

ВЛИЯНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ ВАГИНАЛЬНЫХ «МЕЛАНИЗОЛ» НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГИНИТА У КРЫС

[Е. В. Должикова, Л. Н. Малоштан](#)

Национальный фармацевтический университет (г. Харьков, Украина)

Проведены экспериментальные исследования новых суппозиторий вагинальных «Меланизол» в условиях экспериментального вагинита, вызванного азотнокислым серебром. Установлено, что на фоне экспериментальной патологии суппозитории вагинальные «Меланизол» проявляли противовоспалительный и репаративный эффекты и имели значительное преимущество в сравнении с суппозиториями «Гравагин», а также не уступали по эффекту «Суппозиториям с облепиховым маслом», что подтверждается показателями состояния слизистой оболочки влагалища, симптоматическими и гематологическими показателями.

Ключевые слова: метронидазол, масло чайного дерева, суппозитории вагинальные, экспериментальный вагинит.

Должикова Елена Викторовна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, рабочий телефон: +38 (057) 706-30-73, e-mail: dolzhikova-elena@mail.ru

Малоштан Людмила Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и анатомии человека Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, рабочий телефон: +38 (057) 706-30-73, e-mail: lnm004@gmail.com

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов занимают особое место в структуре общей заболеваемости, поскольку могут оказывать непосредственное влияние на репродуктивную функцию. Неспецифический вульвовагинит (НВ) является одним из наиболее часто встречающихся и рецидивирующих заболеваний влагалища у женщин любого возраста [8, 10]. Согласно современным данным, НВ страдает почти каждая пятая-шестая пациентки гинекологической практики. После бактериального вагиноза, вульвовагинального микоза и трихомоноза НВ стабильно занимает 4-е место в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего

отдела женских половых органов [1]. В последние годы все больше внимания уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с их лечением. Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезных патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях и органах, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма [3].

Локальный путь введения лекарственных средств позволяет снизить фармакологическую нагрузку на организм женщины, его преимуществами являются простота и удобство применения, отсутствие абсолютных противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости компонентов препарата), а также возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией.

Целью исследования стало определение фармакологической (противовоспалительной и репаративной) активности новых вагинальных суппозиторий «Меланизол» на модели экспериментального вагинита, вызванного химическим агентом. С целью выявления противовоспалительных и репаративных свойств суппозиторий вагинальных «Меланизол» была использованная модель «химического» вагинита, которую воспроизводили с помощью азотнокислого серебра.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на крысах-самках весом 180–200 г. Уход за ними (включая эвтаназию) в ходе эксперимента осуществляли согласно имеющимся документам, которые регламентируют организацию работы с использованием экспериментальных животных. Были соблюдены принципы «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) [9], принятых I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2000), которая согласуется с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. После завершения эксперимента крыс выводили из опыта в соответствии с этическими принципами экспериментов на животных.

Объектом исследования были суппозитории вагинальные «Меланизол» на основе метронидазола и масла чайного дерева, разработанные сотрудниками кафедры технологии лекарств НФаУ Ю. В. Левачковой под руководством профессора Т. Г. Ярных.

В качестве препаратов сравнения были выбраны суппозитории «Гравагин» («Сперко Украина», Украина) и «Суппозитории с облепиховым маслом» («Монфарм», Украина), также проводилось сравнение с плацебо (основа суппозиторий — смесь ПЭО 1500:400) с целью исключения возможного дополнительного ее влияния.

Животные были предварительно разделены на 6 экспериментальных групп по 10 животных в каждой: 1-я группа — интактный контроль; 2-я — контрольная патология (позитивный контроль), 3-я группа — животные, которым вводили исследуемые суппозитории вагинальные «Меланизол» в дозе 21 мг/кг, 4-я группа — животные, которым вводили препарат сравнения суппозитории «Гравагин» («Сперко Украина», Украина) в дозе 30 мг/кг, 5-я группа — животные, которым вводили препарат сравнения «Суппозитории с облепиховым маслом» (Монфарма, Украина) в дозе 17,64 мг/кг; 6-я группа — животные, которым вводили основу исследуемых суппозиторий (плацебо: негативный контроль). Дозы исследуемых суппозиторий и препаратов сравнения вводили в пересчете с учетом общеиспользуемых в экспериментальной фармакологии коэффициентов видовой стойкости Ю. Р. Рыболовлева [6].

