрибкового средства.

Изучение структурно-механических свойств мазей и гелей необходимо при разработке и совершенствовании технологических процессов производства, определении условий хранения. Реологические свойства мазей влияют на такие терапевтические и потребительские показатели мазей, как высвобождаемость лекарственных веществ, фасуемость и экструзия из туб, удобство и лёгкость нанесения на кожу.

С учетом биофармацевтических исследований для проведения реологических испытаний использовали пропись, указанную в таблице №2.

Таблица №2

Состав геля

противогрибкового

Наименование ингредиентов	Состав на 100 кг:
Комплексный экстракт	5,0
Масло облепиховое	1,0
Нипагин	0,3
ПЭГ-стеарат	0,5
Основа (сплав ПЭГ-400 с ПЭГ-1500 -3:1)	до 100,0

Исследование упруго-вязко-пластичных свойств геля проводилось на базе Волгоградской государственной медицинской академии на ротационном вискозиметре Brookfield RVDV II+Pro, (серийный номер RTP75198), производства Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, USA. Вискозиметр допущен к применению в РФ (Сертификат № 7334

Госстандарта России о регистрации в Государственном реестре средств измерений за № 19122-99). Свидетельство регистрации №821, 21.10.2003 г.

Для измерения реологических параметров использовали дисковые шпиндели номером № RV 07. Измерения проводили при температуре образца 20 С.

Прибор позволяет в автоматическом режиме рассчитать напряжение сдвига при каждой скорости вращения шпинделя, а также вязкость системы. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

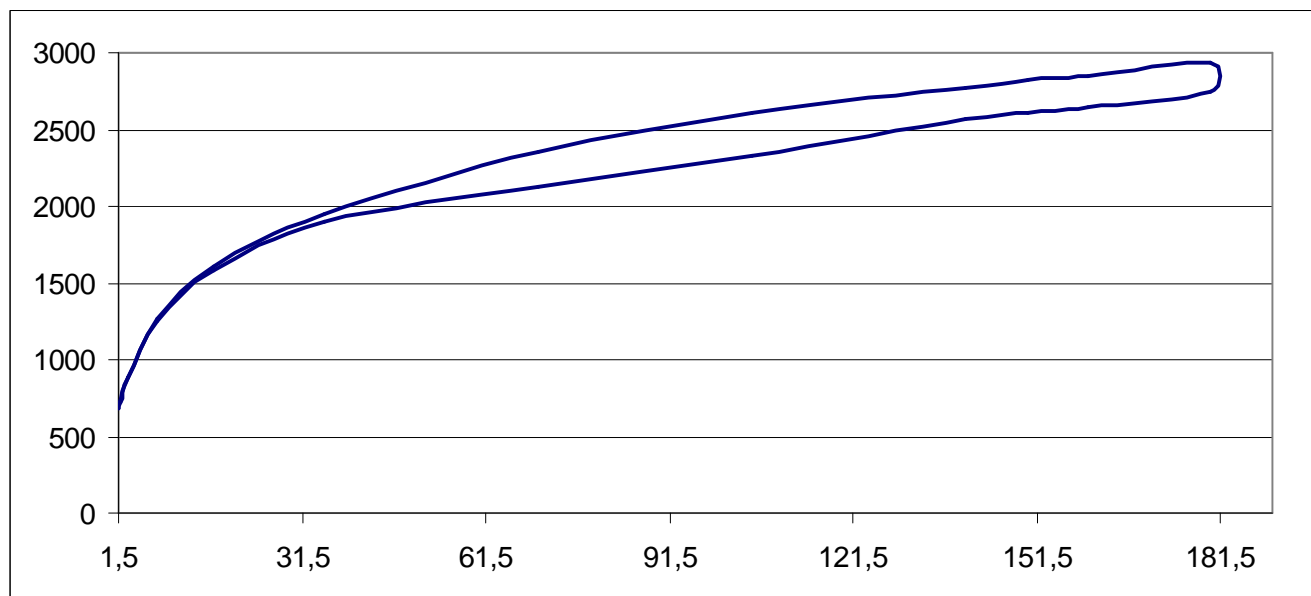
Значение предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости геля
противогрибкового

