

ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕБОРЕИ

Е.Т. Жиликова¹, О.О. Новиков¹, Е.Н. Науменко¹, Л.В. Кричковская², Т.С. Киселева¹, Е.Ю. Тимошенко¹, М.Ю. Новикова¹, С.А. Литвинов³

¹ - Белгородский государственный университет, г. Белгород

² – Харьковский национальный политехнический университет, г. Харьков

³ – Курский государственный университет, г. Курск

Данная статья посвящена распространенному на сегодняшний день заболеванию – себорее. При лечении данного заболевания применимо репейное масло, содержащее экстракты лекарственных растений и сами эфирные масла. В данной работе предложено введение в состав лекарственного препарата масла монарды дудчатой (*Monarda fistulosa*), обладающей высокой антибактериальной активностью. При изучении противомикробной, противогрибковой и противовоспалительной активности эфирных масел установлено, что масло монарды обладает наибольшим ингибирующим действием на рост микроорганизмов и превышает противовоспалительную активность гидрокортизона в сочетании с витамином В₆. Исследование действия эфирных масел на генерализованную инфекцию также показало, что масло монарды проявляет наилучшие свойства по сравнению с другими аналогами.

Ключевые слова: себорея, соединения растительного происхождения, лечение, профилактика.

Как известно, себорея – это кожное заболевание, при котором происходят нарушения в работе сальных желез различных участков кожных покровов. Наиболее часто себореей страдают молодые люди в возрасте от 17 до 24 лет. Нарушения функциональной деятельности эндокринной (повышения уровня андрогенов и снижение эстрогенов) и нервной систем (вегетативная дистония), происходящие в период полового созревания, являются основными причинами возникновения данной нозологии. Как правило, начинается усиленное выделение кожного сала с измененным химическим составом - с повышенным содержанием свободных высших жирных кислот, холестерина и с пониженным содержанием свободных низших жирных кислот, что значительно снижает защитные противомикробные свойства кожи. Соответственно, создаются благоприятные условия для развития инфекции.

Существует несколько видов себореи: жирная, сухая и смешанная, но наиболее распространенной является жирная, с усиленной выработкой кожного сала. Чаще всего, данная форма заболевания локализуется на лице, а также на волосистой части головы, груди и спине. Пораженные участки кожи блестят, на них появляются комедоны, в некоторых случаях образуются сальные кисты. Кожа у таких больных грубеет и приобретает землистый оттенок. При поражении волосистой части головы наблюдается быстрое засаливание волос, со временем приводящее к очаговому облысению. В большинстве случаев появляется перхоть, что обусловлено деятельностью сапрофитов, которые нарушают процесс ороговения верхнего слоя кожи волосистой части головы. Жизнедеятельность сапрофитов может проявляться и усугубляться при сбоях в работе организма: стрессе, гормональном сбое или неправильном питании. Кожа головы покрывается плотной коркой, нарушается снабжение волос питательными веществами, волосы становятся хрупкими и могут ломаться у самых корней.

Сухая себорея встречается значительно реже, чем жирная, и поражает волосистую часть головы, брови и т.д. Пораженные участки на лице шелушатся, чувствительны к воде, мылу и другим косметическим средствам. Из-за закупорки пор кожным жиром могут образовываться вульгарные угри. Течение заболевания может быть усугублено:

- нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта;
- гормональными нарушениями;
- патологиями щитовидной железы;
- наличием хронических инфекционных заболеваний;
- гиповитаминозами.

Кроме того, нарушение или изменение внешнего вида человека с заболеванием себореей может привести к психологическим травмам.

Существующий сегодня спектр антисеборейных средств в полной мере не решает фармакотерапевтические проблемы данного заболевания. Их эффективность различна для каждого пациента. Помимо этого, многие из широко применяемых препаратов содержат в своем составе высокотоксичные противогрибковые соединения синтетического происхождения, что может приводить к возникновению ряда побочных эффектов при их использовании. Поэтому проблема создания эффективных лекарственных и лечебно-косметических средств с действующими веществами растительного происхождения остается актуальной.

