

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.322:615.454

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.93>**Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский**

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ГЕЛЕЙ НА ИХ ОСНОВЕ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Целью данной работы было изучение фармакологической активности водных экстрактов воска, прополиса, живицы и гелей на их основе, полученных в лабораторных условиях. Методом двукратных разведений исследованы минимальная подавляющая и минимальная бактерицидная концентрации водных экстрактов воска, прополиса, живицы и изучено их комбинированное действие с хлоргексидина биглюконатом методом «шахматной доски». Также изучены антимикробная и местная противовоспалительная активности гелей на их основе. Установлено, что водные экстракты воска и живицы обладают слабым антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Гели на основе прополиса и воска обладают слабым антимикробным действием при концентрации 5%, гели на основе живицы имеют слабую антимикробную активность в концентрации 1% и среднюю антимикробную активность в концентрации 5%. Комбинации водных экстрактов с хлоргексидина биглюконатом не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Установлена высокая противовоспалительная активность гелей на основе водного экстракта прополиса.*

**Ключевые слова:** *местное противовоспалительное действие, антимикробная активность, прополис, живица, воск.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости инфекциями ротовой полости, в том числе заболеваниями периодонта (периодонтитом). Периодонтит является воспалением периодонта, вызванным условно-патологической микрофлорой полости рта. По статистике данные инфекционные заболевания являются одной из ведущих проблем в стоматологической практике [1, 2].

В наши дни ассортимент стоматологических лекарственных препаратов (ЛП) весьма обширен. Они выпускаются в различных лекарственных формах и применяются при лечении различных заболеваний полости рта. Примерно в 80% антимикробных стоматологических препаратов на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, выпускаемых в

мягкой лекарственной форме, в качестве действующих веществ используют комбинацию хлоргексидина биглюконата и метронидазола, к которым у некоторых пациентов наблюдается индивидуальная непереносимость. В связи с этим актуальным является поиск новых комбинаций для лечения периодонтита, в том числе комбинации со сложноконтентными продуктами природного происхождения [3–5].

Целью данной работы было изучение фармакологической активности водных экстрактов воска, прополиса, живицы и гелей на их основе.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектами исследования являлись водные экстракты воска, прополиса, живицы производства ОАО «Данко» и гели

на их основе, полученные в лабораторных условиях. В качестве гелеобразователя использовали гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). Для изготовления геля к воде очищенной добавляли водный экстракт воска, прополиса, живицы, затем

к полученному раствору по частям при перемешивании добавляли необходимое количество ГПМЦ. Оставляли набухать ГПМЦ, периодически перемешивая до полного растворения. Составы полученных гелей представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Исследуемые гели

Состав, №	Водный экстракт живицы 100 мг/мл, мл	Водный экстракт прополиса 100 мг/мл, мл	Водный экстракт воска 100 мг/мл, мл	Вода очищенная, мл	ГПМЦ, г
1	10	-	-	90	1,5
2	50	-	-	50	1,5
3	-	10	-	90	1,5
4	-	50	-	50	1,5
5	-	-	10	90	1,5
6	-	-	50	50	1,5
Основа	-	-	-	100	1,5

Для исследования антимикробной активности использовали следующие музейные штаммы: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК, мг/мл) водных экстрактов воска, прополиса и живицы проводили методом двукратных разведений в жидких средах Сабуро (*Candida albicans*) и Мюллер-Хинтон (*Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*) в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок. В одном планшете изучалась МПК исследуемых веществ по отношению к одному микроорганизму. Для этого во все лунки вносили 100 мкл питательной среды, затем в первую лунку каждого ряда внесли по 100 мкл исследуемого вещества. Последовательно переносили 100 мкл содержимого первой лунки во вторую, из второй в третью и так до двенадцатой, из двенадцатой лунки сливали 100 мкл. Затем в каждую лунку вносили 100 мкл взвеси суточной бульонной культуры исследуемого микроорганизма с величиной посевной дозы  $10^9$  КОЕ/мл. Планшеты инкубировали при температуре 37 °С на протяжении 18–24 часов. Учет результатов проводили визуально по наличию или отсутствию роста микроорганизмов в среде (наличие мути), содержащей различные концентрации исследуемых веществ. МПК исследуемого вещества по отношению к исследуемому штамму определяли как концентрацию вещества

в последней ячейке, в которой наблюдалась задержка роста.

Минимальную бактерицидную концентрацию (МБК, мг/мл) определяли путем пересева содержимого из последних 2 ячеек, в которых наблюдали отсутствие роста, на агар, после которого проводили повторное термостатирование и инкубацию, отмечали наименьшую концентрацию вещества в ячейке, высеив из которой не показал признаков роста штаммов.

Определение МПК и МБК проводили в серии из 3 повторов в разные дни. В качестве МПК принимали наибольшую концентрацию, подавляющую рост, из трех повторов [6].

Определение антимикробной активности гелей на основе водных экстрактов воска, прополиса и живицы проводили методом диффузии в агар «колодцами» на двух слоях плотной питательной среды, разлитой в чашки Петри. Чашки Петри делили на 3 сектора. В нижнем слое использовали «голодную» среду, представляющую собой подложку объемом  $10,0 \pm 0,3$  мл, на которой строго горизонтально были установлены 3 тонкостенных цилиндра, по одному в каждый сектор, из нержавеющей стали диаметром 10 мм и высотой 10 мм. Вокруг цилиндров заливали верхний слой объемом  $15 \pm 0,5$  мл, содержащий в себе питательную агаризованную среду с соответствующей взвесью суточной культуры исследуемого микроорганизма. После застывания в цилиндры помещали испытуемое вещество объемом  $0,27 \pm 0,02$  мл. Чашки Петри подсушива-

ли при комнатной температуре в течение 30 минут и ставили в термостат на 18–24 часа [7].

