

К. О. Степанова

Вивчення лікувальних властивостей нових песаріїв «Клімедекс» за умов експериментального вагініту

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: фармакологічне дослідження, песарії, експериментальний вагініт, протизапальна та репаративна активність

Проблема запальних захворювань жіночих статевих органів (ЗЗЖСО) й досі залишається однією з найважливіших в акушерстві та гінекології. Основою розвитку та формування ЗЗЖСО є взаємопов'язані процеси, що розпочинаються з гострого запалення, а закінчуються деструктивними змінами [1–2].

Неефективність традиційних схем, відсутність єдиних підходів та рекомендацій щодо лікування ЗЗЖСО залишає відкритим питання вибору оптимальних схем лікування [3–4]. Саме тому пошук та розробка нових лікарських засобів комплексної дії, що здатні одночасно впливати на всі ланки етіопатогенезу даних захворювань, проявляти антимікробну, протизапальну та репаративну активність, залишаються актуальними.

Сьогодні комбіновані препарати для місцевого застосування вже широко використовують у країнах Європи, Азії та Південної Америки [5]. Все це зумовило актуальність розробки нових песаріїв, під умовною назвою «Клімедекс».

Одними з найпоширеніших екзогенних факторів, що призводять до змін піхвової мікрофлори та сприяють розвитку неспецифічних вагінітів, є порушення особистої гігієни статевих органів, часті піхвові душі й спринцювання з використанням антисептичних засобів та неконтрольоване використання сперміцидів. *Мета дослідження* – вивчення протизапальних та репаративних властивостей нових песаріїв, умовно названих «Клімедекс» (уміст: основа – ПЕО, загальна кількість дію-

чих 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 хімічним агентом.

Матеріали та методи. Модельну патологію відтворювали шляхом введення у піхву дослідних тварин тампона з 10 % розчином азотнокислого срібла та його експозицією протягом 5 хв [7], 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».

Висновок про виразність розвитку патологічних процесів проводили на основі вивчення динаміки маси тіла, яку оцінювали на 1 (до моделювання патології) та на 9 добу експерименту, та аналізу стану зовнішніх статевих органів. Після завершення експерименту у тварин визначали загальну площу ураження піхви, її відносну масу та інтегровані показники наступних ознак: набряку, гіперемії, крововиливів.

Для оцінки тяжкості перебігу патологічного процесу також вивчали гематологічні показники периферичної крові [8].

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

Результати та їх обговорення. Як показали результати досліджень, введення в піхву 10 % розчину азотнокислого срібла призводить до розвитку виразних ерозивних ушкоджень слизової оболонки піхви (СОП) тварин, що підтверджувались зміною трофічних процесів та гематологічних показників периферичної крові.

Згідно з отриманими даними, у групі ПК на 9 добу маса дослідних тварин на 7,69 % була нижчою, ніж у групі тварин ІК ($p < 0,05$).

Динаміка маси тварин у групах, де лікування проводили песаріями «Клімедекс», відповідала показникам групи ІК ($p > 0,05$). У групах препаратів порівняння також спостерігали тенденцію до відновлення трофічних процесів, зокрема, збільшувалася маса тіла тварин відносно групи ПК (табл. 1).

Аналіз стану статевих органів вказував на наявність виразної запальної реакції в групі ПК, що супроводжува-

лася набряком та гіперемією СОП та зовнішніх статевих органів.

Повну відсутність набряку та запалення вже на 3 добу реєстрували у групі тварин, яким вводили песарії «Клімедекс». У тварин, які отримували «Супозиторії з обліпиховою олією», набряк та запалення повністю зникали на 4 добу. Частково зникнення ознак запалення на 4 добу також спостерігали й у групі препарату порівняння – вагінальних таблеток «Мікожинакс», гіперемію в цій групі реєстрували до 5 доби введення препарату.

Зміни масових коефіцієнтів піхви тварин наведено в таблиці 2.

Збільшення відносної маси піхви тварин у 2,31 разу в групі ПК відносно групи ІК ($p = 1 \cdot 10^{-7} < 0,05$) також свідчило про виразну запальну реакцію, яка супроводжувала перебіг модельної патології в щурів.