Для лечения и профилактики себореи широко применяются комплексные лечебно-косметические препараты на основе репейного масла. Репейное масло - масло из корней лопуха большого (репейника). В корнях лопуха найдены полисахариды, витамин С, инулин, протоины, жир, эфирное масло, пальметиновую и стеариновую кислоты, ситостерин, фитостерин, стигмастерин, дубильные вещества и горечи. Лопух принимается наружно при экземах, угрях, фурункулезе, для полоскания полости рта, при воспалительных процессах. Отваром из корней лопуха рекомендуют мыть голову для укрепления волос [2]. Масляный экстракт корней оказывает тонизирующее, бактерицидное, противоаллергическое действие на кожу и волосы. Масло эффективно при дерматитах, зуде, солнечных ожогах, угрях, мелких ранах и трещинах. Укрепляет корни и улучшает структуру волос, нормализует деятельность сальных желез. Применяется в кремах и масках для жирной кожи, в препаратах для проблемной кожи и против угревой сыпи, в регенерирующих кремах для увядающей кожи. Его вводят в состав шампуней как противоперхотный компонент, в кондиционирующие бальзамы и лосьоны для укрепления волос, в средства для ванн как добавку очищающего, укрепляющего и успокаивающего действия.

Таким образом, масло репейное может служить основой для разработки состава и технологии производства лечебно-профилактического средства при себореех.

При разработке состава препарата для лечения себореи, на наш взгляд, необходимо усиление антимикотического и антимикробного действия репейного масла. Это достигается за счет введения в состав того или иного эфирного масла.

Об антимикробной активности эфирных масел и их производных известно давно, однако механизм действия остаётся не совсем ясным. Исследователи из Венгрии изучили антимикробную и антиплазмидную активность 11 эфирных масел (апельсинового, обыкновенной ромашки, эвкалипта, сладкого укропа, герани, можжевельника, розмарина, чабреца, австралийского чайного дерева, очищенного терпентинового масла, масла мяты перечной), полученных из растений 6 семейств. Антимикробная активность выявлена у 10 из 11 эфирных масел. Масло перечной мяты проявило значительную антиплазмидную активность. Ментол, главный компонент масла перечной мяты, был исследован отдельно, и у него также выявлена значительная антиплазмидная активность [8].

Российская промышленность выпускает более 50 лечебно-косметических препаратов с репейным маслом, содержащих экстракты лекарственных растений и сами эфирные масла. Информация о некоторых активных компонентах данных препаратов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Компоненты лечебно-косметических препаратов на основе репейного масла

№ п/п	Наименование	Действие
1	Масло облепихи	Антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное
2	Прополис	Бактерицидное, смягчающее
3	Экстракт календулы	Антибактериальное, противогрибковое, регенерирующее, смягчающее, обезболивающее
4	Экстракт чайного дерева	Антибактериальное, успокаивающее, смягчающее, обезболивающее
5	Экстракт череды	Противовоспалительное, ранозаживляющее, бактерицидное
6	Экстракт хмеля	Антибактериальное, противогрибковое, регенерирующее, успокаивающее, смягчающее
7	Экстракт ромашки	Противовоспалительное, регенерирующее, успокаивающее, смягчающее
8	Экстракт крапивы	Противовоспалительное, регенерирующее, успокаивающее, смягчающее

Как видно из таблицы 1, спектр используемых в антисеборейных комплексах с репейным маслом масел эфирных невелик, особенно в нативном виде, и требует дальнейшего расширения.

Целью нашей работы является создание комплексного антисеборейного препарата растительного происхождения на основе масла репейного с выраженным антимикотическим и антимикробным действием.

В качестве эфиромасленного компонента, обладающего выраженными целевыми свойствами, нами предложено масло монарды дудчатой (семейство губоцветных), которое выгодно отличается от известных масел рядом положительных качеств: значительно более высокой антибактериальной активностью, способностью подавлять рост микоплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также вызывать увеличение антибиотикочувствительности ряда представителей грамотрицательной микрофлоры [1,4].

Monarda L. (монарда) – многолетние травянистые растения из семейства яснотковые. В мировой флоре род монарда представлен более чем 20 видами, родиной которых является Северная Америка. Во многих странах Европы и Америки монарда введена в культуру как декоративное, пряно-ароматическое и лекарственное растение. В России встречается только в условиях культуры в европейской части страны, на Урале и в Сибири [3].

