

УДК: 618.15-002.1:616-08-031.84: 615.454.2: 615.262.1

К.О.Степанова**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НА ОБМІННІ ПРОЦЕСИ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС» НА ФОНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ***Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету,***Степанова К.О.** Вивчення впливу на обмінні процеси нових песаріїв «клімедекс» на фоні експериментального вагініту // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 52-55.

Робота присвячена вивченню впливу нових песаріїв, умовно названих «Клімедекс», на обмінні процеси в піховому секреті в умовах експериментального вагініту. Отримані дані біохімічних досліджень свідчать про те, що застосування песаріїв «Клімедекс», на фоні вагініту, який викликали механічним подразником, нормалізує показники водно-електролітного, білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів у піховому секреті. За рахунок комплексного складу, що забезпечує виражені протизапальні та репаративні властивості, досліджуваний засіб значно переважає за силою фармакологічних ефектів препарати порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Суппозиторій з обліпиховою олією».

Ключові слова: фармакологічне дослідження, песарії, експериментальний вагініт.**Степанова Е.А.** Изучение влияния на обменные процессы новых пессариев «климедекс» в условиях экспериментального вагинита // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 52-55.

Робота посвящена изучению влияния новых пессариев, условно названных «Климедекс», на обменные процессы во влагалищном секрете в условиях экспериментального вагинита. Полученные данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что применение пессариев «Климедекс», на фоне вагинита, который вызывали механическим раздражителем, нормализует показатели водно-электролитного, белкового, липидного и углеводного обменов во влагалищном секрете. За счет комплексного состава, который обеспечивает выраженные противовоспалительные и репаративные свойства, исследуемый препарат значительно превосходит по силе фармакологических эффектов препараты сравнения - вагинальные таблетки «Микожинакс» и «Суппозитории с облепиховым маслом».

Ключевые слова: фармакологическое исследование, пессарии, экспериментальный вагинит**Stepanova K.O.** An investigation of the influence of a new pessaries «klimedeks» on metabolic processes on the model of experimental vaginitis // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 52-55.

Results over of study of the influence of new pessaries for treating vaginitis tentatively called «Klimedeks» have been studied in the article.

The data obtained biochemical studies indicate that the use of new pessaries «Klimedeks» carried out on the model of experimental vaginitis caused by mechanical stimuli normalize water-electrolyte balance and protein, lipid and carbohydrate metabolism in the vaginal secretion. Due to the complex composition, which provides a pronounced anti-inflammatory and reparative properties and has proved their high efficiency and superiority relative to comparison drugs - vaginal tablets «Mycogynax» and «Suppository with sea buckthorn oil».

Key words: pharmacological studies, pessaries, experimental vaginitis.

Вступ. Питання збереження репродуктивного здоров'я населення є однією з основних стратегій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). В умовах несприятливої демографічної ситуації, що склалася в Україні, збереження репродуктивного здоров'я нації також є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я.

Інфекційна патологія вже давно займає перше місце серед інших нозологій у гінекології та є причиною багатьох порушень репродуктивної функції жінок, серед яких найбільш значущими є безпліддя та невиношування вагітності [1]. Етіологічна структура збудників інфекційних процесів в останнє десятиліття істотно змінилася, що пов'язано з постійною еволюцією бактерій. Залучення в патологічні процеси умовно-патогенних мікроорганізмів [2, 3] позбавляє багатьох захворювань нозологічної специфічності та веде до неоднозначної оцінки стану пацієнтів, ускладнюючи інтерпретацію багатьох клінічних ознак, а невочасне або неадекватне лікування призводить до хронізації захворювання та розвитку резистентності до призначеної терапії [4, 5].

Метою даної роботи, яка виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0103U000478), стало вивчення лікувальних властивостей нових песаріїв, умовно названих «Клімедекс» (вміст: основа - ПЕО, загальна кількість діючих речовин 555 мг), що були розроблені на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Т.Г.Ярних [6], на моделі вагініту, що викликаний механічним подразником. Робота)

Матеріали та методи. Експериментальний вагініт, що викликали механічним подразником, відтворювали на білих нелінійних щурах-самках вагою 205-210 г, яких попередньо поділяли на вісім експериментальних груп по 10 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК), неліковані тварини з відтвореним експериментальним вагінітом; 3 група – тварини, яким на

фоні вагініту вводили основу песаріїв, що містила суміш ПЕО-1500 та ПЕО-400 (9:1); 4 група – тварини, яким на фоні експериментального вагініту вводили нові песарії «Клімедекс»; 5 група – тварини, яким на фоні експериментального вагініту вводили препарат порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс»; 6 група – тварини, яким на фоні експериментального вагініту вводили препарат порівняння «Супозиторії з обліпиховою олією».

