

## Оценка эффективности новых вагинальных суппозиториев с густым экстрактом листьев шалфея лекарственного при лечении неспецифического вагинита в эксперименте

Юнусова И.А., Передерий Е.А., Телешова О.В., Бургело Е.В., Горяникова И.Н.

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

## Evaluation of the efficacy of new vaginal suppositories with garden sage leaves solid extract in treatment of non-specific vaginitis in experiment

Yunusova I.A., Perederiy E.A., Teleshova O.V., Burgelo E.V., Goryanikova I.N.

Saint Luka Lugansk State Medical University

### АННОТАЦИЯ

Эксперимент, в ходе которого изучалась фармакологическая активность суппозиториев вагинальных с густым экстрактом листьев шалфея лекарственного (ГЭЛШЛ) на модели индуцированного вагинита, проводился на 36 крысах-самках. Животных разделили на 6 групп (по 6 крыс в каждой): 1-я — контрольная (интактные крысы); 2-я — индуцированный вагинит; 3-я — индуцированный вагинит с фармакокоррекцией суппозиториями вагинальными «Метронидазол» в дозе 43 мг/кг; 4-я — индуцированный вагинит + суппозитории с облепиховым маслом в дозе 43 мг/кг; 5-я — индуцированный вагинит + суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ в дозе 4.3 мг/кг; 6-я — индуцированный вагинит + суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ в дозе 8.5 мг/кг. Экспериментальный вагинит моделировали путем однократного интравагинального введения флогогена в дозе 0.2 мл на одно животное.

Установлено, что исследуемый препарат в дозе 4.3 мг/кг проявляет максимальную регенерирующую активность. Так, при коррекции вагинита исследуемым препаратом в дозе 4.3 мг/кг толщина эпителия составила 65.06 [38.2–89.4] мкм (при лечении суппозиториями «Метронидазол» и суппозиториями с облепиховым маслом 43.3 [34.7–55.6] и 76.6 [48.7–107.1] мкм соответственно), а соотношение эпителия и стромы собственной пластинки слизистого слоя влагалища было близким к норме.

Таким образом, суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ являются перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциального средства для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела женского полового тракта.

**Ключевые слова:** вагинит, густой экстракт листьев шалфея лекарственного, слизистая оболочка влагалища.

### ABSTRACT

The pharmacological activity of vaginal suppositories with the garden sage leaves solid extract (GSLSE) was studied on a model of the induced vaginitis during experiment which was conducted on 36 female rats. Animals were divided into 6 groups (6 rats in each one): the 1<sup>st</sup> group was control one (intact rats); the 2<sup>nd</sup> group was with the induced vaginitis; the 3<sup>rd</sup> group was with the induced vaginitis and pharmacological correction by vaginal suppositories Metronidazole in a dose of 43 mg/kg; the 4<sup>th</sup> group was with induced vaginitis and sea-buckthorn oil suppositories in a dose of 43 mg/kg; the 5<sup>th</sup> group was the induced vaginitis and vaginal suppositories with GSLSE in a dose of 4.3 mg/kg; the 6<sup>th</sup> group was the induced vaginitis and vaginal suppositories with GSLSE in a dose of 8.5 mg/kg. An experimental vaginitis was modeled by single intravaginal injection of phlogogen at a dose of 0.2 ml per one animal.

It is established that the studied drug in a dose of 4.3 mg/kg shows the maximum regenerative activity. So, when correcting vaginitis with the studied drug in a dose of 4.3 mg/kg thickness of epithelium was 65.06 [38.2–89.4]  $\mu\text{m}$  (when treated with Metronidazole suppositories and suppositories with sea-buckthorn oil 43.3 [34.7–55.6] and 76.6 [48.7–107.1]  $\mu\text{m}$  respectively), and the ratio of epithelium and stroma of lamina propria of vaginal mucosa was close to normal.

Поступила 09.09.2019  
Принята 20.10.2019

\*Автор, ответственный за переписку  
Юнусова Инна Алексеевна: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». 91045, г. Луганск, квартал 50 лет Оборона Луганска, 1 г.  
E-mail: i.a.tokovaya@gmail.com

Received 09.09.2019  
Accepted 20.10.2019

\*Corresponding author  
Yunusova Inna Alekseyevna: Saint Luka Lugansk State Medical University, 1 g, Kvarstal 50 Let Oborony Luganska, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic.  
E-mail: i.a.tokovaya@gmail.com

Thus, vaginal suppositories with GSLSE are perspective for further studying as a potential tool for the treatment of infectious and inflammatory diseases of lower female genital tract.

**Keywords:** vaginitis, solid extract of garden sage leaves, vaginal mucosa.

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня особое внимание уделяется лечению инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний, которые негативно отражаются на репродуктивном здоровье и качестве жизни женщин [1]. Воспалительные гинекологические заболевания чаще всего начинаются с инфекционных поражений вульвы и влагалища. В последние годы отмечается рост заболеваемости женщин цервицитами и вульвовагинитами. Неспецифический вагинит обнаруживают у каждой пятой пациентки гинекологического профиля. Данная патология встречается в широком возрастном диапазоне, при этом, как правило, развивается на фоне инфекционных заболеваний, воздействия местных повреждающих агентов, снижения функции яичников, эндокринной патологии, иммунодефицитных состояний [2].

