

УДК 615.451



Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого

А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева,
Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 14.08.2023

После рецензирования 19.10.2023

Принята к печати 14.12.2023

Ушные серные пробки приводят к снижению качества жизни человека. Рациональным и эффективным способом устранения пробок без участия медицинского персонала является использование ушных капель и растворов для растворения серных масс. В этой связи особую актуальность на фармацевтическом рынке имеют лечебно-гигиенические капли церуменолитического действия.

Цель. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого.

Материалы и методы. Объектами исследования были омелы белой листьев экстракт густой, хитозан, альгинат натрия, полиэтиленоксид разной степени полимеризации, пропиленгликоль, гиалуронат натрия, консерванты (бензалкония хлорид, нипагин и нипазол). На этапе скрининга было предложено 9 экспериментальных составов. Церуменолитическую активность разработанных составов оценивали в тесте растворения воспроизведенной искусственной ушной серы в сравнении с раствором перекиси водорода 3%, препаратом ТЕА-кокоилгидролизованного коллагена (А-Церумен Плюс, Лаборатории Жильбер, Франция) и 0,9% раствором натрия хлорида. Физико-химические показатели (степень окраски жидкости, мутности и прозрачности, водородный показатель, плотность и вязкость) определяли согласно ГФ РФ XV издания. Микробиологическое исследование выполнено по методу диффузии в агар.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что состав капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого превосходит по уровню липолитической, протеолитической и общей церуменолитической активности композиции, содержащие поверхностно-активные вещества, а также был сопоставим по эффективности с препаратом сравнения – каплями А-Церумен. Для получения оптимальной скорости наступления эффекта и его продолжительности в качестве вспомогательного вещества целесообразно использовать натрия гиалуронат в количестве 0,2 г на 25 мл капель. Наиболее предпочтительным консервантом являлся бензалкония хлорид. Разработанные ушные капли соответствовали требованиям, предъявляемым ГФ РФ XV издания к данной лекарственной форме, при этом pH составил $5,86 \pm 0,1$, а вязкость $4,2676 \pm 0,2$ мПа·с.

Заключение. Проведенное исследование показало перспективность дальнейших работ по разработке и внедрению в практику ушных капель церуменолитического действия состава: омелы белой листьев экстракт густой, гиалуронат натрия, бензалкония хлорид, вода очищенная.

Ключевые слова: листья омелы белой; экстракт густой; ушные капли; церуменолитическое действие; серные пробки

Список сокращений: ГФ – Государственная Фармакопея; РФ – Российская Федерация; ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств; ЗЗР – зона задержки роста; АФС – активная фармацевтическая субстанция.

Для цитирования: А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева, Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):482-493. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-482-493

© А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева, Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев, 2023

For citation: A.E. Pozdnyakova, S.L. Adziakhmetova, D.I. Pozdnyakov, E.O. Sergeeva, E.A. Yurtaeva, I.O. Borodina, D.V. Kompancev. Composition and technology development of ear drops with cerumenolytic action (based on thick *Viscum album* L. leaves extract). *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):482-493. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-482-493

Composition and technology development of ear drops with cerumenolytic action (based on thick *Viscum album* L. leaves extract)

A.E. Pozdnyakova, S.L. Adzhiakhmetova, D.I. Pozdnyakov, E.O. Sergeeva,
E.A. Yurtaeva, I.O. Borodina, D.V. Kompancev

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 14 Aug 2023

After peer review 19 Oct 2023

Accepted 14 Dec 2023

Earwaxes lead to a decrease in the quality of life. A rational and effective way to eliminate earwaxes without a participation of medical personnel is to use ear drops and solutions to dissolve sulfur masses. In this regard, therapeutic and hygienic drops of a cerumenolytic action are of a particular relevance in the pharmaceutical market.

The aim of the work was to develop a composition and technology of ear drops of a cerumenolytic action based on thick *Viscum Album* L. leaves extract.

Materials and methods. The objects of the study were thick *Viscum Album* L. leaf extract, chitosan, sodium alginate, polyethylene oxide of various degrees of polymerization, propylene glycol, sodium hyaluronate, preservatives (benzalkonium chloride, nipagine and nipazole). At the screening stage, 9 experimental formulations were proposed. The cerumenolytic activity of the developed formulations was evaluated in a dissolution test of reproduced artificial earwax in comparison with a 3% hydrogen peroxide solution, TEA-cocoyl hydrolyzed collagen (A-Cerumen Plus, Gilbert Laboratories, France) and a 0.9% sodium chloride solution. Physical and chemical parameters (a degree of liquid coloring, turbidity and transparency, pH, density and viscosity) were determined according to of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XV ed.). The microbiological study was performed using the agar diffusion method.

Results. In the course of the study, it was shown that the composition of ear drops of a cerumenolytic action based on thick *Viscum Album* L. leaves extract, exceeds the level of a lipolytic, proteolytic and general cerumenolytic kinds of activity of the compositions containing surfactants; in its effectiveness, it was comparable with the comparison drug – A-Cerumen drops. To obtain the optimal rate of the onset effect and its duration, it is advisable to use sodium hyaluronate in the amount of 0.2 g per 25 ml of drops as an adjuvant. The most preferred preservative was benzalkonium chloride. The developed ear drops met the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XV ed.) for this dosage form, while the pH was 5.86 ± 0.1 , and the viscosity was 4.2676 ± 0.2 MPaxs.

Conclusion. The conducted research has shown the prospects for further work on the development and implementation of ear drops of a cerumenolytic action in practice. The recommended composition is the following: thick *Viscum Album* L. leaf extract, sodium hyaluronate, benzalkonium chloride, purified water.

Keywords: *Viscum Album* L. leaves; thick extract; ear drops; cerumenolytic effect; sulfur plugs earwaxes

Abbreviations: SP – State Pharmacopoeia; RF – Russian Federation; SRMR – State Register of Medicinal Remedies; IZ – inhibition zone; APS – active pharmaceutical substance.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых факторов, стимулирующих развитие фармацевтического рынка ушных капель, является растущая тенденция оториноларингологических заболеваний. В результате многие фармацевтические компании стремятся к разработке новых и усовершенствованных рецептур ушных капель, которые могут обеспечить повышенную эффективность и безопасность. К числу таких современных инновационных разработок можно отнести лечебно-гигиенические средства церуменолитического действия, предназначенные для растворения избытка ушной серы. Ушная сера – это физиологический секрет организма, который может вызывать закупорку слухового прохода по различным причинам, зачастую не связанных с гигиеной. Потеря слуха, головокружение, оталгия, инфицирование барабанной перепонки –

сопутствующие клинические проявления, которые вызваны наличием серной пробки, которая в конечном итоге может привести к снижению качества жизни и трудоспособности [1, 2].