Наиболее интересными видами монарды, достаточно широко культивируемыми в нашей стране, являются *Monarda fistulosa* (монарда дудчатая) (рисунок 1) и *Monarda didyma* (монарда двойчатая). Оба эти вида дают высокий выход эфирных масел (до 2,4% в расчете на сухой вес), обладающих бактерицидной, фунгицидной, антигельминтной, антибиотической активностью, иммуномодулирующим эффектом, используемых также для ингаляций при заболеваниях верхних дыхательных путей.



Рис. 1. Монарда дудчатая (*Monarda fistulosa L.*)

Кроме того, в отличие от известных масел, в частности от масла эвкалипта, масло монарды обладает выраженной противовоспалительной активностью и гипосенсибилизирующим действием. В эфирном масле монарды дудчатой и монарды двойчатой идентифицировано более 20 компонентов, в т.ч.: α -пинен – 3,5%, β -пинен – 2,9%, α -терпинен – 1,7%, п-цимен – 32,5%, алифатические альдегиды – 6,3%, сабинена гидрат – 1,9%, β -кариофиллен – 1,1%, метиловый эфир карвакрола – 5,5%, цитронеллила ацетат – 1,6%, тимол – 12,6%, карвокрол – 24,0% [7].

Для обеспечения комплексного фармакотерапевтического действия в разрабатываемый состав введены эффективные антиоксиданты – витамины Е и А.

Необходимым условием создания новых лекарственных средств и лечебно-косметических препаратов является проверка антимикробного действия их активных компонентов не только *in vitro*, но и *in vivo*. С этой целью мы исследовали действие масел монарды и лаванды (препарат сравнения) в качестве антимикробного (противогрибкового) и противовоспалительного средства на модели генерализованной инфекции у лабораторных животных.

Материалы и методы

Изучение противомикробной и противогрибковой активности эфирных масел

При исследовании антибактериального (противогрибкового) действия в качестве тест-культур использовали эталонные штаммы микроорганизмов и грибов, рекомендованные ВОЗ для проверки чувствительности к антибактериальным препаратам:

1. Стафилококк золотистый - шт. ATCC 25923;
2. Синегнойная палочка – шт. ATCC 27853;
3. Кишечная палочка - шт. ATCC 25922;
4. Протей вульгарный – шт. «Н» 4636;
5. Кистевидная плесень (пеницилиум) - шт. 187.

Все тест-культуры выращивали на плотных питательных средах в течение 24 часов при температуре 37°C, а грибы при температуре 22°C. Для исследования брали только те культуры, которые характеризовались однородностью колоний, типичным ростом и присущим данному виду микроорганизмов отношением к окраске по Граму. Для культивирования тест-микробов и грибов использовали следующие питательные среды: основные, применяемые для выращивания кластридий, сенной и кишечной палочек и протей; плотная питательная среда Сабуро для культивирования грибов; и, так называемые, «голодные» питательные среды для нижнего слоя. Изучение антибактериальной активности эфирного масла монарды проводили в сравнении с маслом лаванды методом диффузии в агар. Культуры тест-микробов и грибов вносили в питательные среды в соответствии с оптическим стандартом мутности ГИСК им. Тарасевича. Для каждого вида микроорганизмов применяли определенную микробную нагрузку микробных клеток на 1 мл среды: стафилококк – 40×10^6 , синегнойна палочка - 50×10^7 ; кишечная палочка – 50×10^7 ; протей – 50×10^7 ; пенициллиум – 50×10^7 . Данные по изучению антибактериального действия эфирных масел в отношении грамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных микроорганизмов а также грибов представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Как видно по представленным данным исследованные масла обладали ингибирующими свойствами в разной степени как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Таблица 2

Активность эфирных масел в отношении бактерий и грибов

Эфирные масла	Зона роста, мм					
	Синегнойная палочка	Кишечная палочка	Протей вульгарный	Стафилококк	Сенная палочка	Пенициллиум
Монарда дудчатая	800	400	400	250	600	250
Лаванда	рост	1562	3125	3125	4000	800

