
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДОДЕРЛЯЙН ПРОТИВ КАНДИДОЗОВ НА ОСНОВЕ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА БАЛИС

Д.Д. Кривцова, С.Н. Суслина, А.С. Васильев

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8/2, Москва, Россия, 117198

Е.А. Васильева

Кафедра микробиологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Исследовано действие геля на основе фильтратов живых культур *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* и лектинсвязывающего компонента *Lactobacillus fermentum* для лечения и профилактики дисбиозов, в частности вызванных грибами рода *Candida*. Показано, что препарат восстанавливает нормальную микрофлору человека. Профилактическое действие обеспечивается высокой антагонистической активностью пробиотических компонентов, подавлением адгезии грибов и бактерий на эпителии слизистых оболочек по конкурентному типу, повышением антиинфекционной резистентности.

Ключевые слова: коррекция дисбиозов, пробиотические штаммы, рецидивирующий кандидоз, гигиенические средства, нормальная микрофлора.

В настоящее время одной из актуальных проблем медицины являются дисбиозы, часто проявляющиеся в виде кандидозов [4]. Ежегодно заболеваемость вагинальным кандидозом как у нас в стране, так и во всем мире увеличивается. Широкое применение антибиотиков, цитостатических препаратов, глюкокортикоидов, трансплантация органов и другие лечебные мероприятия нередко создают условия для роста заболеваемости микозами. Наблюдаемое в последнее в последнее время увеличение числа пациентов, страдающих иммуносупрессией и вторичным иммунодефицитом, сопровождается ростом инфекций, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, включая грибы.

Из всех микотических инвазий большую часть (не менее 96%) занимают грибы рода *Candida*, существующие в двух формах: дрожжеподобных клеток и псевдомицелия. Наиболее патогенны для человека грибы рода *Candida albicans*. В последние годы особую значимость приобрела проблема лечения данного заболевания. Отмечается тенденция к увеличению частоты рецидивов вагинального кандидоза (ВК), что может быть обусловлено как недостаточной эффективностью этиотропного лечения, так и снижением чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам [5].

Современная терапия дисбиозов предусматривает применение различных системных антибиотиков (азитромицин, доксициклин, метронидазол) в комплексе с пробиотическими препаратами (линекс, бифиформ, пробифор), что может привести к развитию антибиотикорезистентности условно-патогенных штаммов.

Главной проблемой терапии дисбиозов являются рецидивы, как следствие развития резистентности к лекарственным препаратам. Развитие резистентности

дрожжеподобных грибов рода *Candida* к антимикотикам (флюконазол, итраконазол, натамицин) является одной из причин, которая объясняет хронизацию кандидоза. Антимикотики купируют острую фазу кандидоза, но не предупреждают рецидивы.

Новый биопрепарат Балис (Balis), разработанный микробиологами кафедры микробиологии Российского университета дружбы народов, представляет собой пробиотик на основе споровых бактерий *Bacillus subtilis* VKPM В-8611 и *Bacillus licheniformis* VKPM В-8610. Штаммы депонированы в Международной коллекции промышленных микроорганизмов (FGUPGosNIIGenetika, дата международного депонирования 12/08/04) [2]. В состав биопрепарата Balis входят как живые бактерии, так и экстрацеллюлярные продукты их жизнедеятельности: пептиды, низкомолекулярные и высокомолекулярные компоненты. Эти штаммы проявляют антагонистическую активность в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (табл. 1) [1].

