

УДК 615.014

**К ВОПРОСУ СКРИНИНГА СПЕРМИЦИДОВ СРЕДИ
ОФИЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Камаева С.С., Поцелуева Л.А.

*Казанский государственный медицинский университет,
Казань, Россия*

Перечень веществ, обладающих спермицидной активностью, используемых в гинекологической практике в качестве местных противозачаточных средств, весьма ограничен. Бензалконий хлорид, мирамистин и этоний, являющиеся бисчетвертичными аммониевыми основаниями и относящиеся к катионным поверхностно-активным веществам, то есть детергентам, обладают способностью, проявляя спермицидную активность, оказывать выраженное антимикробное действие. Известен в качестве спермицида с сочетанной антимикробной активностью ноноксинол-9. Антисептическое средство метиленовый синий – метилметионинсульфоний хлорид – также имеет в своей структуре атом четвертичного азота и согласно литературным данным обладает спермицидным действием.

Проведённые эксперименты по определению спермицидной активности антимикробных соединений позволяют предположить, что установление факта принадлежности вещества к четвертичным аммониевым основаниям априори предполагает их спермицидную активность и возможность применения в качестве местных противозачаточных средств с сочетанной антимикробной активностью.

Ключевые слова: спермицидная и антимикробная активность, четвертичные аммониевые основания, бензалконий хлорид, этоний, мирамистин.

Перечень веществ, обладающих спермицидной активностью и используемых в гинекологической практике в качестве местных противозачаточных средств, весьма ограничен.

Среди них можно назвать бензалконий хлорид - алкилбензилдиметиламмония хлорид, являющийся бисчетвертичным аммониевым основанием и относящийся к катионным поверхностно-активным веществам, то есть детергентам. Бензалкония хлорид обладает способностью при местном использовании повреждать мембранны сперматозоидов, проявляя спермицидную активность, оказывая при этом выраженное антисептическое действие [1,3]. Он является действующим веществом импортного препарата «Фарматекс», выпускаемого в виде вагинальных таблеток, свечей, крема и тампонов фирмой «Иннотек

Интернасьональ» (Франция). К недостаткам бензалкония хлорида можно отнести вызываемые им аллергические реакции, зуд и жжение во влагалище, которые наблюдаются примерно у 8% женщин, а также контактный дерматит, инфекции мочевыводящей системы, кандидоз, вульвовагинит и аллергический вагинит [5].

Интерес в качестве спермицида представляет и этоний - 1,2 – этилен – бис - (N -диметилкарбдецилоксиметил) аммония дихлорид, также относящийся к бисчетвертичным аммониевым основаниям, производным этилендиамина. До последнего времени этоний использовался в качестве антимикробного, противовоспалительного и стимулирующего репаративные процессы средства для лечения трещин сосков, вульвовагинитов, зудящих дерматозов, проктитов и сигмоидитов [3, 5].

Спермицидная активность этония® подтверждена в опытах на животных [4]. Бу-дучи структурным аналогом бензалкония хлорида этоний проявляет спермицидную активность за счёт указанного выше механизма действия. К недостаткам этония можно отнести отсутствие у него активности в отношении возбудителя сифилиса (бледной трепонемы), отсутствие противогрибковой и противовирусной активности.

Известен в качестве спермицида также и ноноксинола-9-моно(пара-нонилфениловый) эфир полиэтиленглико-ля - сильнодействующий сурфактант, имеющий в своей структуре атом четвертичного азота. Данное соединение разрушает слизистую оболочку сперматозоидов и обладает при этом бактерицидным и ви-русоцидным действием [1,3,5].

Широкоизвестное антисептическое лекарственное средство из группы краси-телей - метиленовый синий – метилметио-нин-сульфоний хлорид – также имеет в своей структуре атом четвертичного азота и согласно литературным данным обладает спермицидным действием [7].

К поверхностно-активным соедине-ниям с катионной активностью относится мирамистин – миастамидолпропилдиме-тил-бензиламмония хлорид, обладающий выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных (стафило-кокков, стрептококков) и грамотрицатель-ных (гонококков, шигелл, сальмонелл, эшерихий, хламидий, коринебактерий, ми-кобактерий, псевдомонад) бактерий, блед-ной трепонемы, патогенных грибов (дрожжеподобных, аскомицетов, дерматофитов), некоторых вирусов (гриппа А, герпеса 1 и 2 типов, коронавирусов, адено-вирусов, ВИЧ-1) и простейших (трихомо-над) [3,5]. Следует отметить, что в концен-трациях, обладающих бактерицидной ак-тивностью мирамистин не вызывает мест-нораздражающего, мутагенного и канце-рогенного действия. Указанные свойства мирамистина позволили рекомендовать его для применения в гинекологии, в част-ности, для профилактики и лечения сифи-лиса, гонореи и ряда негонорейных забо-леваний мочеполового тракта. Наличие столь широкого перечня показаний к при-

менению мирамистина определило целе-сообразность изучения его спермицидной активности.