Частью механизма самоочистки уха и является ушная сера, которая естественным образом выводится из слухового прохода, не вызывая проблем [3]. Когда этот процесс нарушается, образуются серные массы (серная пробка), которые задерживаются в слуховом проходе и могут вызывать его закупорку. В этом случае может возникнуть потребность в медицинской помощи, в связи с неспособностью самостоятельно удалить пробку. Нефизиологическому скоплению серных масс способствует патология слухового канала; кожные заболевания, при которых эпидермис обновляется слишком быстро; повышение уровня холестерина; нерациональная гигиеническая очистка ушной

полости бытовыми предметами (в т.ч. спички); длительное нахождение инородного тела в слуховом проходе (слуховой аппарат, наушники–вкладыши); профессионально неблагоприятные факторы (высокая запыленность рабочего места, повышенная температура, влажность, атмосферное давление); занятия водными видами спорта (плавание, дайвинг) [4, 5].

Рациональным и эффективным способом устранения пробок без участия медицинского персонала является использование ушных капель и растворов, предназначенных для лизиса серных масс [6]. Ушные капли имеют ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами, так как обеспечивают местный эффект, что важно именно для капель, растворяющих ушную пробку в месте применения. Они предназначены для самостоятельного введения в ушную полость, что позволяет обеспечить быстрое местное действие, снизить риск возникновения побочных реакций. Растворы, используемые для удаления и размягчения пробки, бывают нескольких видов: соединения на масляной основе (например, оливковое или миндальное масло); соединения на водной основе (например, бикарбонат натрия или физиологический раствор); комбинация вышеуказанных соединений или растворов, а также перекись карбамида (соединение перекиси водорода с мочевиной) и глицерин [1].

На сегодняшний день перспективным направлением для устранения серной пробки являются ушные капли, содержащие активные фармацевтические субстанции (АФС), растворяющие серу, например, холина салицилат [7].

Анализируя торговые наименования, представленные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации (РФ), можно сделать вывод, что общее количество ушных капель составляет 25 торговых наименований из 14 фармако-терапевтических групп. Ассортимент лекарственных средств для растворения ушных пробок представлен в виде жидких лекарственных форм: капли – 98% и растворы – 2% [8]. Таким образом, разработку новых лекарственных препаратов церуменолитического действия можно считать актуальным направлением современной медицины, при этом в рецептуру данных средств целесообразно включать различные фармакологически активные соединения, например, холин или холин-содержащие компоненты.

ЦЕЛЬ. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе холин-содержащего омелы белой листьев экстракта густого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектом исследования были листья омелы белой (*Viscum album* L.) семейства омеловые

(*Viscaceae* Batsch) порядка *Santalales* Dumort., произрастающей на яблоне домашней (*Malus domestica* Borkh.), собранные на территории села Татарка Шпаковского района Ставропольского края в фазу плодоношения (16.06.2023). Отбор анализируемого сырья проводился методом средней пробы [9].

Выбор активных компонентов основывался на существующих на данный момент лекарственных препаратах церуменолитического действия. Композиции № 1–8, 10 были получены путем растворения АФС в воде очищенной. Выбор используемых композиций был основан на анализе состава лекарственных препаратов церуменолитического действия [8]. Омелы белой листьев густой экстракт был выбран в качестве доступного источника холина [9–11]. Исследуемые составы представлены в таблице 1.

Получение густого экстракта

Ранее было установлено, что максимальное содержание холина в извлечениях из листьев *V. album*, наблюдается при экстракции сырья водой очищенной [9]. Поэтому в дальнейших исследованиях использовали данный экстрагент.

Анализируемые извлечения получали путем исчерпывающей экстракции сырья водой очищенной в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане («Армед», Россия), в течение 60 мин. Содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр и экстракцию указанным выше способом повторяли еще 2 раза. Фильтрат сгущали в вакуумном роторно-испарительном аппарате RE-52AA («Биомер», Россия) до состояния густого экстракта с влажностью не более 25% (выход – 76,4%).

Моделирование состава ушной серы

Для воспроизведения ушной серы (Рис. 1) нами был использован следующий состав (табл. 2), подобранный согласно литературным данным [12].

Искусственную ушную серу получали согласно следующей методике: в ступку отвешивали, указанные в таблице 2, количества суспензии эпителиальных клеток, фетальной бычьей сыворотки и диспергировали с 5 каплями воды до образования пастообразной консистенции. В стеклянной пробирке в 5 мл хлороформа растворяли остальные компоненты (табл. 1) и добавляли к полученной пасте. После диспергирования, инкубировали на водяной бане («Армед», Россия) при 37°C до исчезновения запаха хлороформа. Воспроизведенную серу (срок годности 7 сут) хранили в холодильнике 24 ч до проведения исследования [12].

Оценка церуменолитической активности *in vitro*

Сравнительное изучение церуменолитического действия анализируемых образцов осуществляли

методом *in vitro* на модели растворения воспроизведенной ушной серы.

Перед началом эксперимента искусственную серу разогревали до 35°C и отвешивали точные количества (по 200 мг), скатывали вручную и переносили в стандартные центрифужные стеклянные пробирки Вассермана. Испытуемые композиции в объеме 1,3 мл добавляли в эти же пробирки и инкубировали при температуре 24°C на протяжении 30 мин (на этапе скринингового исследования составов) и через 0,5, 1, 5, 10, 20, 40 и 60 мин (после выбора наиболее перспективного состава). После чего, образцы переносили в чистые пробирки, добавляли 3 мл воды очищенной и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 10 мин (здесь и далее центрифуга СМ-6М, Elmi, Латвия). Оптическую плотность центрифугата измеряли на УФ-спектрофотометре СФ-102 («Аквилон», Россия) при 600 нм (липолитическая активность образца) и 280 нм (протеолитическая активность образца) против воды очищенной.