Дані макроскопічного дослідження піхви підтверджували розвиток модельної патології в щурів на фоні введення азотнокислого срібла, що проявлялося утворенням чисельних ерозивних ушкоджень СОП (табл. 3).

Загальна площа ураження піхви в групі ПК становила 65,35 % ($p = 1,00 > 0,05$). Інтегральні показники геморагії, набряку та гіперемії в цій групі мали максимальне значення. У

Таблиця 1

Динаміка маси тіла щурів на фоні вагініту та застосування песаріїв «Клімедекс», n = 10

Умови досліджу	Вихідні дані, г ($x \pm \Delta$)	9-доба, г ($x \pm \Delta$)
Інтактний контроль	202,50 \pm 1,89	208,00 \pm 1,85
Позитивний контроль (експериментальний вагініт)	201,00 \pm 2,26	192,00 \pm 2,50*
Експериментальний вагініт + основа	203,00 \pm 1,85	193,50 \pm 1,73*/@/&/#
Експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс»	202,00 \pm 1,85	206,00 \pm 1,51**
Експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	201,00 \pm 2,26	202,00 \pm 1,85*/**
Експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією»	200,50 \pm 2,03	203,50 \pm 1,73*/**

Примітка. Тут і в табл. 2–5: *відхилення показника достовірне відносно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$; **відхилення показника достовірне відносно групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$; #відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс», $p \leq 0,05$; & відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс», $p \leq 0,05$; @ відхилення показника достовірне відносно групи експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією», $p \leq 0,05$;
n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Масовий коефіцієнт піхви щурів на фоні вагініту та застосування песаріїв «Клімедекс», n = 10

Умови досліджу	Масовий коефіцієнт піхви, (x ± Δ)
Інтактний контроль	0,153 ± 0,003
Позитивний контроль (експериментальний вагініт)	0,353 ± 0,005*
Експериментальний вагініт + основа	0,346 ± 0,003*/@/&/#
Експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс»	0,195 ± 0,003**/*@/&
Експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	0,275 ± 0,002**/*@/&/#
Експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією»	0,245 ± 0,002**/*@/&/#

Таблиця 3

Показники стану слизової оболонки піхви щурів на фоні вагініту та застосування песаріїв «Клімедекс», n = 10

Умови досліджу	Загальна площа ураженої піхви, %, (x ± Δ)	Інтегральні показники стану піхви, бали			
		Набряк	Гіперемія	Інтенсивність крововиливів	Сумарний показник
Інтактний контроль	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Позитивний контроль (експериментальний вагініт)	65,35 ± 1,35*	3,00	3,00	3,00	9,00*
Експериментальний вагініт + основа	64,40 ± 0,98*/@/&/#	3,00	3,00	3,00	9,00**/*@/&/#
Експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс»	0,47 ± 0,48**/*@/&	0,50	0,00	0,00	0,50**/*@/&
Експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	18,82 ± 0,92**/*@/&/#	2,00	2,00	1,00	5,00**/*@/&/#
Експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією»	7,85 ± 0,73**/*@/&/#	1,50	1,00	0,00	2,50**/*@/&/#

групі тварин, яким вводили песарії «Клімедекс», спостерігали поодинокі, незначні ураження піхви чи повну їхню відсутність. Застосування вагінальних таблеток «Мікожинакс» та «Супозиторіїв з обліпиховою олією» на фоні патологічного процесу призводило до статистично достовірного зменшення ерозивного ушкодження СОП у 3,47 разу ($p < 0,05$) та 8,32 разу ($p < 0,05$) відповідно до показників групи ПК. Інтегральні показники стану СОП тварин за всіма досліджуваними показниками в групах, де лікування проводили песаріями «Клімедекс», свідчили про повну

відсутність гіперемії, крововиливів та набряку тканин. Препарати порівняння дещо поступались досліджуваним песаріям, проте також позитивно впливали на дані показники. Однак статистично достовірну різницю відносно групи ПК реєстрували лише при застосуванні «Супозиторіїв з обліпиховою олією» ($p < 0,05$).

Зміни гематологічних показників надані в таблицях 4–5.