Исследование по изучению сперми-цидной активности мирамистина проводи-лось нами с помощью цитоморфологиче-ских методов на спермах нормального эя-кулята человека: подсчитывалось число подвижных спермиев, число активно под-вижных спермиев, время переживания спермиев, определялась pH спермы до и после эквилибрации спермы с водными растворами хлоргексидина биглюконата. Все исследования проводились *in vitro* на 15 образцах эякулята человека, соответст-вующих нормальным показателям [2,6]. Исходные данные: количество спермиев в 1 мл $78,8 \pm 3,95 \times 10^6$, число подвижных спермиев $68,06 \pm 2,37\%$, число активно под-вижных спермиев $28,86 \pm 1,09\%$, pH спермы $7,32 \pm 1,13$, время переживания спермиев $359,76 \pm 10,24$ секунд, число морфологиче-ски нормальных форм $78,33 \pm 0,12\%$, коли-чество лейкоцитов $0,7 \pm 0,64 \times 10^6/\text{мл}$. После исследования нативной спермы в каждый из эякулятов добавлялись изучаемые вод-ные растворы мирамистина различных концентраций: 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%. В качестве отечествен-ного эталона сравнения использовался 1% раствор хинозола, обладающий сперми-цидной активностью (контроль) [2,6]. По-сле смешивания нативной спермы и рас-твора хинозола в равных количествах и последующего нанесения смеси на пред-метное стекло спермии в каком-либо виде (подвижные, активно подвижные и живые) не наблюдалась. Действие водных расство-ров мирамистина оценивали в момент их добавления к нативной сперме, через 1 минуту, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа после инкуба-ции. Объёмное соотношение спермы и ис-следуемых растворов составляло 1:1. Поль-ченные данные были обработаны на ком-пьютере с помощью пакета программ Statgraphics Plus. Иллюстрация результа-тов исследований, отражающая воздейст-вие 0,1% растворов мирамистина на жиз-неспособность спермиев, выражющееся в абсолютном обездвиживании спермато-зоидов, представлена в табл.1.

Таблица 1.

Влияние водных растворов мирамистина различных концентраций
на жизнеспособность спермиев

Показатели Изучаемые растворы	Время контакта спермы с растворами, минут	Число подвижных спермиев, %	Число активно подвижных спермиев, %
0,1% водный раствор мирамистина	1	0	0
	5	0	0
	10	0	0
	20	0	0
	30	0	0
	60	0	0
	120	0	0
	180	0	0

Водные растворы мирамистина в концентрации 0,1% вызывают мгновенную гибель спермиев, при этом отмечается полное отсутствие подвижных, активно подвижных и живых сперматозоидов, что свидетельствует о спермицидной активности водных растворов мирамистина в концентрации 0,1% и выше. При этом при смешивании образцов эякулята и растворов мирамистина более низких концентраций в поле зрения отмечались жизнеспособные спермии. Вышесказанное свидетельствует о перспективности применения мирамистина в качестве местного противозачаточного средства.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что установление факта принадлежности вещества к четвертичным аммониевым основаниям предполагает априори его спермицидную активность. При этом перспективными противозачаточными средствами местного действия можно считать официальные противомикробные препараты с соответствующей химической структурой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Корхов, В.В. Медицинские аспекты применения контрацептивных препаратов: монография/ Санкт-Петербург, «Специальная литература», 1996. - с.146-153.
2. Коптева, Л.Н. Поиск контактных спермицидов/Акушерство и гинекология, 1992. - № 2 - с.67-70.
3. Регистр лекарственных средств России «РЛС - Энциклопедия лекарств®»/Изд. 7-е, перераб. и дополнен. М.: РЛС, 2000. - с.130, 254, 659, 1118.
4. Патент № 2229878 "Спермицидная активность этония" /Камаева С.С., Потселueva Л.А., Сабирова Ф.М., 2003.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2. – 11-е изд. Стер. – М.: Медицина, 1988. – С. 273-282.
6. Клиническое исследование эякулята/А.Ю. Зубков, М.Э. Ситдыкова, А.Р. Патрина – Казань: КГМУ, 2001-22 с.
7. Effect of diltiazem and methylene blue on human sperm motility, viability and cervical mucus penetration: potential use as vas irrigants at the time of vasectomy /Barbara L. Wood, Gustavo F. Doncel, Pingili R. Reddy, David C. Sokal // Contraception, V. 67, Issue 3- 2003 - P 241-245.

ABOUT THE METHOD OF SCREENING OF SPERMICIDES AMONG OFFICINAL DRUG SUBSTANCES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Kamaeva S.S., Potselueva L.A.
Kazan State Medical University

The list of substances with spermicidal activity, which can be used in gynecological practice as local contraceptives, is very small. Benzalkonium chloride, Miramistinum and Aethonium are bisquaternary ammonium bases and surface-active substances with cationic activity so named detergents, which can be simultaneously used, as microbicides and spermicides. Nonoxinol-9 is such substance too. Methylene blue has also spermicidal activity. The experiments

which were carried out allowed to suppose that substance with antimicrobial activity which belong to the class of bisquaternary ammonium bases have spermicidal activity and may be used as a local contraceptive.

Keywords: spermicidal and antimicrobial activity, bisquaternary ammonium bases, Benzalkonium chloride, Miramistinum and Aethonium.