

препаратов с антиоксидантами в протоколы лечения пациентов с алкогольным делирием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. Management of substance abuse: alcohol. Feb. 5, 2020.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова – Москва: Гриф, 2012. – 944 с.
3. Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2015. №1 (67).

Сведения об авторах

А. В. Усова – студент

Ю. А. Попкова - студент

Е. В. Филиппова – кандидат медицинских наук, ассистент

Information about the authors

V. Usova – student

U. A. Popkova – student

E. V. Filippova - Candidate of Sciences (Medicine), Assistant

УДК:61:615.322

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

Виктор Андреевич Филатов¹, Олеся Юрьевна Куляк², Елена Игоревна Каленикова³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени

М.В.Ломоносова», Москва, Россия

¹filatovviktor097@gmail.com

Аннотация

Введение. Дерматологические заболевания кожи головы и волос, в частности себорейный дерматит, в значительной мере влияет на качество жизни людей.

Цель исследования - разработка новой растительной субстанции из биологически активных веществ растительного происхождения для терапии себорейного дерматита. Объектами исследования стали биологически активные вещества, а именно эфирное масло листьев *M. alternifolia*, 1,8-цинеол (эвкалиптол) и (-)- α -бисаболол. **Материалы и методы.** Исследования проводили с использованием метода определения чувствительности стандартных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам и метода шахматной доски для определения синергетического действия субстанций. **Результаты.** Выбранные биологически активные вещества обладали антимикробной активностью в отношении стандартных штаммов *S.*

S. epidermidis и *S. aureus*, ответственных за патогенез себорейного дерматита. 1,8-цинеол (эвкалиптол) усилил антимикробное действие эфирного масла *M. alternifolia* в отношении *S. epidermidis*, повысив активность эфирного масла и позволив снизить его МИС до 32 раз в зависимости от концентрации 1,8-цинеола. Объединение эфирного масла листьев *M. alternifolia* и 1,8-цинеола в одну композицию позволило добиться индекса FICI <0.5, что свидетельствовало о явном синергизме в отношении *S. epidermidis*. Остальные комбинации показали аддитивный эффект в отношении *S. epidermidis* и *S. aureus*.

Обсуждение. Полученные комбинации веществ представляют научный интерес для дальнейшего изучения в отношении *Malassezia* spp., финализации состава субстанции, оценки эффективности и стабильности в готовой лекарственной форме. **Выводы.** Выбранные биологически активные вещества, а именно эфирное масло *M. alternifolia* и (-)- α -бисаболол, обладают наибольшей антимикробной активностью в сравнении с субстанцией бензалкония хлорида. Явный синергизм установлен для комбинации эфирного масла *M. alternifolia* и 1,8-цинеола (эвкалиптола) в отношении *S. epidermidis*, принимающего участие в патогенезе себорейного дерматита.

Ключевые слова: фитокомпоненты, антибактериальная активность, синергизм, микрофлора, себорейный дерматит.

THE DEVELOPMENT AND RESEARCH OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BASED ON BIOLOGICALLY ACTIVE INGREDIENTS FOR TREATMENT OF SEBORREIC DERMATITIS

Viktor Andreevich Filatov¹, Olesya Yurevna Kulyak², Elena Igorevna Kalenikova³

¹⁻³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹filatovviktor097@gmail.com

Abstract

Introduction. Dermatological diseases of the scalp and hair, in particular seborrheic dermatitis, significantly affect the quality of life of people. The main group of medicines for the treatment of scalp seborrheic dermatitis are synthetic antimicrobial substances, but their regular use changes the biodiversity of the scalp microflora. **The aim of the study** – development a new pharmaceutical substance based on biologically active substances of plant origin for treatment of seborrheic dermatitis. The objects of the study were biologically active substances, namely *M. alternifolia* essential oil, 1,8-cineol (eucalyptol) and (-)- α -bisabolol. **Materials and Methods.** Study was performed in according with a method for determining the sensitivity of standard microorganism strains to antibacterial drugs and a chest assay for determining the synergistic and additive action of substances. **Results.** Selected combinations of biologically active substances had activity against standard strains of *S. epidermidis* and *S. aureus* that are responsible for the pathogenesis and clinical manifestations of seborrheic dermatitis. 1,8-cineol (eucalyptol) increased antimicrobial activity of *M. alternifolia* essential oil against *S. epidermidis* and reduced its MIC up to 32 times depending on 1,8-cineol concentration. Combination of *M. alternifolia* essential oil and 1,8-cineol achieved a FICI index <0.5 that