Для відтворення модельної патології тварин попередньо наркотизували барбамілом (з розрахунку 1 мл на 100 г тварини). Скарифікування проводили протягом 5 діб. Для цього в піхву на глибину 3-5 мм вводили напівжорсткий скарифікатор слизових оболонок, який являє собою пластмасовий стрижень діаметром 2 мм та довжиною щіточки 1 см з синтетичними напівжорсткими щетинками довжиною 2 мм, що розташовані з кроком 1 мм, та прокручували 5 разів [7].

На шосту добу експерименту, після закінчення скарифікування, починали лікування, що тривало протягом семи діб.

На 13-у добу тварин виводили з досліду. Оскільки більш повно зміни, що відбуваються в піхві, відображають біохімічні показники піхвового секрету, в ній визначали наступні показники фізико-хімічні (рН); водноелектролітного обміну (іони натрію та хлору); білкового обміну (загальний білок, сечовину); вуглеводного обміну (концентрацію глюкози та молочної кислоти); ліпідного обміну (концентрацію холестерину, ТБК-активних продуктів). Біохімічні дослідження проводили за допомогою тест-наборів фірми «Реагент»

Таблиця 1. Вплив досліджуваних засобів на фізико-хімічні показники та показники водноелектролітного обміну на фоні вагініту, n=10

Умови досліджу	Досліджувані показники		
	рН	Натрій, мкмоль/л	Хлориди, ммоль/л
ІК	6,10±0,23	98,17±0,95	148,33±0,42
ПК	7,90±0,23*	139,50±1,10*	177,02±0,46*
ПК + основа	7,90±0,23*/#	138,82±1,25*/@/&/#	175,86±0,53*/**/(@/&/#
ПК + песарії «Клімедекс»	6,70±0,35**/(@	107,97±0,75*/**/(@/&	153,94±0,48*/**/(@/&
ПК + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	7,20±0,30	112,97±0,68*/**/(@	159,44±0,45*/**/(@/#
ПК + «Супозиторії з обліпиховою олією»	7,70±0,35*/#	125,98±0,57*/**/(&	171,21±0,45*/**/(&/#

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірне відносно групи інтактного контролю, p≤0,05; 2.** – відхилення показника достовірне відносно групи позитивного контролю, p≤0,05; 3.# – відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс», p≤0,05; 4.& – відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс», p≤0,05; 5.@ – відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією», p≤0,05; 6. n – кількість тварин в групі.

Така зміна рН піхвового секрету може бути пояснена зменшенням кількості лактобактерій та порушенням процесів ацидо- та амоніогенезу в епітелії піхви в бік останнього, а також зниженням рівня молочної кислоти у 1,53 рази (p = 1*10⁻⁷ < 0,05) відносно показників групи ІК. Також зміни в піхвовому середовищі можуть бути пов'язані з порушенням регуляторної функції епітелію, що викликані процесами

Україна (сечовина, глюкоза), «СпайнЛаб» Україна (холестерин), «Філісіт-Діагностика» Україна (глюкоза, білок), «PLIVA-Lachema» Чехія (хлориди) та «Ольвекс Діагностикум» Росія (молочна кислота). Вміст іонів натрію визначали за допомогою полум'яної фотометрії на аналізаторі ПАЖ-3.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методами описової статистики та порівнянням вибірок (з використанням параметричних та непараметричних критеріїв). Статистично значущими вважали дані при p ≤ 0,05. Обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакету StatSoft.

Результати та їх обговорення. З даних літературних джерел відомо, що рН піхвового секрету є одним з важливих показників стану екосистеми піхви, а його відхилення від норми є однією з пускових ланок у розвитку НІЗВ та створює несприятливі умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори, стимулюючи розмноження поліморфного мікробного складу [1]. Отримані експериментальні дані свідчать, що п'ятиденне скарифікування піхви у тварин призвело не тільки до змін в якісному співвідношенні умовно-патогенних мікроорганізмів, а й, як наслідок, до виразних метаболічних змін у піхвовому середовищі, що відобразилось у зміні біохімічних показників піхвового секрету.

У групі тварин ІК рН піхвового секрету щурів мало лужну реакцію та становило 6,1 (табл. 1). Розвиток патологічного процесу призводив до достовірного зміщення значень рН в лужну сторону в групі ПК до значення 7,9 (p = 1*10⁻³ < 0,05).

фізико-хімічні показники та показники водно-

цитолізу та дезінтеграції клітин.

Про порушення функціональної активності піхвового епітелію також свідчило підвищення концентрації іонів натрію, що в групі ПК у 1,42 рази перевершувало показники ІК (p = 1*10⁻⁷ < 0,05). З даних літературних джерел відомо, що підвищення концентрації іонів натрію може бути одночасно й проявом компенсаторного механізму, оскільки при неспе-

цифічних інфекційних вагінітах спостерігається зниження концентрації таких осмотично активних речовин, як глюкоза та сечовина, рівень яких у групі ПК достовірно знижувався у 2,7 ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$) та 1,65 раз ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$) відносно даних групи ІК.