Церуменолитическую активность испытуемых образцов определяли в литических единицах по формуле:

$$ЛЕ = \frac{A_s - A_c}{m_s},$$

где ЛЕ – литические единицы; A_s – оптическая плотность испытуемого образца; A_c – оптическая плотность центрифугата; m_s – масса образца, г.

Суммарная церуменолитическая активность представляет собой алгебраическую сумму протео- и липолитической активности композиции. Тест для каждого образца выполнялся в шести повторностях [12].

Микробиологические исследования

В связи с необходимостью обеспечения требований по микробиологической чистоте, следующим этапом работ для выбранного состава-лидера активных компонентов капель подбирали оптимальный консервант и устанавливали его концентрацию (табл. 3). Изучение антимикробной активности исследуемых образцов капель ушных проводили *in vitro* методом диффузии в агар. Определение чувствительности микроорганизмов к исследуемой композиции проводили, используя метод «колодцев» [13].

В работе использовали следующие штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615). Тест-штаммы микроорганизмов безвозмездно предоставлены сотрудниками лаборатории микробиологии ФГБУ НИИ по изучению лепры Минздрава России г. Астрахань.

Для культивирования микроорганизмов использовали наборы коммерческих реагентов (питательные среды): питательный бульон для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-бульон) производства ФБУН «Государственный

научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск (ФБУН ГНЦ ПМБ), РУ № ФСР 2007/00002; питательная среда для выделения стафилококков сухая «Стафилококкагар» производства ФБУН ГНЦ ПМБ, РУ № ФСР 2011/10007; триптон-соевый агар сухой производства ФБУН ГНЦ ПМБ, РУ № РЗН 2017/6544. Питательные среды готовили в соответствии с инструкцией производителя.

Инокулят тест-штаммов готовили из суточной культуры, выращенной в питательном бульоне. Полученные культуры центрифугировали, отмывали физиологическим раствором и отбирали надосадочную жидкость. Из полученного осадка готовили разведение по шкале мутности 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Затем чашки Петри, заполненные соответствующими средами 20 мл на одну чашку, засеивали методом «газона» тампоном, смоченным в растворе тест-культур, подсушивали в термостате в течение 30 мин. Сверлом ($d=6$ мм) пробуривали отверстия («колодцы») на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри на одинаковом расстоянии друг от друга, которые затем заполняли исследуемыми объектами в объеме 1 мл. После этого исследуемые чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 18–24 ч. По окончании этого срока проводили замеры диаметра зон задержки роста вокруг исследуемых объектов («колодца», включая сам «колодец») [14]. Каждый высев осуществляли в шести повторностях.

Измерение водородного показателя pH

Потенциометрическое определение pH проводили с использованием прибора «МАРК 901» («ВЗОР», Россия) при температуре 20°C, в соответствии с методикой, предложенной в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.) ОФС.1.2.1.0004. «Ионометрия»¹.

Степень окраски жидкостей

Окраску жидкостей определяли визуально по методу № 2, путем сравнения с соответствующими эталонами, руководствуясь ГФ РФ XV изд. ОФС.1.2.1.0006. Степень окраски жидкостей².

Прозрачность и степень мутности

Испытание проводили при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона, согласно требованиям

¹ ОФС.1.2.1.0004 Ионометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/ionometriya/>

² ОФС.1.2.1.0006 Степень окраски жидкостей. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/stepen-okraski-zhidkostey/>

ГФ РФ XV издания ОФС.1.2.1.0007. «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»³.

Плотность

Определение плотности испытуемых ушных капель проводили с помощью пикнометра по методу № 1 ОФС.1.2.1.0014 «Плотность» ГФ РФ XV издания⁴.

Вязкость

Определение кинематической вязкости испытуемых растворов проводили при помощи стеклянного капиллярного вискозиметра ВПЖ-1 («Экрос аналитика», Россия) по методике ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость»⁵. С помощью полученных в эксперименте значений кинематической вязкости и плотности испытуемых композиций проводили расчет показателя динамической вязкости согласно формуле, приведенной в фармакопейной статье.

Статистический анализ

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Крускалла-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили согласно разработанному дизайну, включающему на данном этапе 2 блока работ: скрининговые исследования заявленных составов с выбором наиболее перспективных образцов и разработка оптимального состава, а также технологии капель ушных.

Скрининговое исследование церуменолитической активности

На первом этапе экспериментальных исследований проводили скрининговую оценку известных из литературных данных соединений и препаратов сравнения церуменолитического действия с целью выявления состава лидера.

Нами было проанализировано 9 образцов

(табл. 1) и 3 препарата сравнения: ТЕА-кокоилгидролизированный коллаген (А-Церумен Плюс, Лаборатории Жильбер, Франция), перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида, активность которых оценивали по методике последовательного лизиса, полученной в лабораторных условиях ушной серы.

В ходе оценки протеолитической активности (Рис. 1) анализируемых образцов было установлено, что образцы под № 4, 7, 8 и 10 достоверно превосходили препараты сравнения перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида. Указанные составы обладали сопоставимой с препаратом сравнения (А-Церумен) протеолитической активностью.

Дальнейшая оценка липолитической активности (Рис. 2) показала, что все испытуемые образцы, за исключением образца 10, уступали референту А-Церумену, но превосходили препараты сравнения перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида. Липолитическая активность образца № 10, содержащего омелы белой экстракт густой, была сопоставима с таковой у препарата А-Церумен.

Общая церуменолитическая активность анализируемых образцов представлена на рисунке 4. В ходе оценки общей церуменолитической активности испытуемых составов было установлено, что наиболее высокий уровень активности отмечен для образцов 8 и 10, которая была сопоставима с препаратом А-Церумен и превосходила референты перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида.

Полученные результаты позволили утверждать, что образец, содержащий омелы белой листьев экстракт густой, оказывал высокую церуменолитическую активность и может быть использован для разработки капель ушных. С целью создания оптимального состава, обеспечивающего эффективность и комфорт в процессе применения, был проведен комплекс последующих исследований.