indicated a clear synergy with respect to *S. epidermidis*. Another combinations showed an additive effect on *S. epidermidis* and *S. aureus*. **Discussion.** The developed combinations have a scientific interest for further research in relation to *Malassezia* spp., finalization the composition of the substance, evaluation the effectiveness and stability in the finished medicinal dosage form. **Conclusions.** Chosen biologically active substances as *M. alternifolia* essential oil and (-)- α -bisabolol had the highest antimicrobial activity in comparison with benzalkonium chloride. Clear synergy was determined for combination of *M. alternifolia* essential oil and 1,8-cineol against *S. epidermidis* that takes part in the pathogenesis of the seborrheic dermatitis.

Keywords: phytoconstituents, antibacterial activity, synergy, microflora, seborrheic dermatitis.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни кожи головы и волос, несмотря на постоянно совершенствующиеся методы их диагностики и лечения, остаются широко распространенными среди населения Российской Федерации. Они в значительной мере влияют на качество жизни людей, социальные аспекты, а также могут являться причиной развития других дерматологических заболеваний. По оценкам специалистов, себорейный дерматит (СД) распространен более чем в 50% популяции и встречается у 42% новорожденных детей в первые три месяца жизни [1]. Нозология включена в МКБ под шифром L21, является самым распространенным дерматологическим заболеванием кожи головы в мире.

Изучение патогенеза перхоти и СД привели к новым подходам в терапии заболеваний кожи головы. Основной группой средств для профилактики и лечения себорейного дерматита кожи головы являются синтетические антимикробные субстанции, однако их регулярное и длительное использование нарушает биоразнообразие микрофлоры кожи головы, определяет последующую резистентность микроорганизмов и имеет неустановленные дерматологические последствия. В настоящее время ведется поиск новых активных субстанций растительного происхождения, с целью расширения номенклатуры ЛС для профилактики и лечения себорейного дерматита.

Одной из перспективных групп веществ являются биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Проведен поиск и сделан подбор отечественной и зарубежной общедоступной литературы для выбора перспективных компонентов в составе активной субстанции для терапии себорейного дерматита: эфирное масло листьев *M. alternifolia*, 1,8-цинеол и (-)- α -бисаболол. Данные вещества являются терпенами с антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действиями. Биологическая активность обусловлена их высокой липофильностью, что обеспечивает изменение структуры клеточных мембран бактерий и грибов с последующим лизисом. Однако недостаточно информации об антимикробной активности веществ в отношении микроорганизмов себорейного дерматита.

Цель исследования – разработка субстанции на основе биологически активных веществ и исследование антимикробного действия для терапии себорейного дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали биологически активные вещества, а именно эфирное масло листьев *M. alternifolia*, 1,8-цинеол (эвкалиптол) и (-)- α -бисаболол, заказанные на Sigma-Aldrich. В качестве референсного антимикробного соединения использовали Бензалкония хлорид R Katasol RAC 50%.

В качестве методов исследования были использованы метод определения чувствительности стандартных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам [2] и метод шахматной доски для определения синергизма и аддитивного действия субстанций [3], а также методы статистической обработки данных с помощью StatSoft (версия 9.0) и Microsoft Excel (версия 2016).

Метод определения чувствительности стандартных штаммов микроорганизмов антибактериальных препаратов позволяет определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК). В качестве тестовых организмов использовались штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC®29213 и *Staphylococcus epidermidis* ATCC®14990, участвующие в патогенезе себорейного дерматита [4]. Значение МПК определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием 96-луночного планшета. Оценку жизнеспособности проводили в колориметрическом резазуриновом тесте. В каждом опыте присутствовал положительный (бульон с растущей культурой) и отрицательный (бульон без растущей культуры) контроли. Измерения проводили трижды в независимых экспериментах (биологические повторности).