Терапия неспецифического вагинита направлена на оказание как местного, так и системного противовоспалительного, антимикробного и общеукрепляющего воздействия. Местное лечение заключается в санации наружных половых органов и влагалища, введении во влагалище вагинальных свечей и таблеток с различными препаратами. Среди интравагинальных лекарственных препаратов для лечения данной патологии большую долю занимают синтетические препараты, в связи с чем, на наш взгляд, интерес представляют препараты природного происхождения, обладающие рядом преимуществ [3]. Для лекарственных препаратов растительного происхождения характерны поливалентность и системность фармакологического действия, эффективность и безопасность при длительном лечении, минимальные побочные эффекты и возможность использования для их производства отечественного сырья. В связи с этим разработка новых лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья для местного применения сегодня является актуальной задачей.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение фармакологической активности суппозиториев вагинальных с густым экстрактом листьев шалфея лекарственного (ГЭЛШЛ) на модели индуцированного вагинита (ИВ).

## INTRODUCTION

Nowadays special attention is paid to treatment of infectious and inflammatory gynecological diseases which negatively affect women's reproductive health and quality of life [1]. Inflammatory gynecological diseases most often begin with infectious lesions of vulva and vagina. In recent years, an increase in the incidence of women with cervicitis and vulvovaginitis has been noted. Nonspecific vaginitis is registered in every fifth patient of a gynecological profile. This pathology occurs in a wide age range, while as a rule it develops against the background of infectious diseases, exposure to local damaging agents, decreased ovarian function, endocrine pathology, immunodeficiency states [2].

Treatment of nonspecific vaginitis is directed to rendering both local and systemic antiinflammatory, antimicrobial and recuperative influence. Topical treatment consists of sanitation of external genital organs and vagina, administration of vaginal suppositories and tablets with various medicaments. Among intravaginal medicines for the treatment of this pathology a large proportion is occupied by synthetic drugs, in this connection, in our opinion, drugs of natural origin having a number of advantages [3] are of interest. Herbal medicines are characterized by multivalency and systemic pharmacological action, efficiency and safety during long-term treatment, minimal side effects and possibility of using domestic raw materials for their production. In this regard development of new medicines on the basis of medicinal plant raw materials for topical administration is an urgent task today.

## AIM OF THE RESEARCH

Studying of pharmacological activity of vaginal suppositories with the garden sage leaves solid extract (GSLSE) on model of the induced vaginitis (IV).

## MATERIALS AND METHODS

The research was conducted on 36 white outbred mature female rats weighting  $170.8 \pm 15.59$  g. The animals were kept and an experiment was conducted according to the generally accepted recommendations. The work meets the requirements of

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 36 белых беспородных половозрелых крысах-самках массой  $170.8 \pm 15.59$  г. Содержание животных и проведение эксперимента соответствовали общепринятым рекомендациям. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [4, 5]. В эксперименте использовали минимально допустимое для статистической обработки и получения достоверных результатов общепринятое количество животных (по 6 в группе).

Животных разделили на 6 групп: 1-я — контрольная (интактные крысы); 2-я — индуцированный вагинит; 3-я — индуцированный вагинит + суппозитории вагинальные «Метронидазол» (ООО «Анжеро-Судженский химико-фармацевтический завод», Россия) в дозе 43 мг/кг; 4-я — индуцированный вагинит + суппозитории с облепиховым маслом (АО «НИЖФАРМ», Россия) в дозе 43 мг/кг; 5-я — индуцированный вагинит + суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ в дозе 4,3 мг/кг; 6-я — индуцированный вагинит + суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ в дозе 8,5 мг/кг. Дозы, применяемые в исследовании, рассчитывали с учетом используемых в экспериментальной фармакологии коэффициентов видовой стойкости Ю.Р. Рыболовлева [6].

Терапевтическую эффективность изучали на модели индуцированного вагинита, который воспроизводили путем однократного интравагинального введения экспериментальному животному флогогена (15% формалин) в дозе 0,2 мл [7]. Исследуемые препараты и препараты сравнения вводили интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 сут до введения флогогена и 7 сут после введения. Длительность введения изучаемых препаратов — 11 дней. После завершения моделирования вагинита и введения лекарственных препаратов крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом, путем декапитации, и получали образцы слизистой оболочки влагалища (СОВ).

Экспериментальные образцы фиксировали в 10% растворе формалина, обезжизняли в спиртах с возрастающей концентрацией и заливали в парафин, после чего с каждого блока с тканью стенки влагалища животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении 100 и 400 с помощью микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

Морфометрия гистологических препаратов начиналась со стереометрического исследования

humane treatment of experimental animals [4, 5]. The standard quantity of animals, minimum admissible for statistical processing and obtaining significant results (6 in a group) was used during the experiment.