Патологию воспроизводили путем введения во влагалище опытным животным тампона с 10 % раствором азотнокислого серебра и его экспозицией 5 мин [5]. Со следующего дня после моделирования патологии начинали лечение исследуемыми суппозиториями «Меланизол», препаратами сравнения, а также плацебо 1 раз в сутки. Длительность данной модели 7 дней.

Оценку фармакологической активности исследуемых суппозиториях производили по площади пораженной поверхности слизистой оболочки влагалища (СОВ), которая дает возможность четко установить размеры площади поражения любой формы и учитывать даже точечные поражения. Полученные результаты выражали в процентах [7].

С целью оценки интенсивности патологического процесса и влияния исследуемых суппозиториях на состояние СОВ проводили полуколичественную оценку суммы основных признаков воспаления в баллах по трем параметрам: отек, гиперемия, кровоизлияние. Баллы присваивали в зависимости от выраженности признаков: 0 баллов — признак отсутствует; 1 балл — признак выражен незначительно; 2 балла — признак выражен умеренно; 3 балла — признак резко выражен [7].

С целью более детального определения выраженности воспалительного процесса под действием исследуемых средств на 7-е сутки эксперимента оценивали некоторые показатели морфологического состава периферической крови: общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [2]. Течение патологии оценивали также по показателю $t^{\circ}\text{C}$ во влагалище.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение. Поскольку вагиниты у женщин всегда отягощаются бактериальной инфекцией [4], очень проблематично изучить противовоспалительные и репаративные свойства лекарственных средств именно на фоне данной патологии. Поэтому мы моделировали вагинит с помощью азотнокислого серебра, вызывающего повреждение во влагалище, неотягощенные инфекцией, для исследования репаративных и противовоспалительных свойств исследуемых лекарственных средств.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что одноразовое местное влияние азотнокислого серебра на СОВ крыс приводит к развитию вагинита в течение 7-ми суток по сравнению с интактными животными. На это указывают показатели на 7-е сутки эксперимента, характеризующие состояние СОВ (рис. 1, 2), — показатели периферической крови (см. табл.) и температура во влагалище (рис. 3). Как свидетельствуют данные рис. 1 и 2 средняя площадь пораженного участка СОВ у нелеченых животных составляла 67,3 % от общей площади. Выраженность отека, гиперемии и численность геморрагий оценивались в 7,57 баллов. Показатели суппозиториях плацебо, применяемых в качестве негативного контроля, на данной модели статистически не отличались от контрольной патологии.

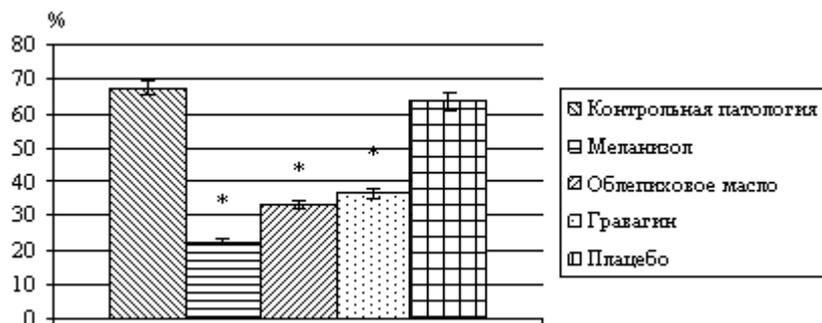


Рис. 1. Площадь поражения влагалища у крыс-самок после лечения исследуемыми суппозиториями, %на фоне «химического» вагинита на 7-е сутки модельной патологии (n = 10); * — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