Результаты оценки церуменолитической активности составов-лидеров

Учитывая, что некоторую церуменолитическую активность оказывали также составы на основе омелы белой листьев экстракта густого с хитозаном (образцы 1, 2), альгинатом натрия (образцы 7–9) и гиалуронатом натрия (4–6), а также для обеспечения пролонгированности действия за счет увеличения вязкости, в рамках второго этапа исследования нами были предложены и изучены 9 составов (табл. 3).

Технология заключалась в изготовлении водных растворов по методу «двух цилиндров»: омелы белой листьев экстракт густой 0,05 г отвешивали на весах, растворяли в половинном объеме отмеренного растворителя (воды очищенной). Во второй половине объема растворителя, в зависимости от номера образца, растворяли вспомогательный компонент – хитозан, гиалуронат натрия или альгинат натрия.

³ ОФС.1.2.1.0007 Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/prozrachnost-i-stepen-opalescentsii-mutnosti-zhidkostey/>

⁴ ОФС.1.2.1.0014 Плотность. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/plotnost/>

⁵ ОФС.1.2.1.0015 Вязкость. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/vyazkost/>

Таблица 1 – Анализируемые образцы на этапе скрининга

№ п/п	Состав
1	Пропиленгликоль (INEOS Manufacturing GmbH, Германия) – 20 частей Вода очищенная – 80 частей
2	Полиэтиленоксид– 400 (ООО «М-хим», Россия) – 20 частей Вода очищенная – 80 частей
3	Хитозан (ООО «ОК ЛТД», Россия)– 5 частей Вода очищенная – 95 частей
4	Хитозан – 10 частей Вода очищенная – 90 частей
5	Полисорбат – 80 (NeoFroxx, Германия) – 6 частей Вода очищенная – 94 части
6	Натрия додецилсульфат («Вектон», Россия) – 5 частей Вода очищенная – 95 частей
7	Натрия гиалуронат (HTL SAS, Франция) – 1,0 часть Вода очищенная – 99,0 частей
8	Натрия альгинат (ООО «Архангельские водоросли», Россия) – 2,0 части Вода очищенная – 98,0 частей
9	Изотонический раствор натрия хлорида 0,9% (ООО Гротекс, Россия) – препарат сравнения
10	Омелы белой листьев экстракт густой – 0,1 часть Вода очищенная – до 100,0
11	Раствор перекиси водорода 3% (ООО Йодные технологии и маркетинг, Россия) – препарат сравнения
12	А-Церумен (Laboratoires GILBERT, Франция) – препарат сравнения

Таблица 2 – Состав воспроизведенной серы

№	Ингредиент	Количество, г
1	Сквален	0,448
2	Холестерол	1,463
3	Холестерола пальмитат	0,336
4	Холестерола стеарат	0,336
5	Олеилолеат	0,326
6	Олеилстеарат	0,326
7	Триолеин	0,105
8	Олеиновая кислота	2,097
9	Стеариновая кислота	0,795
10	Холестерола сульфат	0,14
11	Диолеил фосфотидилхолина	0,131
12	Дистероил фосфотидилхолина	0,131
13	Дипальмитоил фосфотидилхолина	0,131
14	Димиристоил фосфотидилхолина	0,131
15	Яичный желток	0,104
16	Фетальная бычья сыворотка	2,800
17	Суспензия эпителиальных клеток	4,200
	Всего	14,000

Примечание: все ингредиенты предоставлены Sigma-Aldrich, Германия.

Таблица 3 – Составы модельных образцов, выбранных на основе скринингового исследования

Компонент	Модельная смесь								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Омелы белой листьев экстракт густой, г	0,05								
Хитозан, г	1,0	0,5	–	–	–	–	–	–	–
Гиалуронат натрия, г	–	–	–	0,2	0,6	0,35	–	–	–
Альгинат натрия, г	–	–	–	–	–	–	1,0	2,0	3,0
Вода, мл					до 50 мл				

Таблица 4 – Протеолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	11,4±0,27*#Δ	25,8±0,01	28,7±0,8	27,7±0,23	16,7±0,65*#Δ	18,7±0,75	11,4±0,6
Состав 2	16,3±0,28	29,1±0,35	26,9±0,95	27,8±0,15	10,2±0,8*#Δ	16,6±0,56	13±0,41
Состав 3	19,3±0,55	26,3±0,34	27,4±0,31	29,9±0,26	11±0,35*#Δ	10,5±0,63	12,6±0,26
Состав 4	20,7±0,37	28,3±0,7	26,5±0,3	26,8±1	26,3±0,65	15,9±0,19	11,8±0,14
Состав 5	19,6±0,77	29,1±0,71	28,5±0,11	27,2±0,73	24,3±0,9	18,7±0,97	18,6±0,17
Состав 6	20,8±0,04	29,3±0,22	25,5±0,10	27,9±0,34	24,3±0,81	19,5±0,77	19,8±0,54
Состав 7	11,4±0,31*#Δ	29,2±0,97	27,5±0,92	29,1±0,13	14,2±0,87*#Δ	14,3±0,6	10,5±0,17
Состав 8	12,8±0,83*#Δ	27,1±0,43	26,8±0,04	25,1±0,94	11,4±0,01*#Δ	11,8±0,31	13,5±0,1
Состав 9	17,6±0,63	26,7±0,31	28,2±0,5	28,5±0,89	19,2±0,01*#Δ	19,1±0,34	17±0,89

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 5 – Липолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	15,8±0,74	34,2±0,92	33±0,43	33,6±0,49	18,5±0,81*#Δ	15,5±0,01	16,7±0,62
Состав 2	15,2±0,81	34,4±0,92	31,9±0,79	32,2±0,31	17±0,29*#Δ	16,5±0,19	19±0,13
Состав 3	17,6±0,64	30,3±0,13	33,6±0,03	32,9±0,26	19±0,12*#Δ	19,8±0,39	15,3±0,03
Состав 4	19,2±0,85	38,3±0,93	39,2±0,8	30,9±0,61	28,2±0,98	19,2±0,88	17,1±0,18
Состав 5	19,4±0,84	39,9±0,93	39,4±0,19	32,9±0,43	26,1±0,68	16,5±0,89	16,9±0,28
Состав 6	15,2±0,66	39,2±0,14	38,7±0,79	32,4±0,41	26,4±0,28	15,9±0,96	18±0,49
Состав 7	16±0,47	34,9±0,75	30,6±0,87	30,5±0,89	18,9±0,58*#Δ	15,3±0,31	18,3±0,26
Состав 8	15,2±0,56	30,8±0,41	31,5±0,39	34,7±0,27	18,7±0,08*#Δ	16,6±0,12	16,7±0,22
Состав 9	15,6±0,02	32,5±0,11	34,2±0,81	30,1±0,92	17,3±0,4*#Δ	16,2±0,41	17,8±0,9