Animals were divided into 6 groups: the 1<sup>st</sup> one was control one (intact rats); the 2<sup>nd</sup> group was with the induced vaginitis; the 3<sup>rd</sup> group was with the induced vaginitis and vaginal suppositories Metro-nidazole (Anzhero-Sudzhensk Chemical and Pharmaceutical Plant, Russia) in a dose of 43 mg/kg; the 4<sup>th</sup> group was with the induced vaginitis and suppositories with sea-buckthorn oil (Nizhparm, Russia) in a dose of 43 mg/kg; the 5<sup>th</sup> group was with the induced vaginitis and GSLSE vaginal suppositories in a dose of 4.3 mg/kg; the 6<sup>th</sup> group was with the induced vaginitis and GSLSE vaginal suppositories in a dose of 8.5 mg/kg. The doses applied in the study were calculated taking into account the species resistance coefficients used in experimental pharmacology by Yu.R. Rybolovlev [6].

The therapeutic efficacy was studied on model of the induced vaginitis which was reproduced by single intravaginal injection of phlogogen (15% formalin) to experimental animal in a dose of 0.2 ml [7]. The studied drugs and the drugs of comparison were administered intravaginally 1 time a day during 3 days before the phlogogen injection and 7 days after it. The duration of administration of the studied drugs was 11 days. After completion of modeling of vaginitis and administration of medicines the rats were withdrawn from the experiment under ether anaesthesia by decapitation, and the samples of vaginal musoca (VM) were obtained.

Experimental samples were fixated in 10% formaline solution, dehydrated in ascending alcohol series and embedded in paraffin. After that serial sections of 5  $\mu$ m thick were made from each block with vaginal wall tissue of an animal. The preparations were stained with hematoxylin and eosine. Microscopic examination was performed at 100x and 400x magnification with Primo Star microscope (Carl Zeiss, Germany).

The morphometry of tissue specimens started with stereometric study by means of Primo Star microscope at 400x magnification using spot counting method. A grid of horizontal and vertical lines the intersection of which formed 100 points was overlaid on the computer image of a tissue specimen. The number of points which fell within a structure corresponded to the specific volume of this structure in the tissue [8].

с помощью микроскопа Primo Star при увеличении 400, с применением метода «точечного счета». На компьютерное изображение гистологического препарата накладывалась сетка из горизонтальных и вертикальных линий, пересечение которых образовывало 100 точек. Количество точек, находившихся в структуре, соответствовало удельному объему этой структуры в ткани [8].

Методом «точечного счета» при 400-кратном увеличении микроскопа определялось эпителиально-стромальное соотношение (эпителия и стромы собственной пластинки) слизистой влагалища. В каждой группе исследовали 10 полей зрения гистологических препаратов, что составляло 1000 точек. Регистрировались точки, которые проецировались на эпителиальную пластинку и собственную пластинку слизистой оболочки.

Для определения толщины эпителиального слоя была выполнена компьютерная морфометрия с помощью микроскопа Primo Star, персонального компьютера, видеорегистратора и программы анализа изображений AxioVision (версия 4.8.2) при 400-кратном увеличении. В каждом поле зрения измеряли по 10 значений и усредняли их в группе. Полученные результаты позволили определить среднюю толщину эпителиальной пластинки слизистой оболочки влагалища с учетом акантоотических разрастаний в микрометрах.

Статистическую обработку всех цифровых показателей проводили с применением программного пакета Microsoft Excel XP. Результаты морфометрического исследования представлены в виде медианы (*Me*) и квартильных интервалов [ $Q_1-Q_3$ ]. Отличия между группами считали статистически достоверными при принятом уровне статистической значимости  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обзорной микроскопии структура слизистой оболочки влагалища у интактных крыс соответствовала норме (рис. 1). При морфометрическом исследовании толщина эпителия составила 61.9 [54.07–77.7] мкм. Соотношение эпителиальной и стромальной пластинки слизистой влагалища приближалось к 1 : 1. Признаков повреждения в эпителии не выявлено (таблица).

О развитии патологического процесса в СОВ животных с индуцированным вагинитом, не получавших лечение, свидетельствовал выявленный субтотальный язвенный дефект различной глубины и значительной протяженности. По периферии зон некроза и язв в сохранившемся в единичных полях зрения эпителии определя-

The epithelial and stromal ratio (an epithelium and a stroma of lamina propria) vaginal mucosa was defined by spot counting method at 400x magnification of microscope. In each group 10 fields of view in tissue specimens were examined which made 1000 points. Points which were projected on an epithelial layer and lamina propria of a mucous membrane were registered.

For determination of thickness of an epithelial layer the computer morphometry by Primo Star microscope, personal computer, video recorder and AxioVision images analysis program (version 4.8.2) at 400-fold magnification was conducted. 10 values in each field of view were measured and averaged in the group. The received results allowed to determine the average thickness of epithelial layer of vaginal mucosa taking into account acanthotic growths in micrometers.