У тварин ПК на фоні впливу азотно-кислого срібла були визначені характерні ознаки системного запалення. Так, у крові реєстрували лейкоцитоз, що харак-

Таблиця 4

Гематологічні показники в щурів на фоні вагітності та застосування песаріїв «Клімедекс», n = 10

Умови досліджу	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, $10^9/л$
Інтактний контроль	4,41 ± 0,03	134,90 ± 1,85	2,70 ± 0,35	11,08 ± 0,15
Позитивний контроль (експериментальний вагініт)	3,29 ± 0,03*	113,89 ± 1,63*	6,50 ± 0,38*	16,55 ± 0,14*
Експериментальний вагініт + основа	3,30 ± 0,03*/@/#	114,94 ± 2,00*/@/#	6,30 ± 0,35*/#	16,28 ± 0,13*/@/#
Експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс»	4,21 ± 0,02**/*/#	130,81 ± 1,59**/*/#	3,50 ± 0,38**	13,00 ± 0,15**
Експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	3,76 ± 0,02**/*/#	121,23 ± 1,05**/*/#	4,90 ± 0,23*	14,50 ± 0,14*
Експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією»	3,99 ± 0,03**/*/#	126,37 ± 0,99**/*/#	4,30 ± 0,48*	13,78 ± 0,13**

Таблиця 5

Лейкоцитарна формула крові щурів на фоні вагітності та застосування песаріїв «Клімедекс», n=10

Умови досліджу	Нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %
Інтактний контроль	25,70 ± 0,48	1,60 ± 0,37	69,90 ± 0,53	2,80 ± 0,30
Позитивний контроль (експериментальний вагініт)	36,30 ± 0,35*	4,10 ± 0,41*	55,30 ± 0,68*	4,30 ± 0,35*
Експериментальний вагініт + основа	36,40 ± 0,37*/@/#	3,90 ± 0,23*/@/#	55,30 ± 0,59*/@/#	4,40 ± 0,37*
Експериментальний вагініт + песарії «Клімедекс»	27,30 ± 0,48**	1,80 ± 0,30**	67,70 ± 0,48**	3,20 ± 0,30**
Експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»	32,70 ± 0,35*	2,00 ± 0,34*	61,70 ± 0,48*	3,60 ± 0,37*
Експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією»	30,00 ± 0,48	2,50 ± 0,38**	64,10 ± 0,79**	3,40 ± 0,37

теризувався достовірним збільшенням кількості лейкоцитів у 1,49 разу ($p < 0,05$) відносно даних, зафіксованих у групі ІК. У лейкоформулі – еозинофілія, нейтрофіліоз та лімфопенія (кількість нейтрофілів підвищена в 1,42 разу ($p < 0,05$), кількість еозинофілів – у 2,56 разу ($p < 0,05$), рівень лімфоцитів зменшений у 1,26 разу ($p < 0,05$)).

Поряд з лейкоцитозом та відповідними змінами у лейкоцитарній форму-

лі достовірною ознакою наявності вираженого запального процесу також було підвищення ШОЕ у 2,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою ІК. У групі тварин ПК відмічено достовірне зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну в 1,34 ($p < 0,05$) та 1,18 разу ($p < 0,05$) відповідно до показників групи ІК.

У групі тварин, яким протягом семи діб вводили песарії «Клімедекс», дані за всіма гематологічними показниками не

відрізнялись від групи ІК ($p > 0,05$), що вказувало на їх значний лікувальний ефект за експериментального вагініту.

Про пригнічення запального процесу в групах, де лікування проводили препаратами порівняння – вагінальними таблетками «Мікожинакс» та «Супозиторіями з обліпиховою олією», також свідчили дані гематологічних показників. В обох групах реєстрували зменшення кількості лейкоцитів на 37,47 % ($p > 0,05$) та 50,63 % ($p < 0,05$) відповідно та ШОЕ – на 42,10 % ($p > 0,05$) та 57,89 % ($p > 0,05$) відносно показників групи ІК, проте ці показники не були статистично достовірними та значно поступалися даним групи, де лікування проводили песаріями «Клімедекс».

Отже, результати вивчення лікувальної ефективності песаріїв «Клімедекс» на моделі експериментального вагініту вказують на наявність виражених протизапальних та репаративних власти-

востей досліджуваного препарату. За всіма показниками песарії «Клімедекс» перевершували препарати порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією».