Определение комбинированного антимикробного действия водных экстрактов воска, прополиса, живицы и хлоргексидина биглюконата изучали согласно методике «шахматной доски» [8]. Тестирование проводили в П-образных культуральных планшетах с крышкой на 96 лунок в формате «шахматной доски» (поле 8 на 8).

Приготовили растворы хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта (X) по 3–5 мл рабочих растворов с концентрацией 16×МПК. В качестве растворителя использовали питательную среду. В ряд лунок А1...А8 планшета 1 внесли по 100 мкл рабочего раствора X, в ряды лунок В1...В8 – Н1...Н8 внесли по 50 мкл питательной среды. С использованием 8-канального дозатора путем последовательного смешивания и переноса 50 мкл жидкости из ряда лунок А1...А8 до ряда G1...G8 приготовили двукратные серийно убывающие разведения X: 16×МПК (ряд А), 8×МПК (ряд В), 4×МПК (ряд С), 2×МПК (ряд D), 1×МПК (ряд E), 0,5×МПК (ряд F), 0,25×МПК (ряд G). Удалили 50 мкл жидкости из ряда лунок G1...G8. Лунки ряда Н не содержат водного экстракта (X).

В вертикальный ряд лунок А8...Н8 планшета 2 внесли по 120 мкл рабочего раствора Y, в вертикальные ряды лунок А1...Н1–А7...Н7 внесли по 60 мкл питательной среды. Планшет 2 использовали только как вспомогательный для приготовления серийных разведений Y. С использованием 8-канального дозатора путем последовательного смешивания и переноса 60 мкл жидкости из вертикального ряда лунок А8...Н8 до вертикального ряда А2...Н2 приготовили двукратные серийно убывающие разведения Y: 16×МПК (ряд 8), 8×МПК (ряд 7), 4×МПК (ряд 6), 2×МПК (ряд 5), 1×МПК (ряд 4), 0,5×МПК (ряд 3), 0,25×МПК (ряд 2). Удалили 60 мкл жидкости из ряда лунок А2...Н2. Лунки ряда 1 хлоргексидина биглюконата (Y) не содержат.

С использованием 8-канального дозатора перенесли по 50 мкл из 64 лунок (А1...Н8) планшета 2 в одноименные лунки планшета 1. В лунки А1...Н8 планшета 1 внесли по 100 мкл питательной среды, предварительно ино-

кулированной суспензией 0,5 МакФарланд исследуемого штамма (100 мкл суспензии 0,5 МакФарланд на 9,9 мл питательной среды, концентрация микробных клеток 10<sup>6</sup> КОЕ/мл). Общий объем в каждой из 64 лунок составит 200 мкл (50 мкл X + 50 мкл Y + 100 мкл питательной среды, содержащей 10<sup>6</sup> КОЕ/мл культуры исследуемого микроорганизма). Планшет помещали в герметичный пакет из полиэтилена для предотвращения высушивания. Инкубировали 18–24 ч при температуре 35 ± 2 °С. Учет результатов проводили при наличии достаточного роста исследуемой культуры в лунке, не содержащей X и Y (Н1). В лунках планшета в конечном итоге содержится водный экстракт и хлоргексидина биглюконат в диапазоне их концентраций от 0 до 4 МПК (рисунок 1).

Для учета результатов отмечали МПК<sub>X</sub> и МПК<sub>Y</sub>, МПК X в присутствии Y и МПК Y в присутствии X. Далее индекс фракционной подавляющей концентрации (ФПК) рассчитывали по формуле (1):

$$\Sigma \text{ФПК} = \frac{\text{МПК}_{XY}}{\text{МПК}_X} + \frac{\text{МПК}_{YX}}{\text{МПК}_Y}, (1)$$

где МПК<sub>X</sub> – минимальная концентрация чистого X, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>Y</sub> – минимальная концентрация чистого Y, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>XY</sub> – минимальная концентрация X в присутствии Y, при которой отсутствует рост в лунке;

МПК<sub>YX</sub> – минимальная концентрация Y в присутствии X, при которой отсутствует рост в лунке;

ΣФПК – индекс фракционной подавляющей концентрации.

Интерпретацию результатов расчетов проводили следующим образом: ΣФПК ≤ 0,5 – синергическое комбинированное действие; 0,5 < ΣФПК ≤ 1,0 – аддитивное действие; 1,0 < ΣФПК ≤ 4,0 – нейтральное действие; ΣФПК > 4,0 – антагонизм [8].

Противовоспалительную активность гелей на основе водных экстрактов воска, прополиса и живицы изучали на белых беспородных взрослых мышах массой 18–20 г. Лабораторных животных со-

	1	2	3	4	5	6	7	8	× МПК X	Водный экстракт (X), МПК
A	$\frac{4^*}{0^{**}}$	$\frac{4}{0,06}$	$\frac{4}{0,125}$	$\frac{4}{0,25}$	$\frac{4}{0,5}$	$\frac{4}{1}$	$\frac{4}{2}$	$\frac{4}{4}$	4	
B	$\frac{2}{0}$	$\frac{2}{0,06}$	$\frac{2}{0,125}$	$\frac{2}{0,25}$	$\frac{2}{0,5}$	$\frac{2}{1}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{4}$	2	
C	$\frac{1}{0}$	$\frac{1}{0,06}$	$\frac{1}{0,125}$	$\frac{1}{0,25}$	$\frac{1}{0,5}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	1	
D	$\frac{0,5}{0}$	$\frac{0,5}{0,06}$	$\frac{0,5}{0,125}$	$\frac{0,5}{0,25}$	$\frac{0,5}{0,5}$	$\frac{0,5}{1}$	$\frac{0,5}{2}$	$\frac{0,5}{4}$	0,5	
E	$\frac{0,25}{0}$	$\frac{0,25}{0,06}$	$\frac{0,25}{0,125}$	$\frac{0,25}{0,25}$	$\frac{0,25}{0,5}$	$\frac{0,25}{1}$	$\frac{0,25}{2}$	$\frac{0,25}{4}$	0,25	
F	$\frac{0,125}{0}$	$\frac{0,125}{0,06}$	$\frac{0,125}{0,125}$	$\frac{0,125}{0,25}$	$\frac{0,125}{0,5}$	$\frac{0,125}{1}$	$\frac{0,125}{2}$	$\frac{0,125}{4}$	0,125	
G	$\frac{0,06}{0}$	$\frac{0,06}{0,06}$	$\frac{0,06}{0,125}$	$\frac{0,06}{0,25}$	$\frac{0,06}{0,5}$	$\frac{0,06}{1}$	$\frac{0,06}{2}$	$\frac{0,06}{4}$	0,06	
H	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	0	
× МПК Y	0	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4		