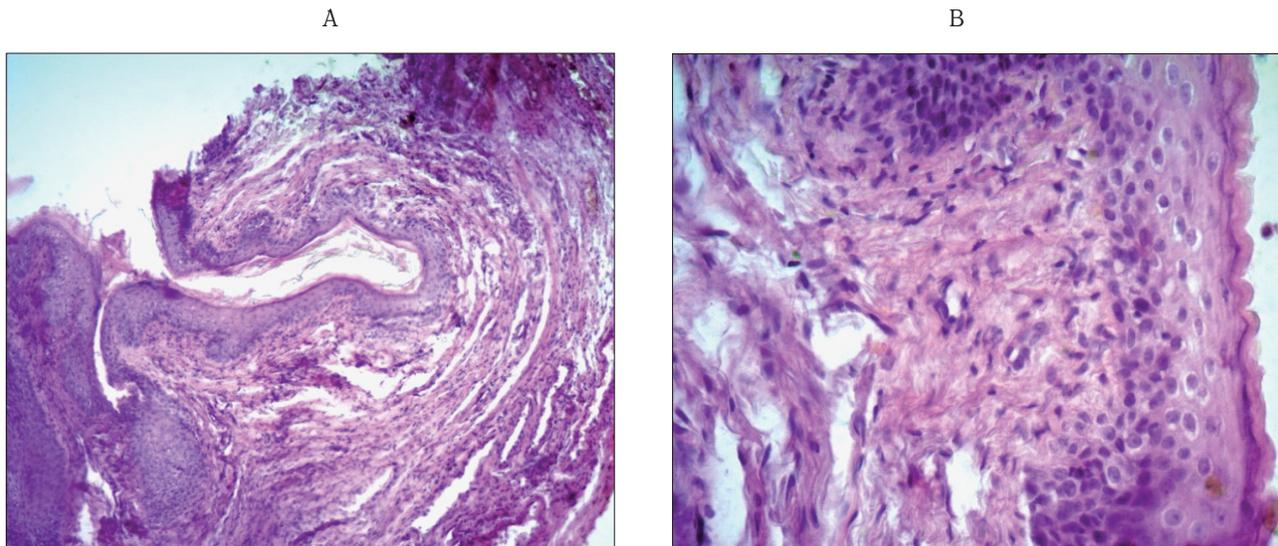
Statistical processing of all digital parameters was carried out with use of the Microsoft Excel XP software package. Results of morphometric research are presented in the form of a median (*Me*) and quartile intervals [ $Q_1-Q_3$ ]. Differences between groups considered statistically significant at the accepted level of the statistical significance  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

At the survey microscopy the structure of vaginal mucosa in intact rats was normal (Fig. 1). In a morphometric study thickness of epithelium was 61.9 [54.07–77.7]  $\mu\text{m}$ . The ratio of epithelial and stromal plate of vaginal mucosa was close to 1 : 1. No signs of damage in the epithelium were revealed (the Table).

The development of the pathological process in the vaginal mucosa of animals with induced vaginitis that did not receive treatment was evidenced by the revealed subtotal ulcer defect of various depth and considerable length. Along the periphery of the necrosis and ulcer zones, in single fields of view the acantosis and acantolysis foci were determined in the remaining epithelium (Fig. 2). The morphometric study revealed the thinning of the remaining epithelium to 38.4 [31.1–52.0]  $\mu\text{m}$ , and significant prevalence of stroma over epithelium (see Table).

The morphofunctional study results of VM in rats after treatment with GSLSE vaginal suppositories in a dose of 8.5 mg/kg indicate the regeneration of the epithelium throughout and the restoration of the three-layer epithelium in most of the epithelial layer. Dystrophic changes were detected in a small number of epithelial cells. The degree of pathologi-



**Рис. 1.** Слизистая оболочка влагалища intactных крыс:

А — неповрежденная эпителиальная пластинка (ув. 100); В — разделение многослойного плоского эпителия на три слоя (базальный, промежуточный и роговой) и собственная (стромальная) пластинка (ув. 400)

**Fig. 1.** The vaginal mucosa of intact rats:

А — undamaged epithelial plate (magnification (magn.) 100x); В — separation of the multilayer squamous epithelium into three layers (basal, intermediate, and horny) and the lamina propria (stromal layer) (magn. 400x)