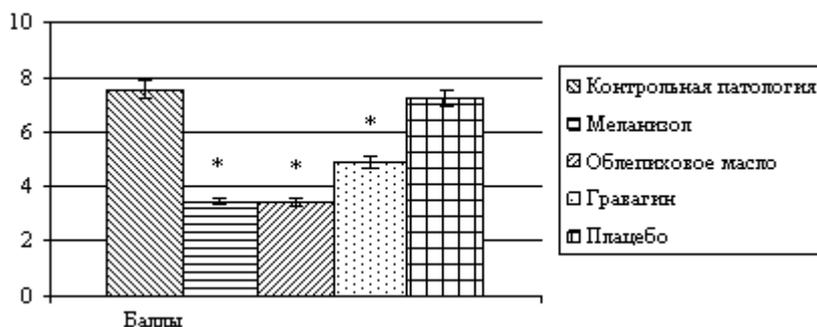


Рис. 2. Состояние СОВ у крыс-самок после лечения исследуемыми суппозиториями на фоне «химического» вагинита на 7-е сутки модельной патологии (n = 10); * — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

На фоне вагинита, вызванного азотнокислым серебром (рис. 1), наблюдали достоверное по сравнению с группой контрольной патологии уменьшение площади пораженного участка влагалища у крыс под воздействием суппозитория вагинального «Меланизол» в 3 раза, а под воздействием «Суппозитория с облепиховым маслом» и «Гравагин» — лишь в 2 и 1,85 раз соответственно, что свидетельствует о репаративных свойствах суппозитория вагинального «Меланизол», превышающих препараты сравнения.

Угнетение местного воспалительного процесса под воздействием суппозитория вагинального «Меланизол» и референс-препаратов также отображается в достоверном по отношению к группе контрольной патологии уменьшении интенсивности отека, гиперемии и количества кровоизлияния, интегральным показателем состояния СОВ — суммой баллов (рис. 2). Суппозитории вагинальные «Меланизол» уменьшали данный показатель в 2,2 раза, а «Суппозитории с облепиховым маслом» и «Гравагин» — в 2,2 и 1,56 раз соответственно.

Тяжесть «химического» вагинита, вызванного азотнокислым серебром, подтверждается изменениями со стороны показателей периферической крови: количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, показателя СОЭ (см. табл.).

Влияние исследуемых суппозитория на показатели периферической крови у крыс на модели «химического» вагинита на 7-е сутки (n = 10)

Показатель	Группа экспериментальных животных					
	Интактный контроль	Контрольная патология	Суппозитории вагинальные «Меланизол»	«Суппозитории с облепиховым маслом»	Суппозитории «Гравагин»	Плацебо
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,50 ± 0,41	15,54 ± 0,30*	10,39 ± 0,32**	12,32 ± 0,57*/**	12,04 ± 1,11**	14,62 ± 0,468
Нейтрофилы, %	26,35 ± 0,90	32,67 ± 0,55*	27,87 ± 0,35**	29,50 ± 0,37*/**	31,15 ± 0,28*	31,05 ± 0,52*
Эозинофилы, %	1,60 ± 0,21	1,90 ± 0,17	1,80 ± 0,17	1,53 ± 0,13	1,68 ± 0,28	1,82 ± 0,25
Лимфоциты, %	66,80 ± 0,75	60,20 ± 0,53*	64,58 ± 0,29*/**	64,00 ± 0,28*/**	65,24 ± 0,25*/**	61,42 ± 0,66*
Моноциты, %	3,75 ± 0,47	4,15 ± 0,17	3,63 ± 0,14	4,48 ± 0,16	3,98 ± 0,33	3,54 ± 0,24
СОЭ, мм/ч	2,35 ± 0,27	3,65 ± 0,18*	2,84 ± 0,26**	2,88 ± 0,23**	2,98 ± 0,15**	3,59 ± 0,23*

Примечания: * — отклонение показателя достоверно относительно интактного контроля, $p \leq 0,05$; ** — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