Таблица 1

**Антагонистическая активность
штаммов *B. subtilis* VKPM В-8611 и *B. licheniformis* VKPM В-8610
по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам**

Тест-культуры (источник выделения)	Варианты биопрепарата (соотношение <i>B. subtilis</i> : <i>B. licheniformis</i>) × 10 ^{8/6} КОЕ/мл Зоны задержки роста тест-штаммов (мм)				
	1 : 1	2 : 1	5 : 1	1 : 10	10 : 1
<i>Shigella sonne</i> (n = 25) (от больных дизентерией)	10—12	12—15	12—15	12—15	12—15
<i>Salmonella typhimurium</i> (n = 25) (от больных сальмонеллезом)	10—13	12—18	12—18	12—18	12—18
<i>Escherichia coli</i> O:157:H7 (n = 13) (от больных энтерогеоморрагическим колитом и от животных)	9—10	11—13	11—13	11—13	11—13
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 20) (при дисбактериозе кишечника)	10—15	15—20	15—20	15—20	18—20
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 45) (при гнойно-воспалительных заболеваниях)	12—16	15—18	15—20	18—20	22—25
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 29) (при дисбиозах влагалища)	15—18	15—20	18—22	18—22	20—25
<i>Proteus vulgaris</i> (n = 18) (при дисбактериозе кишечника)	10—15	15—20	15—20	15—20	15—20
<i>Proteus vulgaris</i> (n = 18) (от больных пиелонефритом)	10—12	12—15	12—15	12—15	12—15
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 15) (при дисбактериозе кишечника)	15—18	18—20	18—20	18—20	18—20
<i>Candida albicans</i> (n = 42) (при дисбактериозе кишечника)	25—30	25—30	25—30	25—30	25—30
<i>Candida albicans</i> (n = 20) (при дисбиозах влагалища)	25—30	25—30	25—30	25—30	25—30
<i>Escherichia coli</i> (n = 18) (от больных пиелонефритом)	20—22	22—25	22—25	22—25	22—25
<i>Escherichia coli</i> (n = 15) (при гнойно-воспалительных заболеваниях)	10—12	12—15	12—15	12—15	12—15
<i>Streptococcus</i> (n = 17) (при гнойно-воспалительных заболеваниях)	10—12	12—15	12—15	12—15	12—15

Кроме этого, в препарате также содержится лектинсвязывающий компонент, выделенный из лактобактерий *Lactobacillus fermentum* 90 TS-4(21), имеющий гликопротеиновую природу. Гликопротеины этих лактобактерий способны блокировать адгезию дрожжеподобных грибов рода *Candida* на эпителии слизистых оболочек, тем самым препятствуя развитию рецидивов кандидоза.

Важной особенностью биопрепарата Балис является его способность восстанавливать лекарственную чувствительность резистентных и высокорезистентных клинических штаммов микобактерий туберкулеза к целевым антибиотикам. Пробиотик рекомендуется как часть комбинированной антимикробной терапии, которая повышает чувствительность возбудителей к антибиотикам, обеспечивает лечебно-профилактический эффект при инфекционных заболеваниях, дисбиозах и рецидивирующих кандидозах.

Наиболее целесообразным представляется профилактика указанных заболеваний, предупреждение развития манифестных форм. И для профилактики и лечения рецидивирующих кандидозов был предложен гель для наружного применения Додерлайн. В качестве гелевой основы был использован редкосшитый акриловый полимер марки Ареспол. Ареспол быстро набухает в воде, не образует комочков и хорошо нейтрализуется триэтаноламином [6]. Фильтраты живых культур *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* и лектинсвязывающий компонент из *Lactobacillus fermentum* вводились в гель в жидком виде в концентрации 10%. При этом полученный гель имел приемлемую вязкость для намазывания на слизистые оболочки, рН геля была нейтральной. Гель можно использовать как для лечения, в комплексе с антибиотиками и антимикотиками, так и для профилактики кандидозов ротовой полости и половых органов.

Из табл. 1 видно, что при любом соотношении бактерий *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* антагонистическая активность по отношению к грибам рода *Candida* одинаково.