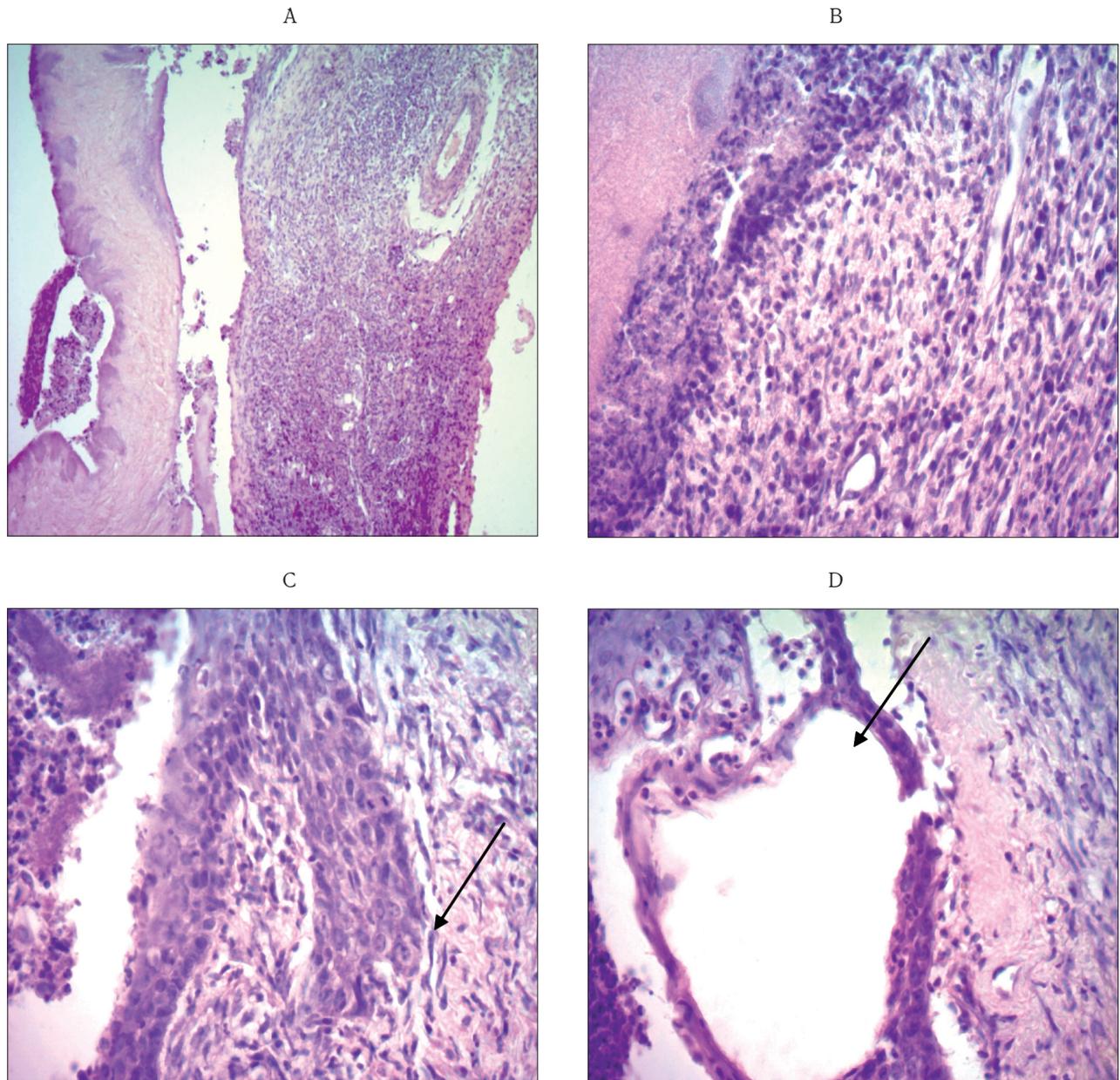
лись очаги акантоза и акантолизиса (рис. 2). Морфометрическое исследование выявило истончение сохранившегося эпителия до 38.4 [31.1–52.0] мкм, значительное преобладание стромы над эпителием (см. таблицу).

cal changes, circulatory disorders, the volume of inflammatory infiltrates were significantly reduced. At the same time, in comparison with the control group, signs of hyperregeneration were registered, in the form of basal cell hyperplasia and thickening

Результаты гистологической и морфометрической оценки изменений слизистой оболочки влагалища крыс исследованных групп ( $Me [Q_1-Q_3]$ )

Results of histological and morphometric assessment of changes in vaginal mucosa in rats of studied groups ( $Me [Q_1-Q_3]$ )

Группа / Group	Толщина эпителиальной пластинки слизистой влагалища (мкм) Epithelial layer thickness of vaginal mucosa ( $\mu\text{m}$ )	$p$	Эпителиально-стромальное соотношение (%) Epithelial-stromal ratio (%)		
			эпителий epithelium	строма stroma	просвет влагалища vaginal lumen
Контрольная / Control	61.9 [54.07–77.7]	—	43.0 [33.0–46.0]	56.5 [45.5–62.0]	14.0 [10.25–18.75]
ИВ / IV	38.4 [31.1–52.0]	$p_{1-2} < 0.05$	21.5 [0.5–35.5]	65.5 [46.0–77.5]	23.0 [14.75–30.0]
ИВ + метронидазол IV + Metronidazole	43.3 [34.7–55.6]	$p_{1-3} < 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$	32.5 [29.0–43.5]	56.0 [40.75–66.5]	17.0 [12.5–22.5]
ИВ + суппозитории с ГЭЛШЛ 8.5 мг IV + GSLSE vaginal suppositories 8.5 mg	68.3 [59.1–78.5]	$p_{1-4} < 0.05$ $p_{2-4} < 0.05$	56.0 [46.5–70.25]	41.5 [30.5–47.75]	7.5 [6.25–8.0]
ИВ + суппозитории с ГЭЛШЛ 4.3 мг IV + GSLSE vaginal suppositories 4.3 mg	65.06 [38.2–89.4]	$p_{1-5} > 0.05$ $p_{2-5} < 0.05$	38.0 [32.75–41.0]	51.5 [48.75–59.75]	15.0 [13.25–19.0]
ИВ + суппозитории с облепиховым маслом IV + sea-buckthorn oil suppositories	76.6 [48.7–107.1]	$p_{1-6} < 0.05$ $p_{2-6} < 0.05$	53.0 [37.0–68.0]	45.5 [34.0–65.0]	9.0 [7.25–12.5]