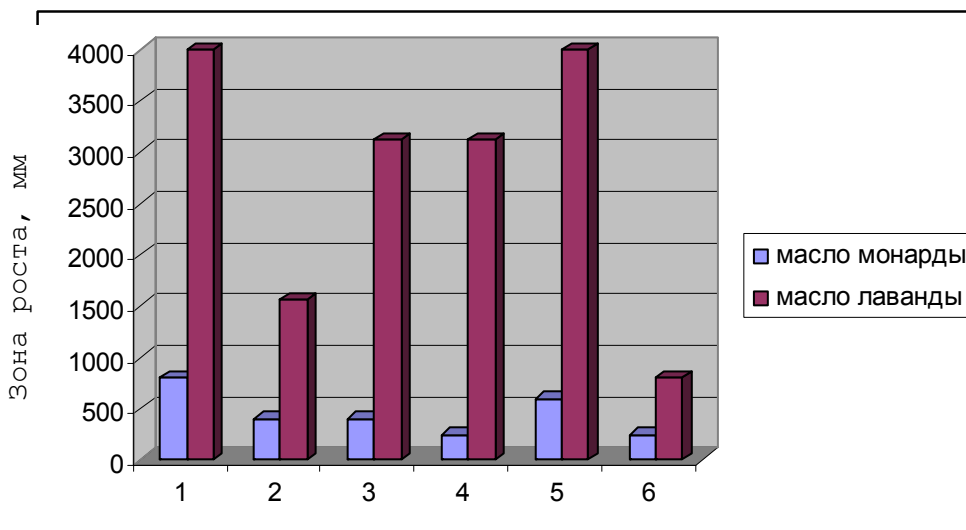


Рис. 2. Антибактериальная и противогробковая активность эфирных масел:

1. синегнойная палочка,
2. кишечная палочка,
3. протей вульгарный,
4. стафилококк,
5. сенная палочка,
6. пенициллиум.

Как видно из данных таблицы 2 и на рисунке 2, масло монарды оказывало более сильное ингибирующее действие на рост микроорганизмов, чем препарат сравнения – масло лаванды. Масло лаванды практически не влияло на размножение синегной палочки, в то время как масло монарды вызывало резкую задержку ее роста.

Результаты и их обсуждение

Изучение противовоспалительной активности эфирных масел

Противовоспалительную активность масла монарды исследовали на 20 мышах. Все животные были распределены на 4 группы: две контрольные и две опытные (по 5 животных в каждой).

В работе использован метод [6], при котором для воспроизведения воспалительного очага мышам внутрикожно вводили 0,05 мл раствора скипидара на вазелиновом масле, а через 24 часа после введения скипидара в образовавшийся некротический очаг микрошприцем вводили 0,03 мл 1% раствора нитрата стрихнина. Эта доза является, безусловно, смертельной для мышей, однако при данном способе введения стрихнина погибают лишь отдельные животные, поскольку воспалительный вал препятствует поступлению яда в кровь. В случае действия какого-либо противовоспалительного препарата барьерная функция нарушается и животные погибают.

Животным первой и второй опытной группы внутримышечно через каждые 48 часов вводили по 0,1 мл 1% раствора масел лаванды и монарды соответственно, всего сделано три инъекции, последняя - за сутки до инициации воспалительного очага.

Животным 1-й контрольной группы вместо масла монарды вводили смесь гидрокортизона и витамина В₆. Как известно, эта смесь обладает высокой противовоспалительной активностью. Гидрокортизон и витамин В₆ вводили мышам по наиболее оптимальной схеме, а именно, двукратно за 30 минут до введения скипидара и через 6 часов по 0,025 и 0,5 мкг соответственно.

Животным контрольной группы №2 не вводили никаких противовоспалительных агентов, только 50% раствор скипидара и 1% раствор нитрата стрихнина.