При правильной комбинации двух и более веществ возможен синергизм (суммарное действие в одном направлении) или потенцирование (значительное повышение химиотерапевтического эффекта). Для оценки возможности сочетанного применения антимикробных агентов обычно используют метод шахматной доски [3]. В качестве парных комбинаций использовали эфирное масло *M. alternifolia* и 1,8-цинеол, эфирное масло *M. alternifolia* и (-)- α -бисаболол, 1,8-цинеол и (-)- α -бисаболол. Эксперименты были проведены трижды ($n=3$) для статистической обработки данных. Для каждой комбинации был определен индекс фракционной ингибирующей концентрации (FICI), который рассчитывался следующим образом:

$$\text{иФИК}_{A,B} = \frac{\text{МПК}_{[A]} \text{ в комбинации с [B]}}{\text{МПК}_{[A]}} + \frac{\text{МПК}_{[B]} \text{ в комбинации с [A]}}{\text{МПК}_{[B]}}$$

Интерпретацию полученных значений FICI проводят согласно [3]: синергия, $\text{FICI} \leq 0.5$; аддитивный эффект, $0.5 < \text{FICI} < 4.0$; и антагонизм, $\text{FICI} \geq 4.0$. FICI представлен в виде Mean \pm SD.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлена различная антимикробная активность индивидуальных соединений со значением МИС от 1.25 до 40.00 мг/мл по сравнению с контролем бензалкония хлоридом.

Таблица 1

Минимальная ингибирующая концентрация веществ

Микроорганизм	МИС, мг/мл (n=3)			
	Эфирное масло <i>M.</i> <i>alternifolia</i>	1,8- цинеол	(-)- α - Бисаболол	Бензалкония хлорид (контроль)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	40.00	40.00	5.00	4.00
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	1.25	2.50	1.25	4.00

Был показан аддитивный эффект для комбинации (-)- α -бисаболола и эфирного масла *M. alternifolia* в отношении всех выбранных штаммов, FICI составил 1.025 ± 0.013 для *S. aureus* и 1.313 ± 0.725 для *S. epidermidis*. Комбинация (-)- α -бисаболола и 1,8-цинеола также продемонстрировала аддитивный эффект, FICI составил 1.500 ± 0.001 для *S. epidermidis*. Наиболее явный синергизм был обнаружен для комбинации 1,8-цинеола и эфирного масла *M. alternifolia* в отношении обоих микроорганизмов, FICI составил от 0,219 до 0,469. 1,8-цинеол (эвкалиптол) является усилителем проникновения эфирного масла *M. alternifolia* в клетки микроорганизмов и позволяет добиться индекса синергизма $FICI \leq 0.5$.

Таблица 2

Индекс FICI комбинаций веществ

Индекс FICI, Mean \pm SD ^a	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC®29213 ^b	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC®14990 ^b
Эфирное масло <i>M. alternifolia</i> + (-)- α -бисаболол	1.025 ± 0.013	1.313 ± 0.725
Эфирное масло <i>M. alternifolia</i> + 1,8-цинеол	2.000 ± 0.001	$0.344 \pm 0.125^*$
1,8-цинеол + (-)- α -бисаболол	3.052 ± 1.565	1.500 ± 0.001

^aВсе эксперименты были выполнены трижды (биологические повторности). Значения МИС были определены колориметрическим тестом с резазурином.

^bШтаммы микроорганизмов были заказаны из коллекции ATCC.

* - различие показателя статистически значимо ($p < 0,05$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на наличие известных фармацевтических субстанций синтетического происхождения, актуальность разработки субстанций растительного происхождения для лечения СД остается неизменной. Установлено, что не все комбинации терпенов показывают синергетическое действие и требуют изучения антимикробной активности из-за различной химической структуры. Установлена различная антимикробная активность индивидуальных соединений со значением МИС от 1.25 до 40.00 мг/мл ввиду специфичности действия терпенов. 1,8-цинеол (эвкалиптол) является усилителем проникновения веществ в клетки микроорганизмов, что показано в отношении других штаммов микроорганизмов [5]. Бактериостатическая активность в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis* полезна в терапии СД, однако необходимы исследования в отношении *Malassezia spp* для цельности данных.