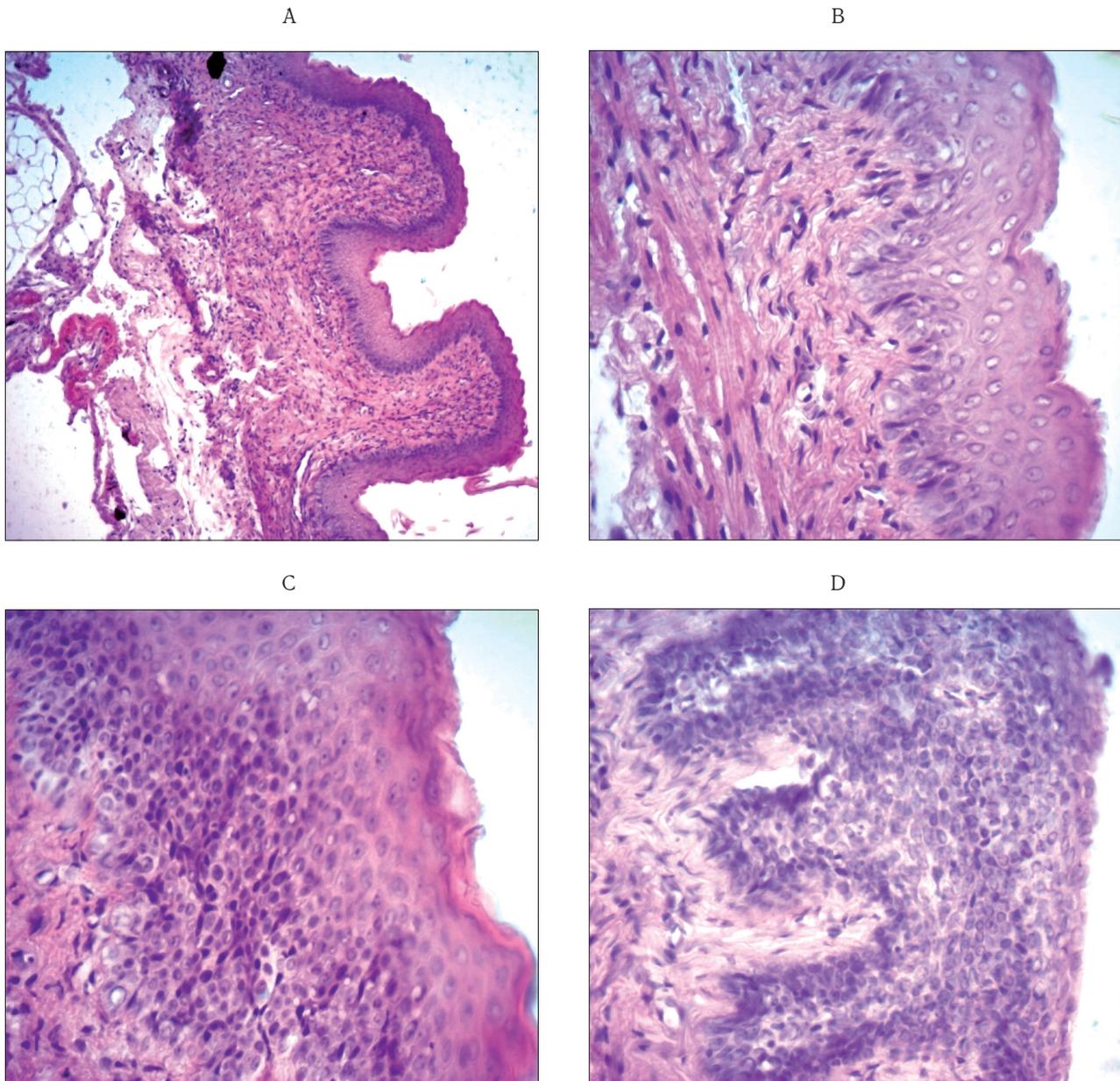
**Рис. 2.** Гистологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс с индуцированным вагинитом без лечения: А — субтотальный язвенный дефект значительной протяженности (ув. 100); В — некроз, воспалительная инфильтрация (ув. 400); С — очаг акантоза в эпителии по периферии зон некроза и язв (показан стрелкой) (ув. 400); D — очаг акантолизиса в эпителии по периферии зон некроза и язв (показан стрелкой) (ув. 400)

**Fig. 2.** Histological changes of the vaginal mucosa in rats with induced vaginitis without treatment: А — subtotal ulcer defect of considerable length (magn. 100x); В — necrosis, inflammatory infiltration (magn. 400x); С — focus of acanthosis along the periphery of necrosis and ulcer areas (shown by the arrow) (magn. 400x); D — focus of acantholysis in the epithelium on the periphery of necrosis and ulcers (shown by the arrow) (magn. 400x)

Результаты исследования морфофункционального состояния СОВ крыс после лечения вагинальными суппозиториями с ГЭЛШЛ в дозе 8.5 мг/кг свидетельствуют о регенерации эпителия на всем протяжении и восстановлении трехслойности эпителия в большей части эпителиального пласта. Дистрофические изменения выявлялись в небольшом количестве эпителиаль-

of the epithelium layer to 68.3 [59.1–78.5]  $\mu\text{m}$ , with the predominance of the epithelial component over the stromal one (see Table) (Fig. 3).