Висновки

Встановлено виразну лікувальну дію песаріїв «Клімедекс» на моделі вагініту, який викликали хімічним подразником, що підтверджувалося результатами проведених макроскопічних та гематологічних досліджень. Доведено, що песарії «Клімедекс» за лікувальним ефектом перевершують препарати порівняння: вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією». Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення песаріїв «Клімедекс» як перспективного комбінованого лікарського засобу для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

1. Кира Е. Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье / Е. Ф. Кира // Журнал акуш. и женск. болезней. – 2000. – № 1. – С. 50–58.
2. Кисина В. И. Бактериальный вагиноз: современное состояние проблемы / В. И. Кисина, Н. А. Полищук, Е. Ю. Канищева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 16–22.
3. Кисина В. И. Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций / В. И. Кисина, В. П. Ковалык, Г. Л. Колиева // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 3–6.
4. Анкирская А. С. Инфекции влагалища: лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища [Електронний 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
5. Кира Е. Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов / Кира Е. Ф. // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 26–69.
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., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Ярних Т. Г.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u 2010 13780; заявл. 19.11.2010; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.
7. Патент 62115 України на корисну модель, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 33/38. Спосіб моделювання асептичного запалення слизової оболонки піхви / Степанова К. О., Должикова О. В., Малоштан Л. М., Малоштан А. В.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u 2011 01356; заявл. 07.02.2011; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

К. О. Степанова

Изучение лечебных свойств новых пессариев «Климедекс» в условиях экспериментального вагинита

Работа посвящена изучению лечебных свойств новых пессариев, условно названных «Климедекс», на модели вагинита. Применение пессариев, условно названных «Климедекс», на фоне вагинита, вызванного химическим раздражителем, подтвердило наличие выраженных противовоспалительных и репаративных свойств и доказало их высокую эффективность и преимущество относительно препаратов сравнения – вагинальных таблеток «Микожинакс» и «Суппозиторий с облепиховым маслом». Полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии новых песса-

риев «Климедекс» на течение экспериментального вагинита, который проявлялся в нормализации трофических процессов, устранении внешних признаков воспаления, уменьшении отека и площади поражения влагалища животных.

Ключевые слова: фармакологическое исследование, пессарии, экспериментальный вагинит, противовоспалительная и репаративная активность

К. О. Stepanova

Study of the medicinal properties pessaries «Klimeseks» on the model of experimental vaginitis

The pharmacological properties of new pessaries for treating vaginitis conventionally identified as «Klimeseks» have been studied in the article. The study of «Klimeseks» carried out on the model of experimental vaginitis caused by chemical stimuli has confirmed the presence of expressed anti-inflammatory and reparative properties. Comparative studies have confirmed its high efficiency and superiority in comparison to vaginal tablets «Mycogynax» and «Suppository with sea buckthorn oil». The data obtained demonstrated significant positive effects of new pessaries «Klimeseks» on experimental vaginitis, which was manifested in normalization of the trophic processes, eliminating external signs of inflammation, reducing swelling and vaginal area affected in animals. Swelling and inflammation in the group of the animals which were treated by pessaries «Klimeseks» were observed on the third day. The macroscopic studies in this group have also confirmed its positive impact. Treated animals had only a few, minor lesions of the vagina or even demonstrated its complete absence. Integrated indicators of the vaginal mucosa of animals in all defined indices in the group with «Klimeseks» showed a complete absence of hyperemia, hemorrhage and edema of tissues. The results of the study of hematological parameters confirmed that the group of animals which have been treated with «Klimeseks» were without differences in comparison to the intact control group ($p > 0,05$), indicating a significant therapeutic effect. In conclusion, the results indicate the prospects of further study pessaries «Klimeseks» for inclusion in the scheme of local therapy as an effective tool for the treatment of vaginitis of various etiology.

Key words: pharmacological studies, pessaries, experimental vaginitis, anti-inflammatory and reparative activity

Надійшла: 16.12.2013 р.

Контактна особа: Степанова Катерина Олександрівна, кандидат фарм. наук, асистент, кафедра клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, буд. 3, вул. Челюскінців, м. Харків, 61001.
Тел./факс: + 38 057 7041554. Електронна пошта: StKatrin_NFaY@mail.ru