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 6 – Общая церуменолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	27,2±0,62*#Δ	60±0,64	61,7±0,49	61,3±0,3	35,2±0,21*#Δ	34,2±0,78	28,1±0,74
Состав 2	31,5±0,47*#Δ	63,5±0,87	58,8±0,37	60±0,12	27,2±0,7*#Δ	33,1±0,72	32±0,94
Состав 3	36,9±0,74	56,6±0,86	61±0,76	62,8±0,12	30±0,79*#Δ	30,3±0,56	27,9±0,72
Состав 4	39,9±0,92	66,6±0,87	65,7±0,77	57,7±0,59	54,5±0,57	35,1±0,18	28,9±0,51
Состав 5	39±0,06	69±0,32	67,9±0,09	60,1±0,96	50,4±0,9	35,2±0,26	35,5±0,84
Состав 6	36±0,87	68,5±0,57	64,2±0,65	60,3±0,48	50,7±0,05	35,4±0,39	37,8±0,78
Состав 7	27,4±0,93*#Δ	64,1±0,02	58,1±0,55	59,6±0,46	33,1±0,52*#Δ	29,6±0,11	28,8±0,78
Состав 8	28±0,53*#Δ	57,9±0,59	58,3±0,87	59,8±0,02	30,1±0,99*#Δ	28,4±0,91	30,2±0,62
Состав 9	33,2±0,91	59,2±0,5	62,4±0,25	58,6±0,48	36,5±0,6*#Δ	35,3±0,46	34,8±0,94

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 7 – Составы модельных композиций ушных капель с консервантами

Компонент	№ модельного раствора								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Омелы белой листьев экстракт густой	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Гиалуронат натрия	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Бензалкония хлорид	0,0025	0,005	0,0075	–	–	–	–	–	–
Нипагин	–	–	–	0,0125	0,025	0,0625	–	–	–
Нипазол	–	–	–	–	–	–	0,0025	0,005	0,0125
Вода очищенная	до 25 мл								

Таблица 8 – Результаты изучения противомикробной активности модельных смесей ушных капель

Тест-культуры	Размеры зоны задержки роста модельных растворов, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,17±1,99	19,33±1,31	20,83±1,85	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11,83±1,18	14,00±1,13	15,67±1,31	8,17± 3,59	5,33± 4,40	7,83± 4,31	–	–	–

Таблица 9 – Результаты определения физико-химических показателей модельной композиции

Физико-химические показатели	Результат испытания
Степень окраски жидкостей	окраска не превышала интенсивность окраски эталона Y_4
Прозрачность и степень мутности	опалесценция не превышала опалесценцию эталона I
pH	5,86±0,1
Плотность	1,0029±0,00001
Вязкость	4,2676±0,2 мПа·с