ВЫВОДЫ

Были выбраны биологически активные вещества для субстанции с антимикробным действием в отношении микроорганизмов себорейного дерматита. Определена антимикробная активность веществ и комбинаций веществ. Комбинация из эфирного масла *M. alternifolia*, 1,8-цинеола и (-)- α -бисаболола обладает синергизмом и представляет наибольший интерес для дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review // J. Clin. Investig. Dermatol. – 2015; 3. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>.
2. Sharafutdinov, I.S., Trizna, E.Y., Baidamshina, D.R. et al. Antimicrobial effects of sulfonyl derivative of 2(5H)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* // Front. Microbiol. – 2017; 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02246>.
3. Den Hollander, J.G.; Mouton, J.W.; Verbrugh, H.A. Use of pharmacodynamic parameters to predict efficacy of combination therapy by using fractional inhibitory concentration kinetics // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998; 42. <https://doi.org/10.1128/aac.42.4.744>.
4. Saxena R., Mittal P., Clavaud C. et al. Comparison of Healthy and Dandruff Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018; 8.
5. Zengin H., Baysal A.H. Antibacterial and antioxidant activity of essential oil terpenes against pathogenic and spoilage-forming bacteria and cell structure-activity relationships evaluated by SEM microscopy // Molecules. – 2014; 19(11); 17773-17798.

Сведения об авторах

В.А.Филатов – аспирант

О.Ю.Куляк – кандидат фармацевтических наук, доцент

Е.И.Каленикова – доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors

V.A.Filatov – postgraduate student

O.Yu.Kulyak - Candidate of Science (Pharmacy), associate professor

E.I.Kalenikova – Doctor of Science (Pharmacy), professor

УДК: 546.226-325

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОЧНОСТЬ РАСЧЕТОВ В ХИМИИ

Юлия Дмитриевна Фомина¹, Дарья Олеговна Петрова², Татьяна Анатольевна Афанасьева³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹Klain2002@mail.ru

Аннотация

Введение. Точность расчета водородного показателя имеет большое значение для химии, медицины и фармации. Разные источники дают несколько вариантов расчета значения рН для серной кислоты. **Цель исследования** - анализ вычислений водородного показателя серной кислоты с учетом различных факторов. **Материалы и методы.** Для расчетов использовались основные теории водных растворов электролитов. **Результаты.** С помощью метода расчета были получены различные значения рН. **Обсуждение.** Полученные результаты показали, что в зависимости от различных факторов, расчетное значение рН может сильно отличаться. **Выводы.** Авторы считают, что необходимо учесть диссоциацию серной кислоты по двум ступеням, ионную силу раствора и расчетную величину коэффициента активности.

Ключевые слова: аналитические расчеты, химия

FACTORS AFFECTING THE ACCURACY OF CALCULATIONS IN CHEMISTRY

Yulia D. Fomina¹, Daria O. Petrova², Tatyana A. Afanasyeva³

¹⁻³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

¹Klain2002@mail.ru

Abstract

Introduction. The accuracy of the calculation of the hydrogen index is of great importance for chemistry, medicine and pharmacy. Different sources give several options for calculating the pH value for sulfuric acid. **The aim of the study** - to analyze the calculations of the hydrogen index of sulfuric acid taking into account various factors. **Materials and methods.** The basic theories of aqueous solutions of electrolytes were used for calculations. **Results.** Various pH values were obtained using the calculation method. **Discussion.** The results showed that, depending on various factors, the calculated pH value may vary greatly. **Conclusions.** The authors believe that it is necessary to take into account the dissociation of sulfuric acid in two stages, the ionic strength of the solution and the calculated value of the activity coefficient.

Keywords: analytical calculations, chemistry