Результаты исследований представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 3

Показатели противовоспалительной активности масла монарды на модели скипидарного воспаления у мышей

Группы животных	К-во животных	Выжившие животные, %	Павшие животные, %
Опытная №1	5	30	70
Опытная №2	5	20	80
Контрольная №1	5	40	60
Контрольная №2	5	70	30

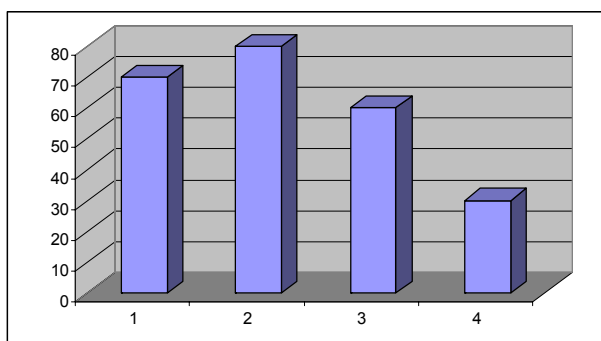


Рис. 3. Процент павших животных в эксперименте по изучению противовоспалительных свойств эфирных масел

1. опытная №1,
2. опытная №2,
3. контрольная №1,
4. контрольная №2.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что масло монарды превышает противовоспалительную активность гидрокортизона в сочетании с витамином В₆.

Изучение противовоспалительной активности масла монарды

Исследование противовоспалительной активности масла монарды проводилось также с использованием модели [5]. Эксперименты поставлены на 10 мышах. Были взяты две группы: основная (5 мышей) и контрольная (5 мышей).

Мышам опытной группы вводили внутривенно в подушечку задней лапы 0,08 мл 10 миллиардной суточной культуры пиогенного стафилококка 209. После инъекции микробной взвеси животным трижды через день вводили внутримышечно 0,1 мл 0,5% раствора масла монарды.

У животных контрольной группы инфекционный очаг воспроизводили так же, как и у животных опытной группы. Однако мышам контрольной группы инъекции масла монарды не делали.

Учет интенсивности воспаления у животных обеих групп проводили путем ежедневного сравнительного измерения объема «больных» и «здоровых лап», для чего использовали специальный стаканчик объемом 1 мл. Измерения объемов проводили с точностью до 0,5 см³.

Введение опытным животным масла монарды приводило в первые сутки к увеличению объема зараженной лапы по сравнению с таковым у мышей контрольной группы (таблица 4, рисунок 4). Однако на третьи сутки исследования объем зараженных лап у мышей опытной группы становился меньше объема лап мышей контрольной группы. На шестые сутки после заражения объем «больных» лап у животных опытной группы стал достоверно меньше, чем у животных контрольной группы.

Таблица 4

Динамика изменения объема инфицированных лап мышей под влиянием трехкратного введения 0,5% раствора масла монарды (в см³)

Группа животных	Количество животных	Средний объем здоровой лапы	Средний объем зараженной лапы по суткам		
			1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
Опытная	5	0,086±0,008	0,24±0,016	0,187±0,0311	0,012±0,0012
Контрольная	5	0,080±0,005	0,19±0,015	0,197±0,0025	0,18±0,0249

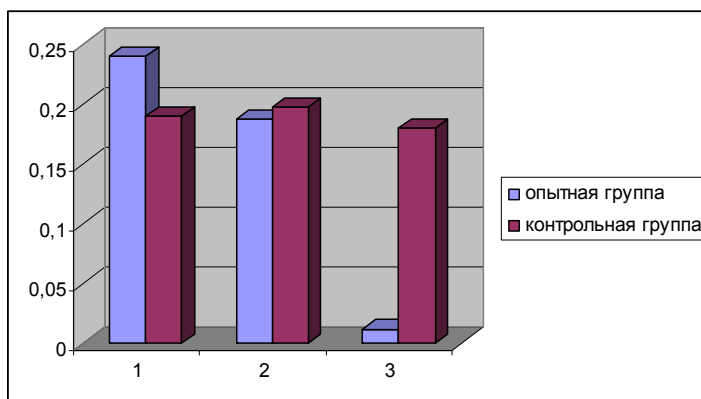


Рис. 4. Визуализация изменения объема инфицированных лап мышей в эксперименте

Приведенные данные свидетельствуют о том, что масло монарды обладает противовоспалительным эффектом и, в частности, влияет на экссудативную фазу воспаления в большей степени, чем масло лаванды.