Раствор хлоргексидина биглюконата (Y), МПК

\* – здесь и в дальнейшем количество МПК водного экстракта;

\*\* – здесь и в дальнейшем количество МПК хлоргексидина биглюконата.

Рисунок 1. – Методика «шахматной доски». Финальные концентрации водного экстракта и хлоргексидина биглюконата в лунках, кратные МПК

держали согласно правилам надлежащей лабораторной практики в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде. В работе придерживались требований Директивы Совета Европейского союза по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [9]. Мыши были разделены на 8 групп по 10 животных, по одной группе на изучение состава 1–6, основу и контрольную группу. Под эфирным наркозом животным с помощью горячей воды моделировали ожог задней правой лапки (температура 56–58 °С, время экспозиции – 4 секунды). Сразу после этого на обожженную лапку наносили изучаемый гель. Интактных животных не лечили.

Через сутки после моделирования ожога животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, отсекали обе задние лапки и взвешивали на электронных весах. Об уровне воспаления судили по разнице масс обожженной и здоровой конечности, вызванной появлением экссудата в обожженной лапке, что свидетельствовало о протекании воспалительного процесса.

Противовоспалительную активность

ЛС в процентах определяли по формуле (2) согласно методике [10].

$$A = \frac{P_k - P_{ii}}{P_k} \times 100, \quad (2)$$

где A – противовоспалительная активность, в процентах;

$P_k$  – средняя разница в массе отечной и неотечной конечности в контроле;

$P_{ii}$  – средняя разница в массе отечной и неотечной конечности в исследуемой группе.

Для выбора подходящих методов определения статистической значимости различий между средними значениями выборок проверяли гипотезы о нормальности распределения данных при помощи теста Шапиро-Уилка. Достоверность различий средних величин между массивами данных с непараметрическим распределением оценивали по U-тесту Манна-Уитни, для различий средних величин между массивами данных с параметрическим распределением применяли t-критерий Стьюдента с использованием поправки Бонферрони [11]. Результаты работы обрабатывали с помощью программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 10.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

На первом этапе работы изучили антимикробную активность водных экстрактов воска, прополиса и живицы методом двукратных разведений (таблица 2).

Из данных таблицы 2 следует, что по отношению к *Staphylococcus aureus* МПК

всех экстрактов одинакова и составляет 25,0 мг/мл. По отношению к *Pseudomonas aeruginosa* наибольшей активностью обладает водный экстракт воска (12,5 мг/мл). Наибольшей активностью по отношению к *Candida albicans* обладает водный экстракт живицы (МПК и МБК 12,5 мг/мл).

Таблица 2. – Результаты определения МПК и МБК водных экстрактов, мг/мл (n = 3)

Водный экстракт		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
воска	МПК	25,0	12,5	12,5
	МБК	25,0	25,0	25,0
прополиса	МПК	25,0	50,0	50,0
	МБК	25,0	50,0	50,0
живицы	МПК	25,0	25,0	12,5
	МБК	25,0	25,0	12,5

Метод двукратных разведений позволяет определить антимикробную активность по наличию помутнения. Водные экстракты прополиса сами по себе опалесцировали, что не позволило объективно оценить их антимикробную активность. В

связи с этим использовали метод измерения зоны задержки роста, для чего были приготовлены гели на основе водных экстрактов живицы, прополиса и воска. Результаты исследования их антимикробной активности представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Противомикробная активность исследуемых образцов, изученная методом измерения зоны задержки роста, мм (n = 3)

Исследуемый образец	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Гель живицы 1% (Состав № 1)	13 ± 0,0	12 ± 0,0	-
Гель живицы 5% (Состав № 2)	15,6 ± 0,5	18,6 ± 0,5	14,3 ± 0,5
Гель прополиса 1% (Состав № 3)	-	-	-
Гель прополиса 5% (Состав № 4)	-	11,3 ± 0,5	11,3 ± 0,5
Гель воска 1% (Состав № 5)	-	-	-
Гель воска 5% (Состав № 6)	-	13,3 ± 0,5	-
Основа	-	-	-

Согласно данным таблицы 3, наибольшей антимикробной активностью среди изученных образцов по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам и грибам обладают гели, содержащие в своем составе водный экстракт живицы.

При проведении анализа ассортимента стоматологических ЛС установлено, что одним из основных активных компонентов стоматологических препаратов, обладающих антимикробным действием, является хлоргексидина биглюконат [4]. Поэтому были изучены комбинации этого антисептика с водными экстрактами воска, прополиса и живицы. Результаты

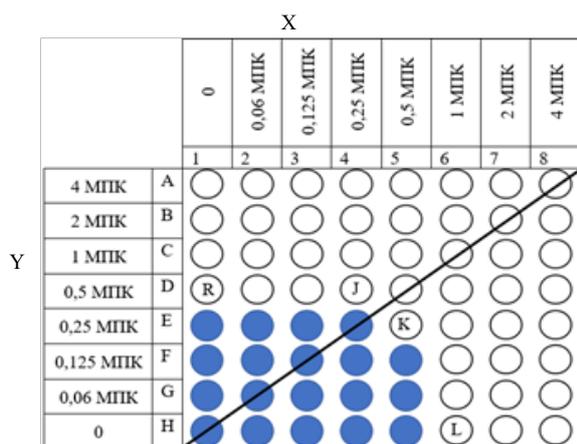
исследования их комбинированного действия по отношению к *Staphylococcus aureus* представлены на рисунках 2–4.

