

УДК: 615.89:616.9(048)

АПТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ: РОЗРОБКИ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Радченко О. О.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я 80 % всіх хвороб людини є наслідками економічного і нервового напруження. Також у зв'язку з постійно зростаючим забрудненням навколишнього середовища, зниженням якості харчових продуктів все більше спостерігається ріст захворюваності населення. Це пояснюється, зокрема тим, що погіршення екологічного стану негативно впливає на стан імунної системи людини, що сприяє розвитку інфекційних захворювань.

Терапія інфекційних захворювань зустрічає значні труднощі. З метою полегшення протікання захворювання, запобігання проявів повторної інфекції лікарі проводять симптоматичне лікування із застосуванням антибіотиків.

Антибіотики – одна з основних груп хіміотерапевтичних препаратів, без яких сучасна та майбутня клінічна медицина не можлива. Тому, не маючи їм альтернативи, слід вдосконалювати механізм антибіотикотерапії шляхом впровадження раціональних схем лікування та використання антибіотиків з іншими препаратами, які при збільшенні основних ефектів знижували б їх токсикоалергічні дії. Тому, значну цікавість представляє комбіноване застосування антибіотиків з антибактеріальними препаратами рослинного походження [1].

Вивчення природних лікарських ресурсів нашої країни з ціллю винаходу нових джерел біологічно активних речовин та створення вітчизняних лікарських препаратів є актуальним завданням фармації. Значний інтерес фахівців з даної проблеми представляють продукти бджільництва.

Продукти бджільництва займають гідне місце у якості доступного природного матеріалу для отримання біологічно активних субстанцій та виробництва на їх основі лікарських препаратів з широким спектром фармако – терапевтичної активності [2-4].

Здавна продукти бджільництва широко застосовували в народній медицині для лікування різноманітних захворювань. Не дивлячись на значні зміни в культурі, технологіях та медицині бджоли та продукти їх життєдіяльності мають важливе значення для сучасної людини. Фундаментальними дослідженнями вітчизняних та закордонних науковців доведено високу біологічну цінність продуктів бджільництва, які мають різноманітну фармакологічну активність (проти-запальну, антимікробну, антиоксидантну, імуностимулюючу та ін.) та практично безпечні для організму. Терапевтичну дію бджолоїної отрути та меду, дію

маточного молочка, квіткового пилку використовують у дерматології, хірургії, гінекології, стоматології. Широкий діапазон фармакологічної дії притаманний прополісу [5-8].

Про цілющі якості прополісу (propolis – бджолиний клей, бджолиний бальзам, бджолина смола) людство знало ще з часів глибокої давнини та широко використовувало його в народній медицині. В даний час препарати з прополісу набули суттєвого значення в різних галузях офіційної медицини – інсектології, дерматології, хірургії, оториноларингології, офтальмології тощо.

Вітчизняними та закордонними дослідниками науково обґрунтовано ряд переваг апіпрепаратів у порівнянні з деякими синтетичними препаратами офіційної медицини. До переваг відносять:

- природне походження, що на відміну від синтетичних лікувальних засобів є безпечним для організму людини;

- унікальність хімічного складу із біохімічною та фізіологічною збалансованістю, що дає можливість безпосереднього їх включення до метаболічних процесів в організмі;

- значну кількість фенольних сполук, які обумовлюють антимікробний ефект при інфекційних захворюваннях;

- відсутність, як правило, протипоказань до вживання, а також розвитку негативних наслідків при довготривалому вживанні;

- сумісність апітерапевтичних препаратів практично з усіма лікувальними засобами [9, 10].

Встановлено, що прополіс діє більш ніж на 100 штамів мікроорганізмів (на грампозитивні – затримує ріст білого та золотистого стафілококів, гемолітичного стрептококу, грамнегативні бактерії – затримує ріст збудників паратифу, токсикоінфекцій та гриби роду *Candida*) в той же час, при довготривалому використанні не впливає на склад кишкової мікрофлори, не призводячи до дизбактеріозу. Виявлена вірусосидна активність прополісу до грипу, відмічена проти-запальна та бронхолітична дія при лікуванні хронічних захворювань легенів [9, 10].

Дані про фармакологічну дію апіпрепаратів наведено в чисельній кількості експериментальних та клінічних повідомлень вітчизняних та закордонних дослідників, які були представлені на III та IV з'їздах апітерапевтів України [9, 10].