In the group of animals receiving GSLSE vaginal suppositories in a dose of 4.3 mg/kg, at the time of completion of the experiment, the epithelial sheet structure was adjusted to the parameters of the control group in absolute and relative values. Epi-



**Рис. 3.** Гистологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс, получавших суппозитории с ГЭЛШЛ в дозе 8.5 мг/кг:

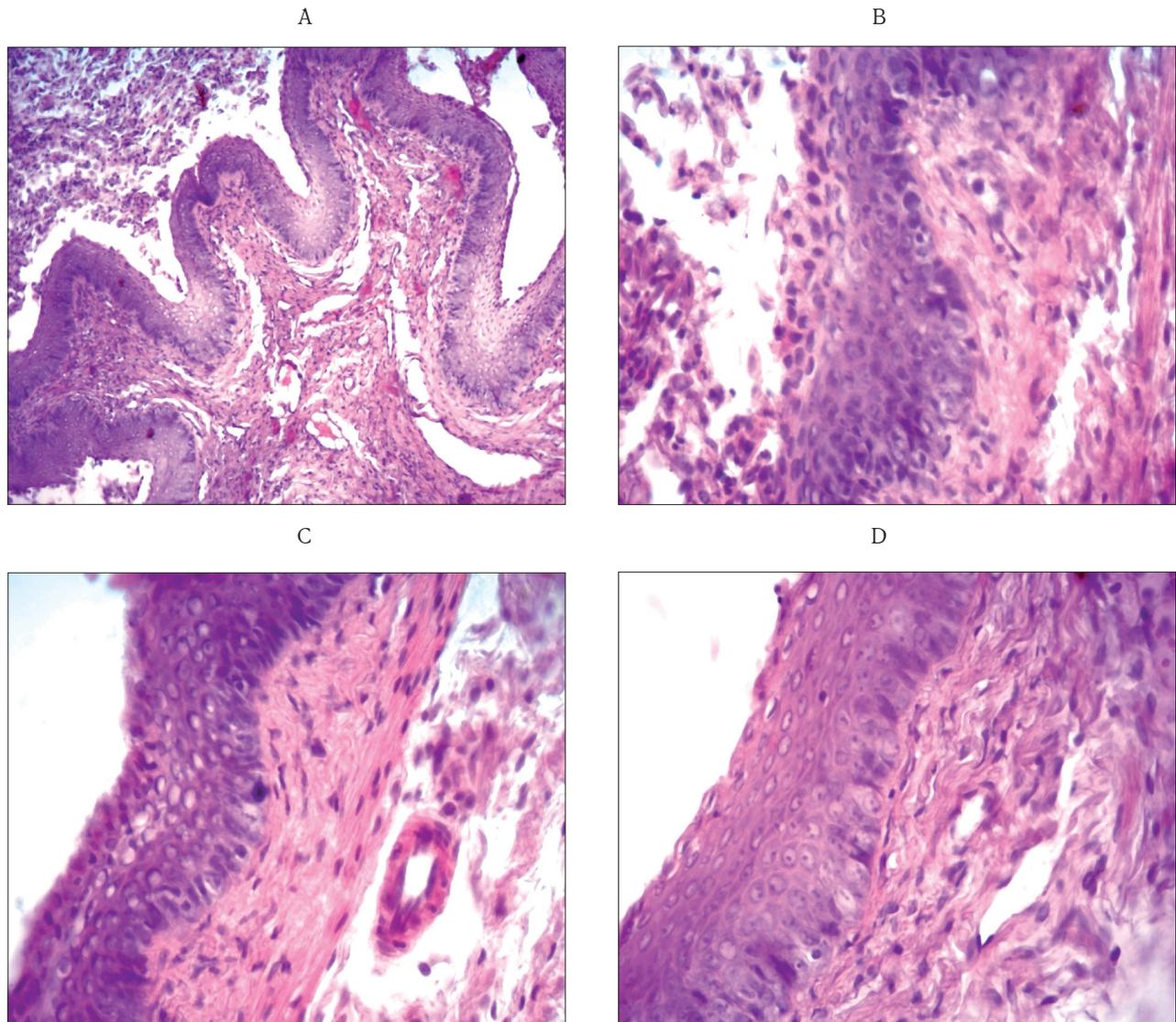
А, В — регенерация эпителия на всем протяжении, восстановление трехслойности эпителия (А — ув. 100, В — ув. 400); С, D — базальноклеточная гиперплазия и утолщение пласта эпителия (ув. 400)

**Fig. 3.** Histological changes in the vaginal mucosa in rats treated with GSLSE suppositories in a dose of 8.5 mg/kg:

А, В — regeneration of epithelium throughout, restoration of three-layer epithelium (А — magn. 100x, В — magn. 400x); С, D — basal cell hyperplasia and thickening of epithelium layer (magn. 400x)

ных клеток. Значительно снижались степень патологических изменений, нарушений кровообращения, объем воспалительных инфильтратов. Одновременно, по сравнению с группой контроля, были обнаружены признаки гиперрегенерации, в виде базальноклеточной гиперплазии и утолщения пласта эпителия до 68.3 [59.1–78.5] мкм, с преобладанием эпителиального компонента над стромальным (см. таблицу) (рис. 3).