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта живицы и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 2):

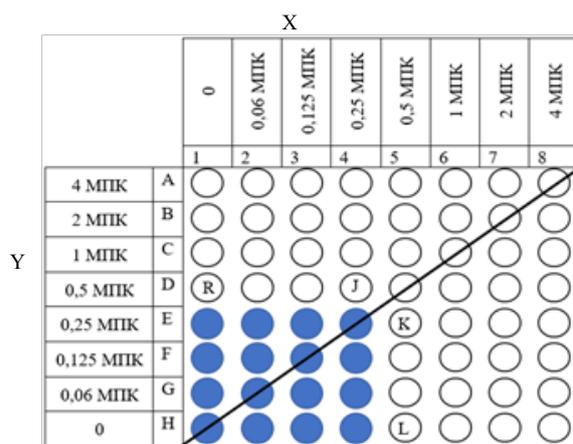
$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{1} + \frac{0,5}{0,5} = 1,5;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{1} + \frac{0,5}{0,5} = 1,5;$$

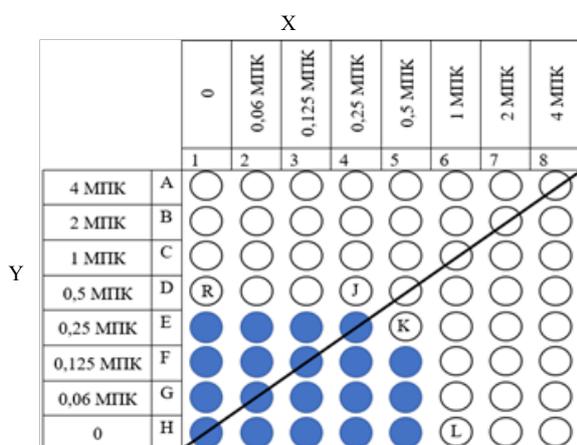
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$