№	Dc^{-1}	Напряжение сдвига, н/м ²	Вязкость, $\square Pa \cdot c$
1	1,5	688	459
2	1,8	740	400
3	3	888	296
4	8	1260	157
5	17	1608	92,706
6	35	1952	55,771
7	70	2352	33,6
8	105	2604	24,8
9	140	2776	19,857
10	150	2820	18,8
11	160	2844	17,775
12	180	2940	16,333
12	180	2752	15,333
11	160	2644	16,55
10	150	2604	17,333
9	140	2564	18,314
8	105	2328	22,133
7	70	2128	30,4
6	35	1900	54,286
5	17	1576	92,706
4	8	1252	157
3	3	888	296
2	1,8	720	400
1	1,5	688	459

Для изучения тиксотропных свойств геля строили кривые кинетики деформации геля в координатах: скорость сдвига - напряжение сдвига, в

области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым по данным табл. 2. На основании полученных данных: напряжения и скорости сдвига строили реологические кривые (Рис 1).

τ (н/м²)



Об/мин

Рисунок 1 - Реограмма течения геля

Наличие нисходящей и восходящей кривой петли гистерезиса указывает на то, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств у исследуемого геля характеризует хорошую намазываемость и способность к выдавливанию из туб.

О степени разрушения структуры системы в процессе необратимых деформаций судили по величине механической стабильности /МС/, которую исследовали по методике Г.В. Михайловой. Механическую стабильность рассчитывали как отношение предела прочности структуры неразрушенной системы к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 минут по формуле:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2};$$

где τ_1 - предел прочности неразрушенной системы;

τ_2 - предел прочности структуры подвергнутой разрушению.

Механическая стабильность испытуемого геля оказалась равной 4,32, что свидетельствует о ее стабильности и надежности при хранении. И в тоже время, значение эффективной вязкости при соответствующих скоростях сдвига укладывается в границы.

Выводы

Разработанное лекарственное средство, содержащее противогрибковую фитокомпозицию, обладает выраженной антимикотической активностью.

Литература

1. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И / Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков-волос и ногтей. // Лабораторная диагностика. Проблемы медицинской микологии-2008.-Т.10-№1.-С. 27-34.
2. Коковин Л., Ливанский С. // Российские аптеки. 2003. №7-8. С.28.
3. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. / Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека.// Consilium medicum.- Дерматология.-2008.-№1.-С.30-35
4. Степанова Ж.В., Новоселов А.Ю., Воробьев И.А. и др./ Результаты клинического изучения 1% крема «Тербизил» при лечении микозов гладкой кожи. // Consilium medicum.- Приложение » Дерматовенерология».- 2004.-С. 5-7.
5. Тарасенко Г.Н./ Современные аспекты практической микологии Рос.журн. кож. и вен. бол.- 2006.-№6.-С. 49-61.
6. Шилова И.Б., Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. // Химико- фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. №4. С. 3.
7. Jones T.C./ Overview of the use of terbinafine (Lamisil) in children // Br. J. of Dermatology; 1995; 132: 683-689.

References

1. Elinov N.P., Vasil'eva N.V., Raznatovskij K.I / Dermatomikozy, ili poverhnostnyye mikozy kozhi i ee pridakov-volos i nogtej. // Laboratornaja diagnostika. Problemy medicinskoj mikologii-2008.-Т.10-№1.-S. 27-34.
2. Kokovin L., Livanskij S. // Rossijskie apteki. 2003. №7-8. S.28.
3. Sergeev V.Ju., Sergeev A.Ju. / Dermatofitii: novoe v diagnostike, terapii i profilaktike naibolee rasprostranennyh mikofov cheloveka.// Consilium medicum.-Dermatologija.-2008.-№1.-S.30-35

4. Stepanova Zh.V., Novoselov A.Ju., Vorob'ev I.A. i dr./ Rezul'taty klinicheskogo izucheniya 1% krema «Terbizil» pri lechenii mikofov gladkoj kozhi. // Consilium medicum.– Prilozhenie » Dermatovenerologija».– 2004.–S. 5–7.

5. Tarasenko G.N./ Sovremennye aspekty prakticheskoy mikologii Ros.zhurn. kozh. i ven. bol.– 2006.–№6.–S. 49–61.

6. Shilova I.B., Gus'kova T.A., Glushkov R.G. // Himiko- farmacevticheskij zhurnal. 2004. T. 38. №4. S. 3.

7. Jones T.S./ Overview of the use of terbinafme (Lamisil) in children // Br. J. of Dermatology; 1995; 132: 683–689.