На кафедрі аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала Національного фармацевтичного університету (м. Харків) під керівництвом заслуженого діяча науки і техніки Академії наук України, академіка О. І. Тихонова понад тридцять років проводиться робота із створення складу та технології одержання стандартизованих біологічно-активних речовин та субстанцій лікарських препаратів з продуктів бджільництва, в тому числі з прополісу, та впровадження їх в клінічну медицину [11].

Успіх багатьох лікарських препаратів академіка О. І. Тихонова та науковців створеної ним школи з розробки вітчизняних апіпрепаратів базується на фу-

ндаментальному труді «Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу» [12].

В монографії викладено результати всебічного вивчення прополісу, його технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних властивостей з науковим обґрунтуванням методів екстракції фенольних субстанцій із прополісу та їх стандартизації. Розглянуто питання щодо розробки на їх основі лікарських препаратів із оптимальною терапевтичною активністю при використанні у різних галузях медицини [13, 14].

Метою даної роботи було проаналізувати нові розробки апітерапевтичних засобів на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП) та визначити перспективи їх використання при різній інфекційній патології людини.

Згідно ФС 42У-34-20-95, ФГПП являє собою порошок коричневого кольору зі слабким специфічним запахом, розчинний у воді, дуже мало розчинений у 95 % спирті, практично не розчинений у хлороформі. Вміст суми фенольних сполук, які визначають фармакологічну активність, у препараті повинен складати не менш 25 - 30 %.

Відносно фармакологічних властивостей ФГПП, то він проявляє антимікробні, протигрибкові, антивірусні, протизапальні та ранозагоючі якості, стимулює регенерацію тканин та підвищує імунологічну реактивність організму [14].

Як вже відмічалось, значний вклад у розробку технології і дослідження лікарських форм з використанням ФГПП внесли д-р фарм. наук, акад. О. І. Тихонов і д-р фарм. наук, проф. Т. Г. Ярних [15, 16]. У числі перших апіпрепаратів з вмістом ФГПП, які були дозволені до клінічних випробувань, були «Прополтин» (таблетки) та «Пропомедин» (сироп) [17, 18].

«Прополтин» являє собою таблетки червоного кольору двояковипуклої форми з діаметром $6,0 \pm 0,02$ мм, які вкриті кишковорозчинною оболонкою. Препарат призначений для лікування гострих коронавірусних кишкових захворювань. Створення лікарського препарату з антивірусною активністю стало можливим тільки після всебічного дослідження інгібуючої дії ФГПП на коронавіруси на базі лабораторії вірусних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН», завідувач лабораторії д-р. мед. наук проф. Л. О. Панченко [18]. Актуальність створення препарату антивірусної дії, зокрема проти коронавірусів кишкових серотипів, було вкрай важливою задачею з урахуванням значного рівня (до 15,0 % всіх гострих кишкових інфекцій) кишкової патології у людини і відсутності лікувальних препаратів для даної групи захворювань [19].

Мікробіологічні дослідження по вивченню антибактеріальних властивостей ФГПП та вкритих оболонкою таблеток «Прополтин» були проведені на кафедрі мікробіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України під керівництвом канд. фарм. наук Л. Ф. Силаєвої. [18].

Фармакологічні дослідження ФГПП та таблеток «Прополтин» з кишковорозчинним покриттям було проведено в ЦНДЛ Національного фармацевтичного

університету під керівництвом д-ра мед. наук Л. І. Яковлевої. [21].

Після представлення до Фармакологічного комітету МОЗ України нормативно-технічної документації на таблетки «Прополтин», вкритих кишковорозчинною оболонкою, було отримано дозвіл на клінічні випробування. Результати клінічного вивчення препарату «Прополтин» у 20 хворих на коронавірусну інфекцію показали його ефективність, яка сприяла більш швидкій регресії кишкових симптомів, значному скороченню терміну перебування хворих у стаціонарі [21].

Розроблений І. О. Ткачук сироп «Пропомедин» став новим апітерапевтичним препаратом із антикоронавірусною активністю для застосування у дитячій практиці [19]. Сироп являє собою багатокомпонентну фізико-хімічну систему, в якій експериментальним шляхом підібрана оптимальна концентрація ФГПП та визначені основні властивості його водних розчинів (рН, поверхневий натяг, показник заломлення, в'язкість, оптична густина та ін.). Доведено, що сироп має високу адсорбційну здатність, а це важливий критерій ступеню всмоктування діючої речовини у тканини організму. Сироп має кислотний характер, достатню розчинність поверхнево-активних речовин, які входять до складу ФГПП [19].