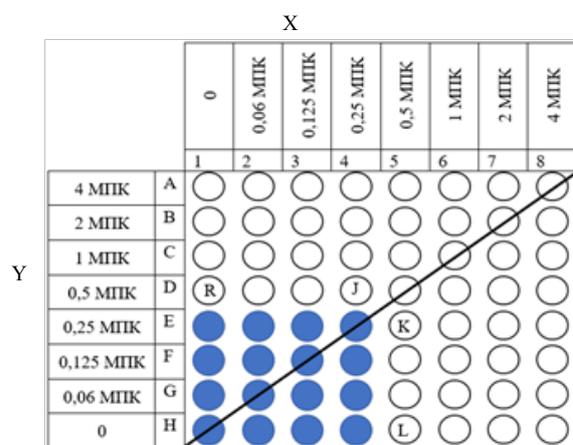
a



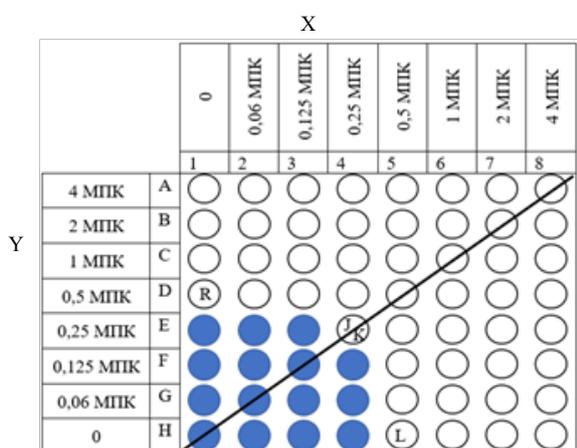
a



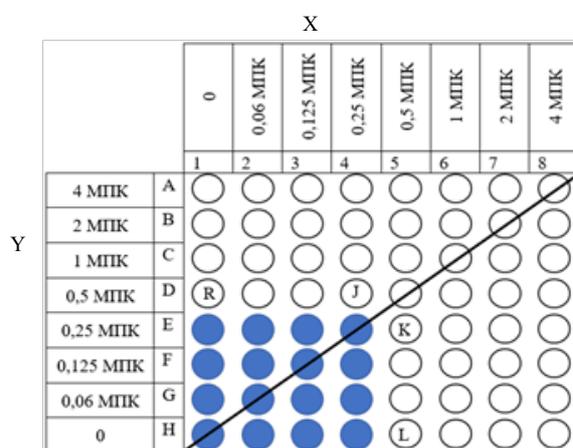
b



b



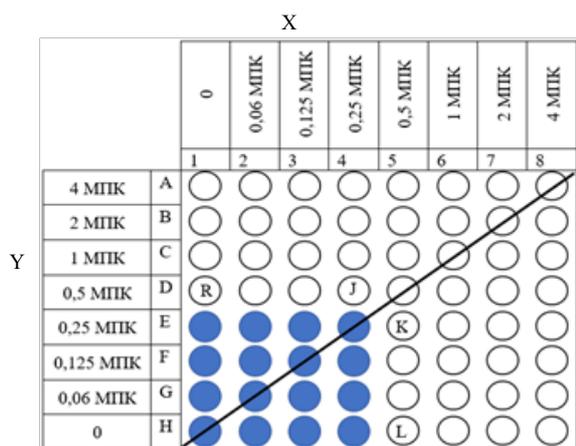
c



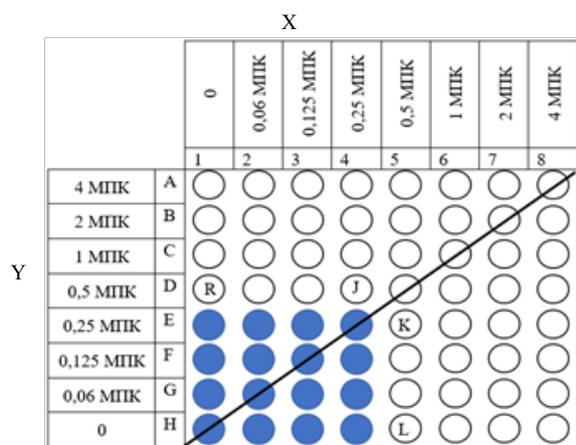
c

Здесь и в дальнейшем: R – МПК<sub>Y</sub>, J – МПК<sub>XY</sub>,  
 K – МПК<sub>X</sub>, L – МПК<sub>XY</sub>, а – первый опыт,  
 б – второй опыт, с – третий опыт.  
 Рисунок 2. – Комбинированное  
 антимикробное действие хлоргексидина  
 биглюконата (Y) и водного экстракта  
 живицы (X) по отношению к  
*Staphylococcus aureus*, n = 3

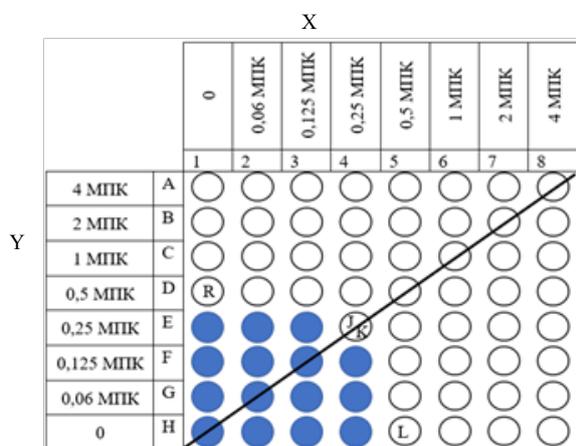
Рисунок 3. – Комбинированное  
 антимикробное действие хлоргексидина  
 биглюконата (Y) и водного экстракта  
 воска (X) по отношению к *Staphylococcus  
 aureus*, n = 3



a



b



c

Рисунок 4. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта прополиса (X) по отношению к *Staphylococcus aureus*, n = 3

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта воска и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 3):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта прополиса и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Staphylococcus aureus* (рисунок 4):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$

Установлено, что комбинации водных экстрактов и хлоргексидина биглюконата обладают нейтральным (индифферентным) совместным действием по отношению к *Staphylococcus aureus* (индекс ФПК 1,3–2,0).

Далее была изучена активность исследуемых комбинаций по отношению к *Candida albicans*, результаты представлены на рисунках 5–7.

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта живицы и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 5):

$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

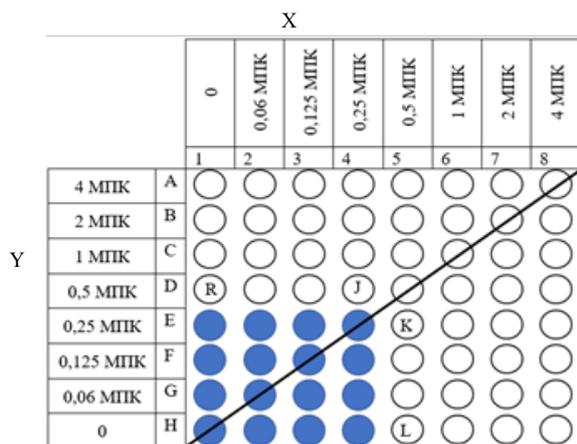
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта воска и хлоргексидина биглюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 6):

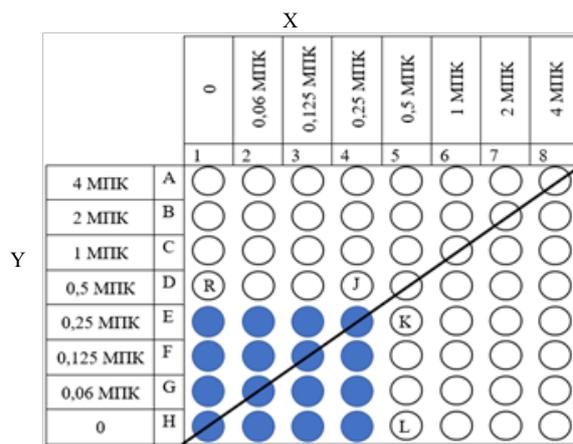
$$\Sigma \text{ФПК}_a = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

$$\Sigma \text{ФПК}_b = \frac{0,5}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 2,0;$$

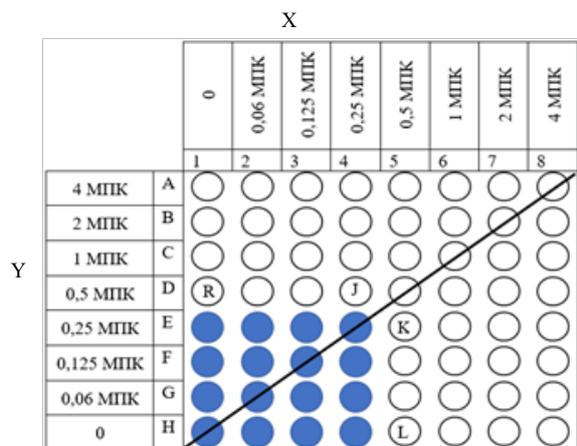
$$\Sigma \text{ФПК}_c = \frac{0,25}{0,5} + \frac{0,25}{0,5} = 1,0;$$