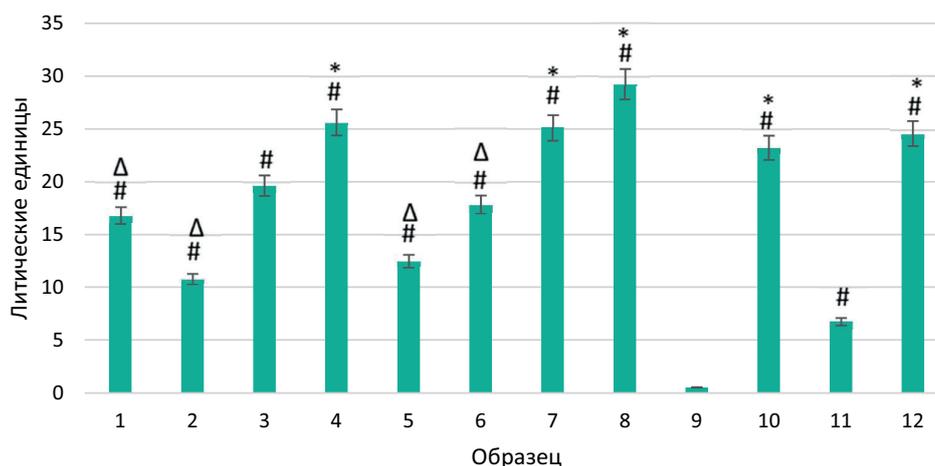


Рисунок 1 – Протеолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

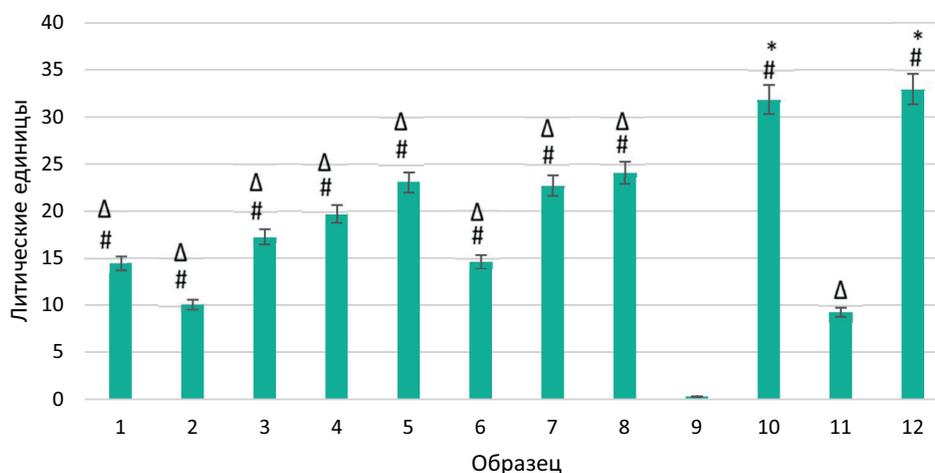


Рисунок 2 – Липолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

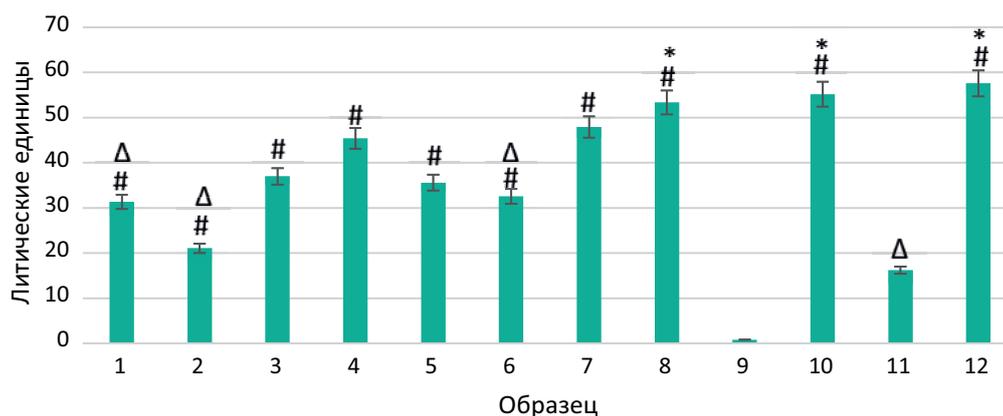


Рисунок 3 – Общая церуменолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Для полученных 9 образцов также оценивали церуменолитическую активность с течением времени. Разные временные промежутки были выбраны с целью подбора оптимального режима введения разрабатываемых ушных капель.

В ходе оценки церуменолитической активности анализируемых образцов было установлено, что наиболее высокой протеолитической активностью обладают образцы № 4–6 со стабильным уровнем активности в течении 20 мин. Образцы № 1–3, 7–9 уступали по величине протеолитической активности образцам № 4–6. Результаты представлены в таблице 4.

Результаты определения липолитической активности представлены в таблице 5. Наивысшая липолитическая активность наблюдалась у образцов 4, 5 и 6, которая превосходила таковую у остальных образцов ($p < 0,05$).

Общая церуменолитическая активность представлена в таблице 6.

Наиболее высокая суммарная церуменолитическая активность наблюдалась у образцов № 4–6.

Сравнительная оценка церуменолитического действия 9 экспериментальных образцов показала, что образцы под номерами 1–3, 7–9 обладали слабой заявленной активностью в интервале 20 мин от начала эксперимента, в то время как образцы 4–6 (омелы белой листьев экстракт густой+ гиалуронат натрия в различных соотношениях) демонстрировали высокий уровень эффективности.

На основе полученных результатов для дальнейшей работы, был выбран состав омелы белой листьев экстракт густой с гиалуронатом натрия.

Результаты микробиологических исследований

Исходя из анализа данных литературы [8] и требований действующей фармакопейной статьи⁶, установили, что при разработке жидких ЛФ

⁶ ОФС.1.4.1.0027 Капли. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/kapli/>

используют широкий ассортимент антимикробных агентов: нипагин, нипазол и наиболее широко – бензалкония хлорид (все субстанции предоставлены Sigma-Aldrich, Германия) [15]. Антимикробный консервант вводят в состав ушных капель для обеспечения его микробиологической стабильности в процессе применения в течение всего срока годности. Нами были приготовлены образцы модельных растворов капель ушных с перечисленными в таблице 7 консервантами, концентрации выбраны исходя из литературных данных [15].

Согласно методике микробиологического исследования, были получены следующие результаты, отраженные в таблице 8.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что все исследуемые объекты не оказывали ингибирующего действия в отношении тест-штамма *Pseudomonas aeruginosa*.

Объекты № 4–9 не оказывали антибактериального действия на тест-штамм *Staphylococcus aureus*.

Объекты 7–9 не оказывали антибактериального эффекта на тест-штамм *Streptococcus pyogenes*.

В отношении тест – культуры *Staphylococcus aureus* высокой активностью обладали исследуемые объекты 1–3, где у объектов 1 и 2 зона задержки роста (ЗЗР) была в среднем 19 мм, а у объекта 3 более 20 мм.

Высокая антибактериальная активность исследуемых объектов 1–3 наблюдалась в отношении тест-штамма *Streptococcus pyogenes*. Из данных таблицы можно сделать вывод о том, что объекты 2 и 3 были более активны, чем объект 1, что свидетельствует о их антибактериальном действии. Объекты 4–6 в ходе эксперимента продемонстрировали очень низкую активность, все эти объекты имели ЗЗР менее 10 мм.

В целом антибактериальная активность исследуемых растворов, исходя из полученных данных, была наиболее выражена в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), которую можно было наблюдать у объектов 1–3, при полном отсутствии ЗЗР у тест-штамма *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты физико-химических испытаний

Для эталонного образца, в соответствии с рекомендациями ГФ РФ XV издания, определяли степень окраски раствора, прозрачность и степень мутности, вязкость, pH среды, плотность [16]. Полученные результаты представлены в таблице 9.

В результате испытаний установили, что предлагаемая композиция имеет желтый оттенок, не превышая интенсивность окраски эталона Y_4 . Прозрачность и степень мутности не превышают мутность эталона I.

Определено значение pH, которое составило $5,86 \pm 0,1$, сдвиг pH в кислую сторону относительно нейтрального значения. В литературе отмечены данные, что pH от 4,0 до 6,0 является оптимальным для ушной пробки [4]. Учитывая, что цель применения капель – растворение ушных пробок, дискомфорта и раздражения при использовании капель возникать не должно, что будет определено в дальнейших исследованиях. С потребительской точки зрения, ушные капли должны обладать достаточной вязкостью, обеспечивающей отсутствие вытекания из полости ушной раковины, поэтому предлагаемый нами состав, с показателем динамической вязкости 4,2676 мПа·с, мы считаем перспективным для дальнейшего изучения [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Слуховой канал представляет собой среду со сложными гомеостатическими механизмами самоочищения и защиты. Фундаментальной основой гомеостаза слухового прохода является миграция клеток отслаивающихся слоев ороговевающего эпителия, который выстилает весь слуховой проход и барабанную перепонку. Данное движение приводит к эффекту «конвейерной ленты», при котором омертвевшая кожа перемещается из костного слухового прохода в хрящевую часть, где она удаляется с помощью железистых выделений и волосков канала, образуя «ушную серу» или «церумен». Ушная сера обладает многочисленными защитными свойствами и необходима для поддержания оптимального функционального состояния наружного уха. Защитные свойства церумена обусловлены его химическими свойствами и составом микробиоты, которая, обычно, представлена сапрофитными, комменсальными и симбиотическими микроорганизмами [17]. Однако избыток ушной серы носит негативный характер.