Даний препарат направлений на боротьбу з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів у дітей, які обумовлені респіраторними штамами коронавірусів [20].

Під назвою «Прополтин» також було розроблено склад та технологію виробництва супозиторіїв із ФГПП. Вони мають антибактеріальну активність по відношенню до референс-штамів культур *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans* і одночасно до коронавірусу людини. [21]. Доведено протизапальну та ранозагоювальну дію супозиторіїв при експериментальному проктиті, що дало підставу рекомендувати їх для лікування хворих із запально-деструктивними процесами бактеріальної та вірусної природи, для лікування геморою I та II ступенів, легкого та середньоважкого ступенів проктитів, тріщин заднього проходу [23].

Важливою стала робота, яка пов'язана з розробкою складу та технології косметичних засобів із використанням ФГПП. Було розроблено оригінальні склади лосьйону та крему для жирної шкіри обличчя, які призначені для профілактики запальних процесів і запобігання передчасного старіння шкіри [24].

Крім вищезазначених апітерапевтичних препаратів, заслуговує уваги розробка складу та технології очної мазі «Пропомофтальмікс» з ФГПП та ампіцілін-натрієвою сіллю [25].

Авторами даного препарату за допомогою мікробіологічних методів було показано, що використання ФГПП з антибіотиком є більш ефективним, ніж вживання тільки антибіотиків різних груп. В експериментах встановлено потенціювання антибактеріальної активності ФГПП. При цьому в комплексному використанні обох складових не було виявлено в жодному випадку антагоністичної дії між ФГПП і антибіотика [25].

Аналіз даних літератури із створення апіпрепаратів та їх використання у різних галузях медицини свідчить, що на сьогодні є недостатнім асортимент лікарських засобів актопротекторної дії. До того ж більшість з них на організм впливають короткочасно і часто мають побічні ефекти [22].

Тому в сучасних умовах з високим темпом життя, постійно зростаючим рівнем нервового напруження та стресових ситуацій розробка складу і технології нового вітчизняного препарату актопротекторної і антистресової дії, що містить біологічно-активні ре-

човини природного походження, а саме прополісу, є важливим здобутком вітчизняної медицини і фармації.

Актопротекторний препарат «Прополіс - ЛМ» містить у якості діючих речовин водний витяг прополісу, мед натуральний порошкоподібний та бурштинову кислоту [26].

Таким чином, лікарські препарати із використанням продукту бджільництва – ФГПП в останні десятиліття суттєво поповнилися [27]. Загальні дані щодо складу, фармакологічної дії та призначення препаратів на основі ФГПП представлено у таблиці 1.

Таблиця 1 - Склад, фармакологічна дія та призначення препаратів на основі ФГПП, які розроблені протягом останніх років

№ п/п	Назва препаратів на основі ФГПП	Склад інгредієнтів в препаратах	Фармакологічна дія препаратів	Призначення для лікування захворювань
1	2	3	4	5
1	Прополтин (таблетки з кишковорозчинною оболонкою)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) Цукор – пісок - 0,05 г Магній карбонат основний – 0,015 г Крохмаль картопляний – 0,024 г Кальцій стеарат – 0,001 г	Протизапальна, антикоронавірусна та антибактеріальна	Ентерит, коліт, ентероколіт корона вірусної етіології
2	Прополтин (ректальні супозиторії)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) - 0,1% Емульгатор № 1 (ТФС 42-21-21-92) – 0,125 г Твердий жир тип А (ФС 42-1117-86) – до отримання супозиторіїв масою 2,5 г	Протизапальна, репаративна, антимікробна	Геморой I та II ступенів, проктит легкої та середньої важкості, тріщини заднього проходу
3	Пропомедин (сироп для застосування в педіатрії)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) - 0,5 % Цукор – пісок - 44,0 % Мед натуральний - 20,0 %	Антикорона-вірусна та антибактеріальна	Респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів у дітей корона вірусного походження
4	Косметичний засіб (крем з ФГПП)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) – 1,0 %	Біологічна нешкідливість, протизапальна, антимікробна	Профілактика захворювань шкіри та перешкодження передчасного старіння шкіри(тони-зуюча дія)
5	Косметичний засіб (лосьйон з ФГПП)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96) – 0,5 %	Біологічна нешкідливість, протизапальна, антимікробна	Профілактика захворювань шкіри та перешкодження передчасного старіння шкіри (тонізуюча дія)
6	Пропамоф-тальмікс (очна мазь)	ФГПП (ФС 42У-34/42-112-96)–2,05 % Ампіцилін натрієва сіль – 1,04 ± 0,02 %	Антимікробна, протизапальна, ранозагоююча	Лікування бактеріальних захворювань очей (кон'юнктивитів, блефаритів, кератитів)
7	Прополіс – ЛМ (сироп)	Водний витяг прополісу (КОД СПц-СР-95)	Актопротекторна, антистресова	Підвищення фізичної працездатності, ви-