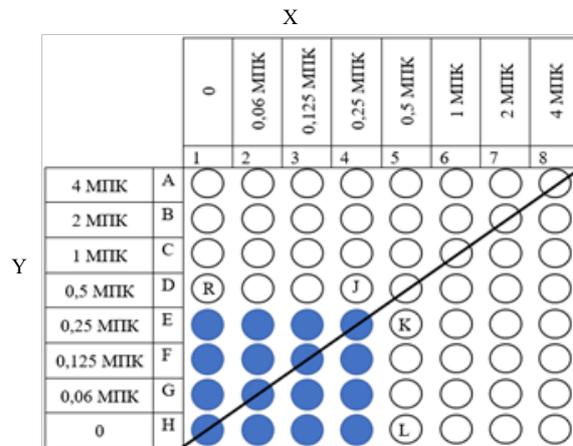
a



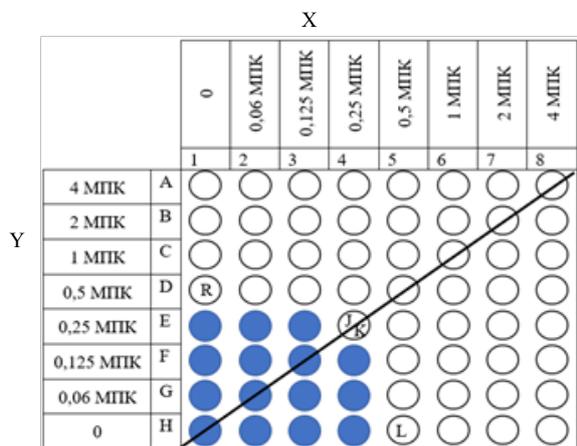
a



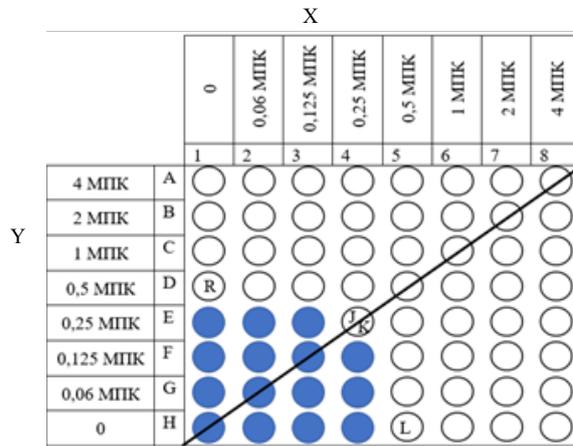
b



b



c



c

Рисунок 5. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта живицы (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

Рисунок 6. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта воска (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

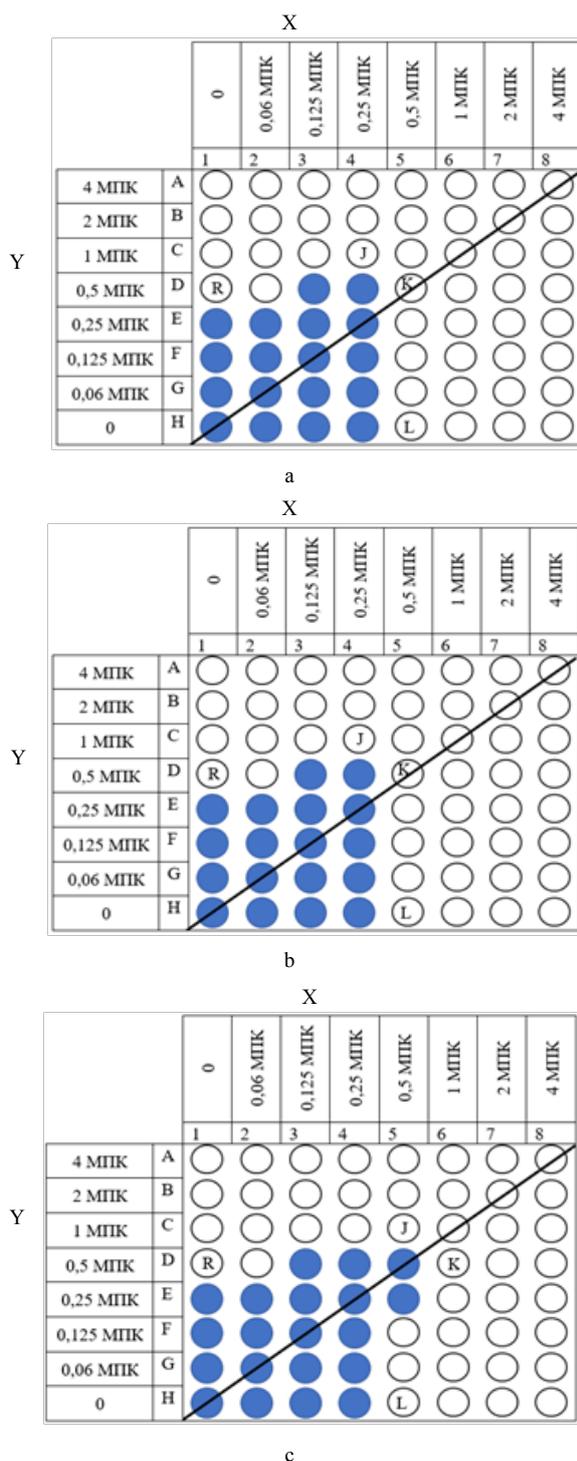


Рисунок 7. – Комбинированное антимикробное действие хлоргексидина биглюконата (Y) и водного экстракта прополиса (X) по отношению к *Candida albicans*, n = 3

Согласно формуле 1 провели математическую обработку полученных данных по комбинированному действию водного экстракта прополиса и хлоргексидина би-

глюконата по отношению к *Candida albicans* (рисунок 7):

$$\sum \Phi\text{ПК}_a = \frac{1,0}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 3,0;$$

$$\sum \Phi\text{ПК}_b = \frac{1,0}{0,5} + \frac{0,5}{0,5} = 3,0;$$

$$\sum \Phi\text{ПК}_c = \frac{1}{0,5} + \frac{0,5}{0,25} = 4,0;$$

Определено, что комбинации хлоргексидина биглюконата с водными экстрактами воска, живицы и прополиса по отношению к *Candida albicans* обладают нейтральным (индифферентным) действием. Результаты математической обработки полученных данных представлены в таблице 4.