Наступним важливим показником, що характеризував розвиток НІЗП, стало підвищення

вмісту загального білка у 1,83 рази ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$) в групі експериментального вагініту відносно показників групи ІК (табл. 2), що може бути обумовлене змінами функціонування та активності таких ферментів, що руйнують глікоген та призводять до деградації клітин піхвового епітелію з підвищенням рівню рН.

Таблиця 2. Вплив досліджуваних засобів на показники білкового обміну на фоні вагініту, n=10

Умови досліджу	Досліджувані показники	
	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л
ІК	4,54±0,18	17,75±0,12
ПК	8,29±0,22*	10,89±0,14*
ПК + основа	8,15±0,21*/@/&/#	11,54±0,16**/**/@/&/#
ПК + пєсарії «Клімедекс»	5,45±0,17**/**/@/&	16,36±0,05**/**/@/&
ПК + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	5,90±0,17**/**/@/#	15,76±0,11**/**/@/#
ПК + «Супозиторії з обліпиховою олією»	7,18±0,17**/**/@/#	13,67±0,12**/**/@/#

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірно відносно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; 2.** – відхилення показника достовірно відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; 3.# – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + пєсарії «Клімедекс», $p \leq 0,05$; 4.& – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + вагінальні таблетки «Мікожинакс», $p \leq 0,05$; 5.@ – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + «Супозиторії з обліпиховою олією», $p \leq 0,05$; 6. n – кількість тварин в групі.

Зменшення концентрації глюкози у піхвовому секреті також може бути пов'язане з її утилізацією зростаючою патогенною флорою (табл. 3). Виснаження пулу вільної глюкози та запасів глікогену в епітеліальних клітинах, що на фоні розвитку патологічного процесу повністю не поповнюється, також призводить до порушень у метаболічній основі для підтрим-

ки нормальної ацидофільної мікрофлори.

Зміни в функціонуванні системи ПОЛ-АОС у групі нєлікованих тварин з експериментальним вагінітом, а саме підвищення рівня G-SH у 2,65 ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$) та зниження ТБК-АП у 2,61 рази ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$), вказувало не тільки на запальну реакцію на фоні вагініту, а й на прискорену проліферацію клітин епітелію піхви (табл. 4).

Таблиця 3. Вплив досліджуваних засобів на показники вуглеводного обміну на фоні вагініту, n=10

Умови досліджу	Досліджувані показники	
	Глюкоза, ммоль/л	Молочна кислота, ммоль/л
ІК	2,00±0,02	0,331±0,006
ПК	0,74±0,02*	0,211±0,006*
ПК + основа	0,80±0,03*/@/#	0,216±0,006*/@/#
ПК + пєсарії «Клімедекс»	1,77±0,03**/**/@/&	0,283±0,006**/**/@
ПК + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	1,55±0,03**	0,281±0,006**/**/@
ПК + «Супозиторії з обліпиховою олією»	1,12±0,03*/#	0,251±0,006*/@/#

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірно відносно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; 2.** – відхилення показника достовірно відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; 3.# – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + пєсарії «Клімедекс», $p \leq 0,05$; 4.& – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + вагінальні таблетки «Мікожинакс», $p \leq 0,05$; 5.@ – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + «Супозиторії з обліпиховою олією», $p \leq 0,05$; 6. n – кількість тварин в групі.

Таблиця 4. Вплив досліджуваних засобів на показники ліпідного обміну на фоні вагініту, n=10

Умови досліджу	Досліджувані показники		
	Сироватка крові Холестерин, моль/л	Гомогенат тканин піхв	
		G-SH, ум. од.	ТБК-АП, мкмоль/г
ІК	6,96±0,07	3,55±0,03	20,51±0,75
ПК	4,88±0,05*	2,47±0,03*	53,59±1,21*
ПК + основа	5,02±0,05**/**/@/&/#	2,41±0,05*/@/&/#	51,79±0,89*/@/#
ПК + пєсарії «Клімедекс»	6,78±0,06**/**/@/&	3,24±0,03**/**/@	24,74±0,76**/**/@/&
ПК + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	6,26±0,06**/**/@/#	3,03±0,04**/**/@/#	30,13±0,89**/**/@/#
ПК + «Супозиторії з обліпиховою олією»	5,42±0,05**/**/@/#	2,79±0,03**/**/@/#	40,90±0,92*/@/#

Примітки: 1.* – відхилення показника достовірно відносно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; 2.** – відхилення показника достовірно відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; 3.# – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + пєсарії «Клімедекс», $p \leq 0,05$; 4.& – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + вагінальні таблетки «Мікожинакс», $p \leq 0,05$; 5.@ – відхилення показника достовірно відносно групи експериментального вагініту + «Супозиторії з обліпиховою олією», $p \leq 0,05$; 6. n – кількість тварин в групі.