		Мед натуральний порошкоподібний (ТУ У15.8-02010936-001:2007) Кислота бурштинова (ТУ У13970836.002-99) Сорбіт	тривалості, анти-стресова дія
--	--	--	-------------------------------

Необхідно відмітити, що розроблені в останні роки вітчизняними дослідниками апіпрепаратами пройшли або знаходяться на різних стадіях клінічного випробування для затвердження їх у якості лікарських засобів широкого використання. Відомо, що поетапний процес від розробки препарату до його появи на фармацевтичному ринку і споживанням населенням для лікування і профілактики є одночасно відповідальним і важким.

Підтверджують це статистичні дані, із яких відомо, що п'яти тисяч сполук, які мають перспективу для подальшого впровадження, тільки п'ять проходять клінічні випробування за участю людини і лише одна затверджується Фармкомітетом [25].

Наведені дані свідчать про значні труднощі процесу створення нових високоефективних препаратів, який складається із науково-дослідної роботи, клінічного випробування ефективності з урахуванням медичної етики та послідуочого затвердження для широкого використання в медицині.

Важливими та необхідними умовами створення сучасних лікарських засобів є урахування правил GMP, GLP, GCP, що являється надійною гарантією високої якості лікарських препаратів і їх успіх на фармацевтичному ринку.

Постійний інтерес дослідників до пошуку нових засобів для профілактики та лікування інфекційних захворювань обумовлен їх високою частотою, тому використання апітерапевтичних препаратів являється перспективним та ефективним.

References

1. Filippova I. Health on the wings of bees: The use of bee products in health practice [Text] / I. Filippova. – St. Petersburg : A. B. C., 2002. – 126 p.
2. Romanova E. Bee products as raw materials of pharmaceutical industry [Text] / E. Romanova // Chem. Pharm. magazine. – 1990. – № 8. – P. 51–52.
3. Tikhonov A. Medications bee products [Text] / A. Tikhonov, T. Yarnykh, A. Smyrnova et al. // Pharmaceutical. Chem. – 1991. – № 3. – P. 50–55.
4. Stegnyy S. Bee products and their applications [Text] / S. Stegnyy, Z. Gorodinskaya. – Kh. : High School. – 1993. – 128 p.
5. Omarov S. Propolis – a means useful remedy [Text] / S. Omarov. – Makhachkala, 1990. – 150 p.
6. Propolis. Pharm. section 42U-34-18-95. (Regulatory document).
7. Status development in the field of creation and of introducing in the production of drugs on the basis of propolis [Text] / A. Tikhonov, T. Yarnykh, T. Budnikova et al //

News Medicine and pharmacy. – 2004. – № 5–6. – P. 63–67.

8. Tikhonov A. Technology problem of complex propolis processing [Text] / A. Tikhonov, T. Yarnykh, S. Tikhonova // Sci. Pharm. – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 226–267.

9. Apitherapy: achievements and prospects [Text]: Materials III Congress melissotherapists, Kharkiv, Ukraine: Golden Pages, 2006. – 448 p.

10. Apitherapy: Present and Future [Text]: Materials IV Congress melissotherapists, Kharkiv, Ukraine : Golden Pages, 2011. – 416 p.

11. Apitherapy: Present and Future [Text] / A. Tikhonov, V. Chernykh, S. Tikhonova et al. // Proceedings of the IV Congress melissotherapists, Kharkiv, Ukraine : Golden Pages, 2011. – P. 3-11.

12. The theory and practice of medicine production of propolis [Text] / A. Tikhonov, T. Yarnykh, V. Black et al. // Ed. A. Tikhonov. – Kharkov : "Basis", 1998. – 384 p.

13. Patent 484871 Russian Federation, IPC A61 K17/00. A method of producing biologically active polyphenolic compounds of propolis [Text] / A. Tikhonov. Applicant and patentee Tikhonov A. – № 2010/78-13; appl. 27.03.74, publ. 25.09.75, Bull. № 35. – 3 p.