Установлено, что комбинации исследуемых веществ не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Таким образом, использование их сочетаний при лечении инфекционных заболеваний полости рта нецелесообразно.

Была изучена местная противовоспалительная активность гелей составов 1–6 на лабораторных животных (мышах). Результаты представлены на рисунке 8.

Проведена статистическая обработка полученных экспериментальных данных. Выборки проверены на нормальность при помощи критерия Шапиро-Уилка. Установлено, что выборки имеют непараметрическое распределение, следовательно, для их дальнейшей статистической обработки использовали непараметрические методы статистики (U-тест Манна-Уитни). Однако традиционно для подобных исследований используется t-критерий Стьюдента. Достоверность различий средних величин между массивами данных при исследовании противовоспалительной активности гелей по критериям Манна-Уитни и Стьюдента представлены в таблице 5.

Определено, что гели на основе водных экстрактов воска и живицы снижают свою местную противовоспалительную активность при повышении концентрации. Гель на основе водного экстракта прополиса обладает высокой местной противовоспалительной активностью и повышает ее при увеличении концентрации.

Таблица 4. – Средние индексы ФПК комбинаций хлоргексидина биглюконата и водных экстрактов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (n = 3)

Водный экстракт	ΣФПК	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
живицы	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,5
воска	2,0 ± 0,0	1,6 ± 0,5
прополиса	1,6 ± 0,5	3,3 ± 0,5

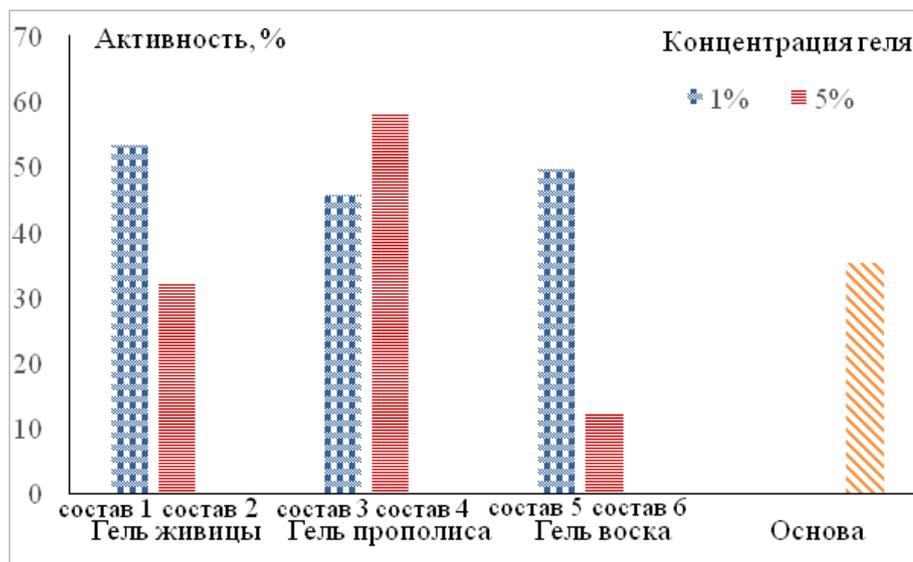


Рисунок 8. – Местная противовоспалительная активность 1% и 5% гелей на основе прополиса, воска и живицы

Таблица 5. – Результаты статистической обработки попарного сравнения средних показателей групп исследования противовоспалительной активности опытных гелей и сравнение их с критерием значимости (U-тест Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, критерий значимости 0,05,) (n = 10)

Состав, №	У-тест	t-тест	Гель живицы		Гель прополиса		Гель воска	
			1%, состав № 1	5%, состав № 2	1%, состав № 3	5%, состав № 4	1%, состав № 5	5%, состав № 6
Контр. группа	U-тест	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	0,064	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0002</b>	0,140
	t-тест	<b>0,005</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,027</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,00001</b>	0,110
Основа	U-тест		0,150	0,939	0,521	0,151	0,259	0,089
	t-тест		0,134	0,852	0,277	0,123	0,194	0,052
1	U-тест			0,259	0,496	0,450	0,186	<b>0,009</b>
	t-тест			0,259	0,590	0,961	0,383	<b>0,001</b>
2	U-тест				0,450	0,131	0,406	0,307
	t-тест				0,260	0,122	0,202	0,148
3	U-тест					0,290	0,734	<b>0,009</b>
	t-тест					0,513	0,972	<b>0,001</b>
4	U-тест						0,521	<b>0,009</b>
	t-тест						0,469	<b>0,002</b>
5	U-тест							<b>0,0008</b>
	t-тест							<b>0,0005</b>

Примечание: жирным шрифтом показаны статистически достоверные отличия средних двух групп.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Показано, что водные экстракты живицы, прополиса и воска обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus* (МПК = 25,0 мг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МПК = 12,5–50,0 мг/мл), *Candida albicans* (МПК = 12,5–50,0 мг/мл). Установлено, что 1% гели на основе водных экстрактов воска и прополиса не обладают антимикробной активностью. Определено, что ни один гель на основе водных экстрактов в концентрации 1% не проявляет активности по отношению к *Candida albicans*. Показано, что наибольшей антимикробной активностью обладает гель живицы 5% (зона задержки роста = 14,3–18,6 мм). Установлено, что комбинации исследуемых веществ не оказывают ни синергического, ни аддитивного действия, то есть комбинация веществ оказывает такое же действие на микроорганизмы, как и вещества по отдельности. Определена высокая противовоспалительная активность гелей на основе водного экстракта прополиса, увеличивающаяся при повышении концентрации геля с 1 (противовоспалительная активность 46%) до 5% (противовоспалительная активность 58%).