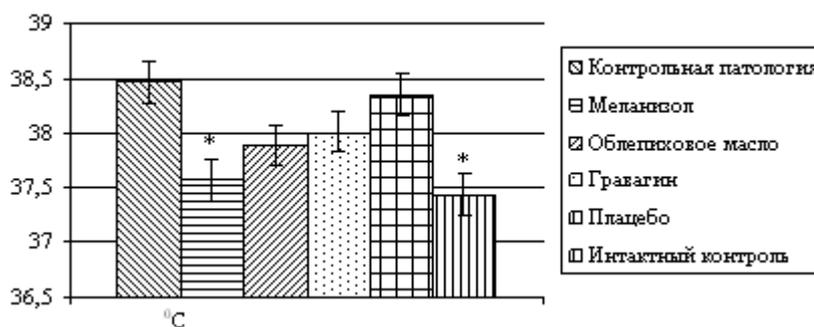


Рис. 3. Показатель температуры у крыс-самок после лечения исследуемыми суппозиториями на фоне «химического» вагинита на 7-е сутки модельной патологии ($n = 10$); * — отклонение показателя достоверно относительно контрольной патологии, $p \leq 0,05$

О развитии воспаления под воздействием азотнокислого серебра у крыс свидетельствуют повышение температуры и результаты клинического анализа периферической крови на 7-е сутки опыта. В ходе эксперимента установлено, что на фоне патологии наблюдался лейкоцитоз (см. табл.): происходило достоверное по отношению к группе интактного контроля увеличения в 1,5 раза — на 7-е сутки течения вагинита, а также увеличение количества нейтрофилов и уменьшение лимфоцитов. На развитие воспаления также указывает достоверное по отношению к группе интактного контроля увеличение СОЭ в 1,6 раз. О стимулировании фагоцитоза можно утверждать по достоверному по отношению к группе интактного контроля увеличению количества нейтрофилов.

Следует отметить, что лечение животных на фоне модельной патологии суппозиториями «Меланизол» привело к угнетению воспалительного процесса, о чем свидетельствует снижение температуры до уровня интактного контроля и изменение гематологических показателей: достоверно, по сравнению с группой контрольной патологии, снижается

СОЭ и количество лейкоцитов, показатели лейкоцитарной формулы на уровне интактного контроля. Референтный препарат — суппозитории «Гравагин» — аналогично влиял на гематологические показатели, но за выраженностью лечебного эффекта несколько уступал суппозиториям «Меланизол». «Суппозитории с облепиховым маслом» также оказывали лечебное влияние на уровне суппозиторий «Меланизол».

Таким образом, суппозитории вагинальные «Меланизол» в дозе 21 мг/кг оказывают противовоспалительный и репаративный эффекты на СОВ на модели экспериментального вагинита, вызванного химическим агентом, что подтверждается показателями состояния СОВ, симптоматическими и гематологическими показателями.

Выводы

1. Суппозитории вагинальные «Меланизол» в условиях экспериментального вагинита, вызванного азотнокислым серебром, проявляли противовоспалительный и репаративный эффекты.
2. В сравнении с референт-препаратами суппозитории «Меланизол» имели значительное преимущество в сравнении с суппозиториями «Гравагин» и не уступали по эффекту «Суппозиториям с облепиховым маслом».
3. Новые вагинальные суппозитории «Меланизол» могут быть рекомендованы для изучения в качестве препарата для лечения СОВ.

Список литературы

1. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержинамом / Е. Ф. Кира, Р. А. Гайтукиева, С. З. Муслимова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 5. — С. 127-135.
2. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М. : МЕДПресс-информ, 2004. — 920 с.
3. Григорян О. Р. Новые возможности в лечении вульвовагинитов у женщин с нарушениями углеводного обмена в период пери- и постменопаузы / О. Р. Григорян, Ж. А. Ужегова, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. — 2010. — № 1. — С. 99-102.
4. Верещако Г. В. Опыт лечения неспецифических вульвовагинитов у женщин старшей возрастной группы / Г. В. Верещако, Н. В. Лазарева // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 1 (75). — С. 75-77.
5. Пат. 62115 України на корисну модель, МПК G 09 B 23/28, A 61 K 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. — № 201101356 ; заявл. 07.02.2011 ; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.
6. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513-1516.
7. Спосіб моделювання експериментального вагініту у щурів : інформ. лист / К. О. Степанова [и др.]. — К. : Центр «Укрмедпатентінформ» МОЗ України, 2011. — № 44. — 2 с.
8. Шатунова Е. П. Причины роста воспалительных заболеваний придатков матки / Е. П. Шатунова, Ю. В. Степанова // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М., 2009. — С. 448.
9. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and

- other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.
10. Graziottin A. Recurrent cystitis and vaginitis : role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies / A. Graziottin, P. P. Zanello, G. D'Errico // *Minerva Ginecol.* — 2014. — Vol. 66 (5). — P. 497-512.