В результате проведенных исследований предложен профилактический гель на основе фильтратов живых культур *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* и лектинсвязывающего компонента *Lactobacillus fermentum* для лечения и профилактики дисбиозов, в частности вызванных грибами рода *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Далин М.В., Лазовская А.Л., Воробьева З.Г. и др. Биопрепарат Балис для профилактики и лечения инфекционных болезней // Патент № 2454238 — ООО Амилис — 27.06.2012.
- [2] Osipova I.G., Mikhailova N.A., Sorokulova I.B. et al. Spore probiotics // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — М., 2003. — № 3. — С. 113—119.
- [3] Осипова И.Г., Сорokuлова И.Б., Васильева Е.А. и др. Доклинические испытания новых споровых пробиотиков // Вестник Российской академии медицинских наук. — М., 2005. — № 12. — С. 36—40.
- [4] Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Терешкина Н.В. и др. Коррекция экспериментального дисбиоза пробиотиками // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». — М., 2008. — № 1. — С. 91—95.
- [5] Занько С.Н. Вагинальный кандидоз // Охрана материнства и детства. — Витебск, 2006. — № 1—7. — С. 64—71.

- [6] Дубенцова О.М., Сапожкова М.Б., Калмыкова Т.П. и др. Разработка и исследование геля с композицией экстракта листьев красного винограда и гепарина // Материалы II Международной студенческой научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины». — М., 2010. — С. 211.
- [7] Сапожкова М.Б., Калмыкова Т.П., Суслина С.Н. Исследования по разработке технологии получения противоварикозного геля // Химико-фармацевтический журнал. — М., 2012. — № 5. — С. 193—195.

THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC GEL FOR EXTERNAL USE AGAINST CANDIDIASIS BASED ON PROBIOTIC BALIS

D.D. Krivtsova, S.N. Suslina, A.S. Vasil'ev

Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8/2, Moscow, Russia, 117198

E.A. Vasil'eva

Department of Microbiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Aim: to develop a gel product based on filtrates of live cultures *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* and lectinlinking component from *Lactobacillus fermentum* for the treatment and prevention of dysbiosis, in particular caused by *Candida*.

Proposed sanitary products for women based on extracellular products of probiotic strains of bioproduct Balis, increases antibacterial protection. Balis restores normal human microflora. Preventive action is provided by high antagonistic activity of probiotic components, suppression of adhesion of fungi and bacteria on the mucosal epithelium in the competitive type, increasing of anti-infective resistance.

Key words: correction of dysbiosis, probiotic strains, recurrent candidiasis, hygiene, normal microflora.

REFERENCES

- [1] Dalin M.V., Lazovskaya A.L., Vorob'yov Z.G. Balis and other biological product for the prevention and treatment of infectious diseases // Patent N 2454238 — Company Amilis — 27.06.2012.
- [2] Osipova I.G., Mikhailova N.A., Sorokulova I.B. et al. Spore probiotics // Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunobiology. — М., 2003. — № 3. — P. 113—119.
- [3] Osipova I.G., Sorokulova I.B., Vasil'eva E.A. et al. Preclinical testing of new spore probiotics // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. — М., 2005. — № 12. — P. 36—40.
- [4] Osipova I.G., Evlashkina V.F., Tereshkina N.V. Correction of an experimental and other dysbiosis by probiotics // Bulletin of Peoples' Friendship University of the Russia. Series "Medicine". — М., 2008. — № 1. — P. 91—95.

- [5] *Zan'ko S.N.* Vaginal candidiasis // Maternal and child healthcare. — Vitebsk, 2006. — № 1—7. — P. 64—71.
- [6] *Dubentsova O.M., Sapozhkova M.B., Kalmikova T.P. and other.* Development and research of the gel composition of the extract of red vine leaves and heparin // Proceedings of the II International Student Conference “Clinical and theoretical aspects of modern medicine”. — M., 2010. — P. 211.
- [7] *Sapozhkova M.B., Kalmikova T.P., Suslin S.N.* Research on the development of technology of antivaricose gel // Pharmaceutical Chemistry Journal. — M., 2012. — № 5. — P. 193—195.