**SUMMARY**

R. V. Krauchanka, S. E. Rzhеussky  
**PHARMACOLOGICAL ACTIVITY  
 OF AQUEOUS EXTRACTS  
 OF MULTICOMPONENT PRODUCTS  
 OF NATURAL ORIGIN AND GELS  
 BASED ON THEM**

The purpose of this article was to study pharmacological activity of wax, propolis and oleoresin aqueous extracts and gels based on them obtained in the conditions of the laboratory. Minimum suppressive and minimum bactericidal concentrations of wax, propolis and oleoresin aqueous extracts are obtained by a two-fold dilution method and their combined action with chlorhexidine bigluconate by the “checkerboard method” were studied. Antimicrobial and local anti-inflammatory activity of gels based on them was also studied. It was found that wax and oleoresin aqueous extracts have a weak antimicrobial effect against gram-positive and gram-negative microorganisms. Gels based on propolis and wax have a weak antimicro-

bial effect in concentration of 5%, gels based on oleoresin have a weak antimicrobial activity in concentration of 1% and an average antimicrobial activity in concentration of 5%. Combinations of aqueous extracts with chlorhexidine bigluconate have neither synergistic nor additive effect, i.e. combination of substances has the same effect on microorganisms as the substances separately. High anti-inflammatory activity of gels based on an aqueous extract of propolis was established.

Keywords: local anti-inflammatory effect, antimicrobial activity, propolis, oleoresin, wax.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – Москва: Мед. информ. агентство, 2007. – 80 с.
2. Адасенко, А. А. Стоматологический статус у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта / А. А. Адасенко // Актуальные проблемы современной медицины 2010: материалы 64-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Победы в Великой Отечественной войне / под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьева. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2010. – С. 432–433.
3. Актуальные аспекты разработки и стандартизации стоматологического фитопрепарата «Дентос» / Н. Р. Шагалиева [и др.] // Фундам. исследования. – 2013. – № 10. – С. 1490–1494.
4. Кравченко, Р. В. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств / Р. В. Кравченко, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2020. – № 1. – С. 37–42.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. В. П. Фисенко. – Москва: Ремедиум, 2000. – 399 с.
6. Векторная теория в контроле качества противомикробной активности препарата, на примере мази «Левомеколь» / Н. Н. Бойко [и др.] // Вестн. фармации. – 2015. – № 3. – С. 74–81.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

8. Тапальский, Д. В. Методы определения чувствительности к комбинациям антибиотиков грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью: инструкция по применению / Д. В. Тапальский, Л. В. Лагун. – Гомель, 2017. – 27 с.

9. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 28.03.08. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.

10. Яремчук, А. А. Изучение противовоспалительной и репаративной активности мази Комбисепт / А. А. Яремчук, О. М. Хишова, Н. П. Половко // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 111–115.

11. Гинзбург, А. И. Статистика / А. И. Гинзбург. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 128 с.

### REFERENCES

1. Grudianov AI, Ovchinnikova VV. Prevention of inflammatory periodontal diseases. Moskva, RF: Med inform agentstvo; 2007. 80 s. (In Russ.)

2. Adasenko AA. Dental status in patients with diseases of the oral mucosa. V: Kabak SL, Leontiuk AS, redactory. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny 2010. Materialy 64-i Mezhdunar nauch konf studentov i molodykh uchenykh, posviashchenoi 65-letiiu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine. Minsk, RB: Belarus gos med un-t; 2010. s. 432–3. (In Russ.)

3. Shagalieva NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Bairikov IM, Shcherbovskikh AE. Actual aspects of the development and standardization of the dental phytopreparation "Dentos". Fundam issledovaniia. 2013;(10):1490–94. (In Russ.)

4. Kravchenko RV, Rzhеusskii SE. Market Analysis of Dental Soft Medicines. Vestn farmatsii. 2020;(1):37–42. (In Russ.)

5. Fisenko VP, redaktor. Guidelines for

the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moskva, RF: Re-medium; 2000. 399 s. (In Russ.)

6. Boiko NN, Zaitsev AI, Dmitrievskii DI, Osolodchenko TP. Vector theory in the quality control of the antimicrobial activity of the drug, on the example of the ointment "Levomekol". Vestn farmatsii. 2015;(3):74–81. (In Russ.)

7. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redaktor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

8. Tapal'skii DV, Lagun LV. Methods for determining the sensitivity to antibiotic combinations of gram-negative bacteria with extreme and complete antibiotic resistance: instruktsiia po primeneniiu. Gomel', RB; 2017. 27 s. (In Russ.)

9. Good Laboratory Practice = Naleznaia laboratornaia praktyka : TKP 125-2008. Vved 2008 Mart 28. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Rесп Belarus'; 2008. 34 s. (In Russ.)

10. Iaremchuk AA, Khishova OM, Polovko NP. Study of the anti-inflammatory and reparative activity of Combicept ointment. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2012;11(3):111–5. (In Russ.)

11. Ginzburg AI. Statistics. Sankt-Peterburg, RF: Piter; 2002. 128 s. (In Russ.)

### Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра менеджмента и маркетинга фармации,

тел. раб.: +375298154190,

e-mail: xolelo2014@gmail.com,

Кравченко Р. В.

Поступила 28.09.2021 г.