Накопление ушной серы происходит чаще у пожилых людей и тех, кто пользуется слуховыми аппаратами или наушниками-вкладышами. Например, Radford J.C. показал, что в Великобритании до 44% постояльцев домов престарелых с деменцией имеют проблемы с отхождением ушной серы и церуменолизисом [18].

Mahaajan M. и соавт. также продемонстрировали, что нарушение отхождения ушной серы, приводит к нарушению слуха у детей. Кроме того, помимо

нарушения слуха в ряде случаев отмечается дисбаланс психического состояния человека с социальной дезадаптацией [19]. Вышеперечисленное делает необходимым разработку новых стратегий, в том числе фармакологических, направленных на очищение слухового канала от избытка ушной серы. Наряду с классическим механическим методом очищения слухового прохода от ушной серы, в последнее время выделяют относительно новый и эффективный способ удаления избытка церумена – церуменолизис, в ходе которого применяются церуменолитические средства [20]. Как указывает Anh N.Q. и соавт. имеющиеся на данный момент церуменолитики демонстрируют различный уровень эффективности применения, при этом наибольшей активностью обладают препараты, содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества и соединения, размягчающие ушную серу [21]. К числу последних можно отнести сам холин или различные источники холина [1]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что высокое содержание холина и его эфиров отмечается в водном экстракте листьев омелы белой [10], который можно считать перспективным церуменолитиком.

Проведенное исследование показало, что модельный состав церуменолитического действия, содержащий омелы белой листьев густой экстракт, превосходит по активности композиции на основе поверхностно-активных веществ (пропиленгликоль, полиэтиленоксид, хитозан, полисорбат, натрия додецилсульфат, натрия гиалуронат и натрия альгинат), при этом данный экстракт более выражено проявлял липолитические свойства, а протеолитическое действие оставалось умеренным.

Стоит отметить, что важным аспектом эффективного церуменолизиса является скорость наступления эффекта и его продолжительность, что в свою очередь можно обеспечить подбором оптимального соотношения вспомогательных веществ [22].

Было установлено, что в качестве вспомогательного средства для повышения церуменолитического эффекта состава на основе омелы белой листьев экстракта густого целесообразно использовать натрия гиалуронат, включение которого в состав обеспечивало наступление церуменолитического действия через 0,5–1 мин и его пролонгированность вплоть до 20 мин. При этом, учитывая сопоставимость полученных данных о протеолитическом, липолитическом и общем церуменолитическом действии составов, содержащих натрия гиалуронат в количестве 0,2, 0,35 и 0,6 г, оптимальным содержанием натрия гиалуроната можно считать 0,2 г, что экономически является более выгодным.

Важным компонентом ушных капель, обеспечивающий их микробиологическую стабильность и возможную антибактериальную активность, является консервант. В данном

исследовании в качестве потенциальных консервантов были выбраны бензалкония хлорид, нипазол и нипагин, которые входят в большинство из существующих препаратов церуменолитического действия [23]. При этом, для проведения микробиологического исследования были выбраны штаммы микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекционные поражения среднего уха [24, 25]. На основании полученных данных, наиболее оптимальным консервантом можно считать бензалкония хлорид в количестве 0,0075 г, обеспечивающий высокий уровень антибактериальной активности и микробиологической стабильности.

В итоге проведенное комплексное исследований позволило определить следующий, оптимальный, состав ушных капель церуменолитического действия:

Омелы белой листьев экстракт густой	0,0250 г
Гиалуронат натрия	0,2000 г
Бензалкония хлорид	0,0075 г
Вода очищенная	до 25 мл

Важно отметить, что разработанный состав удовлетворяет требованиям ГФ РФ XV изд. к каплям на основе чего данную композицию можно считать перспективной для дальнейшего, в том числе

клинического, изучения и возможного внедрения в клиническую практику.

Ограничения исследования

В исследовании не представлена технологическая схема производства в условиях крупных фармацевтических предприятий, так как на данном этапе отсутствуют окончательные результаты стабильности и, соответственно, выбора вида упаковки, обеспечивающий сохранность препарата в течение заявленного срока годности (данные исследования находятся в стадии проведения эксперимента). В дальнейшем предполагается также провести оценку местно-раздражающего действия разработанных капель ушных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка капель ушных церуменолитического действия представляет интерес в связи с увеличивающимся спросом. Полученные результаты данного комплексного исследования предполагают актуальность дальнейшего изучения разработанных ушных капель, имеющих в качестве основного действующего компонента омелы белой листьев экстракт густой.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.Е. Позднякова – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи; С.Л. Аджиахметова – проведение эксперимента, подготовка рукописи; Е.О. Сергеева – проведение эксперимента, подготовка рукописи; Д.И. Поздняков – статистический анализ данных, подготовка рукописи; Е.А. Юртаева – проведение эксперимента, подготовка рукописи; И.О. Бородина – статистический анализ данных, подготовка рукописи, Д.В. Компанцев – проведение эксперимента, подготовка рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aaron K., Cooper T.E., Warner L., Burton M.J. Ear drops for the removal of ear wax // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7, No. 7. – Art. ID: CD012171. DOI: 10.1002/14651858.CD012171
2. Никитин К.А. К вопросу о гигиене наружного слухового прохода // *Медицинский Совет.* – 2013. – № 3–2. – С. 33–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-33-38
3. Морозова С.В., Волкова К.Б., Карпова О.Ю. Многоликая серная пробка // *Медицинский Совет.* – 2018. – № 20. – С. 80–83. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-80-83
4. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Серные пробки у детей // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – Т. 14 № 2. – С. 22–25.
5. Богомилский М. Р., Радциг Е.Ю. Возможности церуменолитизиса у детей // *Вопросы практической педиатрии.* – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 92–94.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Шестакова Е.Ю. Сравнительная эффективность препаратов, применяющихся с целью церуменолитизиса // *Вестник оториноларингологии.* – 2014. – № 4. – С. 63–66.
7. Kumar Sinha A., Montgomery J.K., Herer G.R., McPherson D.L. Hearing screening outcomes for persons with intellectual disability: a preliminary report of findings from the 2005 Special Olympics World Winter Games // *Int J Audiol.* – 2008. – Vol. 47, No. 7. – P. 399–403. DOI: 10.1080/14992020801889535
8. Бородина И.О., Позднякова А.Е. Актуальность разработки новых капель ушных церуменолитического действия // *Сборник докладов IX Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.* – Рязань, 2023. – С. 97.
9. Поздняков Д.И., Аджиахметова С.Л., Червоная Н.М., Оганесян С.О. Сравнительное изучение фенольного состава и антиоксидантной активности полупаразита *Viscum album* L. и листьев растений – хозяев *Malus*