У групі тварин, де лікування проводили досліджуваними песаріями «Клімедекс», була відмічена тенденція до нормалізації стану за усіма показниками. Значення рН піхвового середовища зміщувалось у кислу сторону та наприкінці експерименту становило 6,7 ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$). Зменшення площі ураження та кількості УПМ стимулювало зростання колоній лактобактерій, що відобразилося на біохімічному рівні у нормалізації рівня глюкози до значень 1,77 ммоль/л ($p = 4 \cdot 10^{-5} < 0,05$) та молочної кислоти 0,283 ммоль/л ($p = 1 \cdot 10^{-3} < 0,05$), а також зменшенні на 76,28% кількості іонів натрію у піхвовому секреті ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$). Статистично доказово реєстрували відновлення показників вмісту холестерину на 91,34% ($p = 1 \cdot 10^{-6} < 0,05$) та сечовини на 79,73% ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$), що вказувало на нормалізацію функціонування піхвового епітелію. Зниження виразності некротичних та дистрофічних змін на фоні застосування песаріїв «Клімедекс» пояснювалось також суттєвим пригніченням переокисних деструктивних процесів. На фоні застосування досліджуваного засобу відбувалось достовірне зменшення вмісту ТБК-реактивів на 87,21% ($p = 9 \cdot 10^{-5} < 0,05$) та зростання рівня GSH на 71,30% ($p = 0,004 < 0,05$) відносно групи ПК.

У групі, де лікування тварин проводили референс-препаратом – вагінальними таблетками «Мікожинакс», також спостерігалась тенденція до нормалізації біохімічних показників, однак зафіксовані дані поступались показникам групи, де лікування проводили песаріями «Клімедекс». Зменшення рівня рН у цій групі сягало показника 7,2 та статистично не відрізнялась від показника групи ПК ($p = 1,00 > 0,05$). Достовірна позитивна тенденція проявлялась в підвищенні на 64,29% ($p = 0,006 < 0,05$) рівня глюкози, на 58,33% ($p = 0,003 < 0,05$) рівня молочної кислоти, на

63,73% ($p = 0,017 < 0,05$) загального білка відносно групи ПК.

Введення «Супозиторіїв з обліпиховою олією» також зменшувало силу патологічного процесу на фоні вагініту, проте жоден з досліджуваних показників статистично не відрізнявся від даних, які реєстрували в групі ПК ($p = 1,00 > 0,05$).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що на фоні експериментального вагініту за рахунок вираженої антимікробної, протизапальної та репаративної активності песарії «Клімедекс» проявляють виразну лікувальну дію, достовірно перевершуючи препарати порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією».

Висновки: Встановлена виразна лікувальна дія песаріїв «Клімедекс» на моделі вагініту, який викликали механічним подразником, що підтверджувалась результатами проведених біохімічних досліджень. Доведено, що песарії «Клімедекс» за лікувальним ефектом перевершують препарати порівняння, а саме, вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією», нормалізуючи показники водно-електролітного, білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів у піхвовому секреті. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення песаріїв «Клімедекс» як перспективного комбінованого лікарського засобу для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати експериментально обґрунтовують перспективність і доцільність подальшого доклінічного та клінічного вивчення нових песаріїв «Клімедекс» в якості ефективного засобу місцевого застосування для лікування вагінітів у схемах комплексної лікарської терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Анкирская А.С. Инфекции влагалища: лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища [Электронный ресурс] / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – Режим доступа до журн. : http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_03/206.shtml
2. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии / А.С. Анкирская // Гинекология. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 80 – 82.
3. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies / M.E. Falagas, G.I. Betsi, T. Tokas, S. Athanasiou // Drugs. – 2006. – Vol. 66, № 9. – P. 253–261.
4. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans [et al.] // BJOG. – 2002. – Vol. 109, № 1. – P. 34–43.
5. Уварова Е.В. Влагалище как микроэкологическая система в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова // Гинекология. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 189–195.
6. Патент 61038 України на корисну модель, МПК А 61 К 9/02, А 61 К 31/00, А 61 К 36/72, А 61 Р 15/02. Засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань / Степанова К. О., Должикова О. В., Малоштан Л. М., [и др.]; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № у 2010 13780; заявл. 19.11.2010 ; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.
7. Методы экспериментального изучения биологически активных веществ на моделях вульвовагинита : метод. рек. / С.М. Дровозов, А.Г. Цыпкун, В.В. Решетняк и др. – К., 2003. – 19 с.