Действие эфирных масел на генерализованную инфекцию

Генерализованную инфекцию воспроизводили на 15 белых беспородных мышах. Всех мышей разделили на три группы: 2 опытных (10 мышей по 5 в каждой группе) и 1 контрольную (5

мышей). Животным каждой опытной группы внутривенно вводили 1,5 мл 2 млрд микробных тел/мл взвеси *Klebsiella pneumoniae* и 0,05 мл масла монарды (группа №1) и лаванды (группа №2). Животным контрольной группы бактерии вводили без эфирных масел. Результаты исследований учитывали по выживаемости мышей через 18 часов после заражения. Всех экспериментальных животных стерильно вскрывали и делали посев на мясопептонный агар из сердца и мазок-отпечаток из селезенки. Результаты исследований представлены в таблице 5 и на рисунке 5.

Установлено, что в опытной группе выжило 70% мышей, в селезенке грамотрицательные палочки обнаружены в 13% случаев, рост микробов, высеянных из крови мышей, зарегистрирован в 14% случаев. В контрольной группе (заражение животных без введения эфирных масел) выжило 32% ($p < 0,01$) мышей. Микробы в селезенке выявлены в $54 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$), в крови – в $58 \pm 6,3\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 5

Показатели действия масла монарды на генерализованную инфекцию

Группа животных	Количество животных	Выжившие животные, %	Частота обнаружения грамотрицательных палочек в селезенке, %	Показатели роста микробов, высеянных из крови мышей, %
Опытная №1	7	70	$13 \pm 2,3$	$14 \pm 2,9$
Опытная №2	5	55	$23 \pm 3,1$	$32 \pm 4,1$
Контрольная	7	32	$54 \pm 3,1$	$58 \pm 6,3$

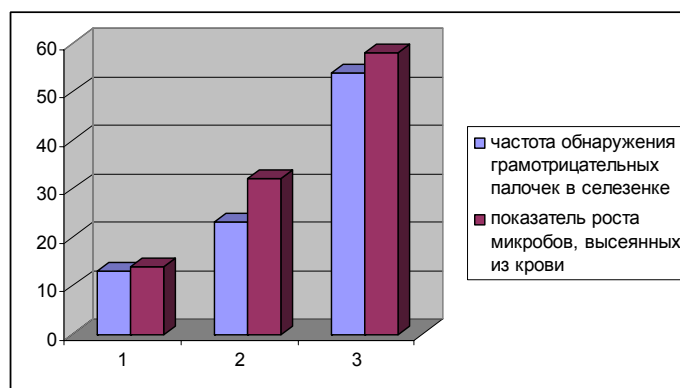


Рис. 5. Визуализация показателей действия масла монарды на генерализованную инфекцию:

1. опытная группа №1,
2. опытная группа №2,
3. контрольная группа.

Выводы

Таким образом, результаты проделанных экспериментов позволяют сделать вывод о чрезвычайной перспективности эфирного масла монарды в качестве противогрибкового и антимикробного агента в составе различных лекарственных средств. Подтвержденные противовоспалительные свойства данного биологически активного комплекса растительного происхождения являются дополнительным основанием для его введения в практическую медицину.

STUDY LOW MOLECULAR WEIGHT BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS, VEGETABLE AS LOOKING AGENTS FOR PREVENTION AND TREATMENT SEBORRHEA

E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, E.N. Naumenko, L.V. Krichkovskaya,
T.S. Kiseleva, E.Y. Timoshenko, M.Y. Novikova, S.A. Litvinov

This article is dedicated to common disease to date - seborrhea. In the treatment of this disease applicable burdock oil, containing extracts of herbs and essential oils themselves. In this paper suggested the introduction of the drug oil fistular Monarda (Monarda fistulosa), possesses high antibacterial activity. In the study of antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory activity of essential oils found that oil Monarda has the most inhibitory effect on the growth of microorganisms and exceeds protivovospatelnyuyu activity of hydrocortisone in combination with vitamin B6. Investigation of essential oils to generalized infection also showed that oil exhibits the best properties of Monarda compared with other analogues.

Key words: seborrhea, compounds of plant origin, treatment, prevention.

Новиков О.О. – д.фарм.наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета Info@bsu.edu.ru
Киселева Т.С. - аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета Info@bsu.edu.ru
Новикова М.Ю. – к.фарм.наук, ассистент кафедры фармацевтической технологии и управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета Info@bsu.edu.ru