14. Phenolic hydrophobic drug propolis. Pharm. section 42U-34-20-95. (Regulatory document)

15. Phenolic hydrophilic drug propolis. Pharm. section 42U-34/42-112-96. (Regulatory document).

16. Tikhonov A. Creative Technology and Study forms compounds with phenolic propolis [Text] : Dissertation Drs. Farm. Science: 15.00.01 protected 83: approved. 83 / A. Tikhonov. – Kh., 1983. – 300 p.

17. Yarnykh T. Creation convoys, develop technology drugs and propolis's study [Text] : Dissertation Drs. Farm. Science: 15.00.01 protected 92 approved. 92 / T. Yarnykh - Kh., 1992. – 270 p.

18. Yakovenko L. Development of technology and tablets with hydrophilic phenolic propolis [Text] : Dissertation candidate. Farm. Science: 15.00.01 protected 96: approved. 96 / L. Yakovenko– Kh., 1996. – 256 p.

19. Tkachuk I. Development of technology and syrup from apiculture products for use in pediatric practice [Text] : Dissertation candidate. Farm. sciences: 15.00.01 protected 97 : approved 97 / Tkachuk I. – Kh., 1997. – 240 p.

20. Study of antiviral activity of propolis phenolic hydrophilic drug [Text] / A. Tikhonov, L. Volyanskiy, T. Yarnykh, L. Panchenko // Bulletin of Pharmacy. – 1996. – № 3–4. – P. 121–124.

21. Maystat T. The results of experimental and clinical study of the drug "Propoltin" with coronavirus infection [Text] / T. Maystat, S. Tikhonov, E. Radchenko // Pharmacist. – 1999. – № 10. – P. 32–33.

22. Leleka M. Medical product development in the form of capsules based on pollen and succinic acid [Text]: dis. ... Candidate. Pharmacy. Science 10.00.01: protected 05: approved. 05 / Leleka M. – H., 2005. – 20 p.
23. Yakovenko V. Development of technology and suppositories with hydrophilic phenolic propolis: degree candidate. Farm. Science: 15.00.01 protected 97: approved. 97 / Yakovenko V. – Kh., 1997. – 24 p.
24. Chernenko V. Development Teams, Technology and Research cosmetics with hydrophilic phenolic propolis: degree candidate. Farm. Science: 15.00.01 protected 97: approved. 97 / Chernenko V. – Kh., 1997. – 23 p.
25. Ogordnik V. V. Value phased process of drug development before its appearance in the pharmaceutical market and bring to the end user [Text] / V. Ogordnik, T. Ponomarenko, I. Gridchina // Medication man, Proc. Reports. Vseukr. Scientific-Practical. Conf. with int. participation, Kharkov, December 6, 2004 – Kh., 2004. – P. 106–107.
26. Ungurian I. development of technology and syrup "Propolis-LM" [Text] / L. Ungurian, A. Tikhonov // Journal PHARMACY. – 2009. – № 1. – P. 36–40.
27. Yarnykh T. Market Analysis of drugs of adaptogens [Text] / T. Yarnykh, A. Dankevych, M. Stork, M. Azarenka // Bulletin of Pharmacy. – 2011. – № 4. – P. 60–64.

УДК: 615.89:616.9(048)

АПІТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ: НОВІ РОЗРОБКИ І ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

Радченко О. О.

Проведено аналіз розробки, вивчення антимікробних властивостей фармакотерапевтичних препаратів, які створені на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу та показана перспективність їх ви-

користання для комплексного лікування інфекційних хворих.

Ключові слова: фенольний гідрофільний препарат прополісу, антикоронавірусна активність, антибактеріальна дія, апіпрепарати, актопротекторні властивості.

УДК: 615.89:616.9(048)

АПІТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Радченко Е. А.

Проведен анализ разработки, изучения антимикробных свойств фармакотерапевтических препаратов, созданных на основе фенольного гидрофильного препарата прополиса и показана перспективность их использования для комплексного лечения инфекционных больных.

Ключевые слова: фенольный гидрофильный препарат прополиса, антикоронавирусная активность, антибактериальное действие, апипрепараты, актопротекторный свойства.

УДК: 615.89:616.9(048)

APITHERAPEUTICAL FUNDS: NEW DEVELOPMENT AND PROSPECTS OF INFECTIOUS DISEASES IN PERSON (REVIEW).

Radchenko E. A.

The analysis of the development, the study of antimicrobial properties of pharmacological agents that are based on phenolic propolis and hydrophilic drug shows promise for the use of complex treatment of infectious diseases.

Keywords: phenolic hydrophilic drug propolis anticoronavirus activity, antibacterial, apipreparats, actoprotective properties.