INFLUENCE OF «MELANIZOL» OVULES ON THE PROGRESS OF EXPERIMENTAL VAGINITIS AT RATS

E. V. Dolzhikova, L. N. Maloshtan

National Pharmaceutical University (Kharkov, the Ukraine)

Pilot studies of new ovules «Melanizol» in the conditions of the experimental vaginitis caused by nitrate silver are conducted. It is established that ovules «Melanizol» showed antiinflammatory and reparative effects and had appreciable advantage in comparison with ovules «Gravagin» against experimental pathology, and also didn't concede on effect to «Suppositories with sea-buckthorn oil» that is confirmed by indicators of condition of vaginal mucosa, symptomatic and hematological indicators.

Keywords: metronidazole, oil of tea tree, suppositories vaginal, experimental vaginitis.

About authors:

Dolzhikova Elena Viktorovna — candidate of pharmaceutical science, assistant professor of physiology and human anatomy chair at National Pharmaceutical University, office phone: +38 (057) 706-30-73, e-mail: dolzhikova-elena@mail.ru

Maloshtan Lyudmila Nikolaevna — doctor of biological science, professor, head of physiology and human anatomy chair at National Pharmaceutical University, office phone: (057) 706-30-73, e-mail: lnm004@gmail.com

List of the Literature:

1. Biocenosis and functional activity of vaginal epithelium at local treatment of aerobic vaginitis polygynax and tergynan / E. F. Cyrus, R. A. Gaytukiye, S.Z. Muslimov // Journal of obstetrics and female illnesses. — 2010. — V. LIX, Is. 5. — P. 127-135.
2. Kamyshnikov V. S. Reference book on clinical and biochemical researches and laboratory diagnostics / V. S. Kamyshnikov. — M.: Medical press inform, 2004. — 920 P.
3. Grigoryan O. R. New opportunities in treatment of vulvovaginitis at women with disturbances of carbohydrate metabolism during the period peri-and postmenopauses / O. R. Grigoryan, Zh. A. Uzhegova, E. N. Andreyeva // Reproductive Problems. — 2010. — № 1. — P. 99-102.
4. Vereshchako G. V. Experience of treatment of nonspecific vulvovaginitis at women of the senior age group / G. V. Vereshchako, N. V. Lazarev // Ukr. medical chasopis. — 2010. — № 1 (75). — P. 75-77.
5. Pat. 62115 Ukraine on useful model, MPK G 09 V 23/28, and 61 K 33/38. Method of modeling of aseptic inflammation of vaginal mucosa / Stepanov E. A., Dolzhikova A. V., Maloshtan L. M., Maloshtan A. V.; applicant and patent holder National pharmaceutical university. — № 201101356; appl. 07.02.2011; publ. 10.08.2011, Bulletin № 15.
6. Rybolovlev Y. R. Dosage of substances for mammals on constants of biological activity / Y. R. Rybolovlev, R. S. Rybolovlev // Reports of Academy of Sciences of the USSR. — 1979.

— V. 247, № 6. — P. 1513-1516.

7. Method of modeling of experimental vaginitis at rats: inform. Bul. / E. A. Stepanova [etc.]. — M.: Ukrmedpatentinform center of MH of Ukraine, 2011. — № 44. — 2 P.
8. Shatunova E. P. Reasons of body height of inflammatory diseases of appendages of uterus / E. P. Shatunova, Y. V. Stepanova // Materials X of the anniversary All-Russian scientific forum «Mother and Child». — M, 2009. — P. 448.
9. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.
10. Graziottin A. Recurrent cystitis and vaginitis : role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies / A. Graziottin, P. P. Zanello, G. D'Errico // Minerva Ginecol. — 2014. — Vol. 66 (5). — P. 497-512.