- domestica* Borkh., *Pyrus communis* L. // Химия растительного сырья. – 2023. – № 1. – С. 287–296. DOI: 10.14258/jcprm.20230110947
10. Pozdnyakov D.I., Adzhiakhmetova S.L., Popova O.I., Oganessian E.T. Choline accumulation in mistletoe leaves (*Viscum album* L.) and the effect of extracts based on them on the course of the sporadic form of Alzheimer's disease in experimental animals // Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. – 2023. – Vol. 9, No. 1. – P. 1–22.
 11. Аджиахметова С.Л., Поздняков Д.И., Червонная Н.М., Куличенко Е.О., Оганесян Э.Т. Взаимосвязь активности митохондриальных ферментов и антиоксидантной активности вторичных метаболитов полифенольной природы листьев гемипаразита *Viscum album* L. // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 343–353. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-343-353
 12. Кукес И. В., Поздняков Д. И. Сравнительная оценка эффективности применения церуменолитиков // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2022. – № 5–1. – С. 43–48. DOI: 10.56356/23070749_2022_05_43
 13. Баллул Г., Жилиякова Е.Т., Бойко Н.Н., Аль-рубайе Висам Махмуд, Иванова В.Э., Малютина А.Ю., Радюкова В.И., Молдаванова А.Ю. Сравнение бактерицидной деятельности офлоксацина отдельно и в комбинации с бензиловым спиртом в отношении патогенных микроорганизмов и грибов, вызывающих отит среднего уха // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 6–2 (108). – С. 26–30. DOI: 10.23670/IRJ.2021.108.6.037
 14. Зеленский И.В., Утяганова Е.В., Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Микробиологические исследования стоматологических гелей, содержащих бишофит очищенный и «ТИЗОЛЬ»® // Курортная медицина. – 2019. – № 2. – С. 85–90.
 15. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 54–61. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61
 16. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Бочкарева С.С., Воробьев А.М., Щербина Ю.О., Пасивкина М.А., Крехтунова Л.О., Демина Н.Б., Алешкин А.В. Разработка и изучение ушных капель с бактериофагами для лечения инфекционных отитов, осложненных *P. aeruginosa* // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – № 11(2). С. 74–78. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-74-78
 17. Hanson M.B., Adams M. Follow the Wax: The Natural Protection of the Ear Canal and Its Biome // Otolaryngol Clin North Am. – 2023. – Vol. 56, No. 5. – P. 863–867. DOI: 10.1016/j.otc.2023.06.005
 18. Radford J.C. Treatment of impacted ear wax: a case for increased community-based microsuction // BJGP Open. – 2020. – Vol. 4, No. 2. – Art. ID: bjgpopen20X101064. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101064
 19. Maharjan M., Phuyal S., Shrestha M., Bajracharya R. Ear wax and hearing impairment in children in Nepal // WHO South East Asia J Public Health. – 2021. – Vol. 10, No. 1. – P. 29–31. DOI: 10.4103/WHO-SEAJPH.WHO-SEAJPH_278_20
 20. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Cerumenolytics with or without manual extraction for impacted earwax: A network meta-analysis of randomised clinical trials // Clin Otolaryngol. 2021. – Vol. 46, No. 3. – P. 464–473. DOI: 10.1111/coa.13692
 21. Anh N.Q., Numthavaj P., Bhongmakapat T. Comparison of the cerumenolytic activities of new and currently used agents // Ear Nose Throat J. – 2022. – Vol. 101, No. S2. – P. 31S–36S. DOI: 10.1177/0145561320986060
 22. Meyer F., Preuß R., Angelow A., Chenot J.F., Meyer E., Kiel S. Cerumen Impaction Removal in General Practices: A Comparison of Approved Standard Products // J Prim Care Community Health. – 2020. – Art. ID: e2150132720973829. DOI: 10.1177/2150132720973829
 23. Horton G.A., Simpson M.T.W., Beyea M.M., Beyea J.A. Cerumen management: An updated clinical review and evidence-based approach for primary care physicians // J Prim Care Community Health. – 2020. – Vol. 11. p. – Art. ID: 2150132720904181. DOI: 10.1177/2150132720904181
 24. Tsuprun V., Shibata D., Paparella M.M., Cureoglu S. Formations of host fibers and bacteria in human temporal bones with otitis media // Otol Neurotol. – 2021. – Vol. 42, No. 7. – P. e949–e957. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003126
 25. Рябов Н.А., Рыжов М.В., Куркин В.А., Колпакова С.Д., Жестков А.В., Лямин А.В. Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений листьев и почек дуба черешчатого (*Quercus robur* L.) // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 104–113. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-104-113

АВТОРЫ

Позднякова Анастасия Евгеньевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0328-0127. E-mail: techno.nastya2015@yandex.ru

Аджиахметова Симилла Леонтьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6924-8563. E-mail: similla503@mail.ru

Сергеева Елена Олеговна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7496-3967. E-mail: maklea@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической

фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Юртаева Екатерина Алексеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1639-1881. E-mail: tyrkova.katerina@yandex.ru

Бородина Ирина Олеговна – студентка 5-го курса фармацевтического факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-6370-9784. E-mail: irena.nest3rowa@yandex.ru

Компанцев Дмитрий Владиславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5074-808X. E-mail: technpharm@yandex.ru