thelial thickness was 65.06 [38.2–89.4]  $\mu\text{m}$  with that was close to normal epithelium and stroma ratio of lamina propria of vaginal mucous layer. The epithelial layer had a clear distribution into layers. The cell substrate (horny scales, leukocytes, single epithelial cells) in the vaginal lumen corresponded the metoestrus phase of the oestrous cycle, indicating the restoration of morphofunctional activity of



**Рис. 4.** Гистологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс, получавших суппозитории с ГЭЛШЛ в дозе 4.3 мг/кг:

А, В — эпителиальный пласт с четким распределением на слои, ороговевшие чешуйки, лейкоциты, единичные эпителиальные клетки в просвете влагалища (А — ув. 100, В — ув. 400);

С, D — восстановление трехслойности эпителия, минимальные признаки повреждения (ув. 400)

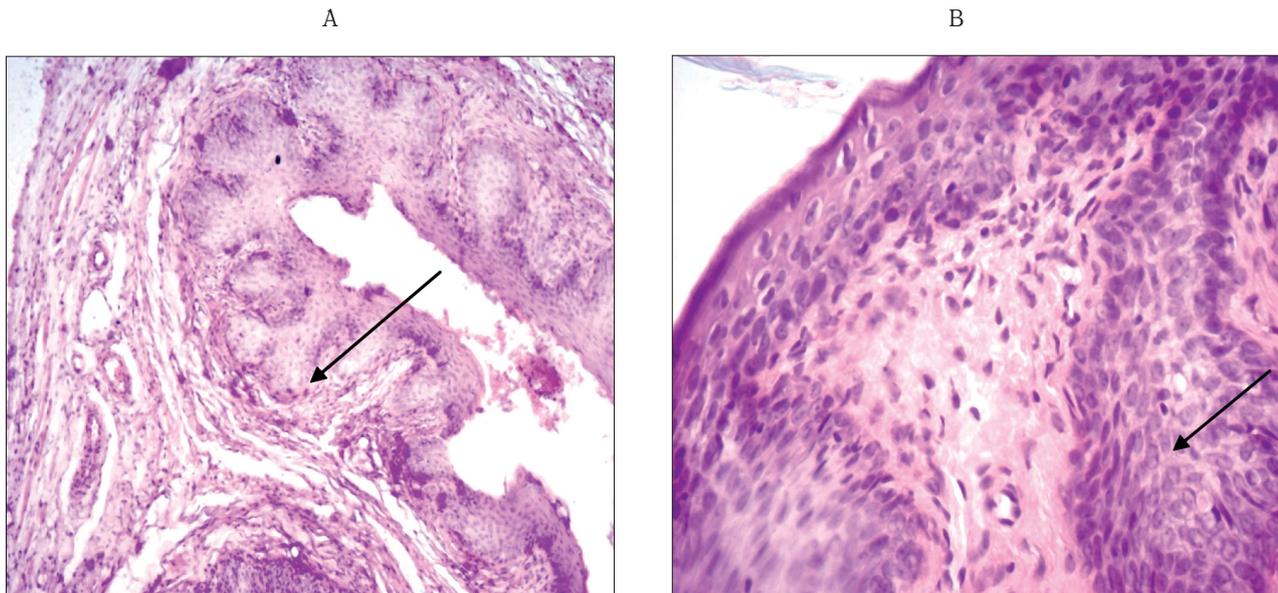
**Fig. 4.** Histological changes in the vaginal mucosa in rats treated with GSLSE suppositories in a dose of 4.3 mg/kg:

A, B — epithelial layer with a clear distribution of layers, horny scales, leukocytes, single epithelial cells in the vaginal lumen (A — magn. 100x, B — magn. 400x); C, D — restoration of three-layer epithelium with minimal signs of damage (magn. 400x)

В группе животных, получавших вагинальные суппозитории с ГЭЛШЛ в дозе 4.3 мг/кг, на момент завершения эксперимента структура эпителиального пласта приближалась к показателям группы контроля в абсолютных и относительных величинах. Толщина эпителия составила 65.06 [38.2–89.4] мкм с близким к норме соотношением эпителия и стромы собственной пластинки слизистого слоя влагалища. У эпителиального пласта было четкое распределение на слои. Клеточный субстрат (ороговевшие

the epithelium with the resumption of hormonal dependent cyclic changes (Fig. 4).

After treatment with a reference medicine (sea-buckthorn oil suppositories), animals experienced prolonged epithelium regeneration with the formation of spread acanthosis and thickening of the epithelium to 76.6 [48.7–107.1]  $\mu\text{m}$ , dystrophic changes of epitheliocytes and the focal basal hyperplasia was noted in the epithelium, although the three-layer structure of the epithelium was gener-



**Рис. 5.** Гистологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс, получавших суппозитории с облепиховым маслом:

А, В — распространенный акантоз (показано стрелкой), утолщение эпителия, дистрофические изменения эпителиоцитов, очаговая базальная гиперплазия (А — ув. 100, В — ув. 400)

**Fig. 5.** Histological changes of the vaginal mucosa in rats receiving sea-buckthorn oil suppositories:

A, B — extensive acanthosis (shown by the arrow), thickening of epithelium, dystrophic changes of epitheliocytes, focal basal hyperplasia (A — magn. 100x, B — magn. 400x)

чешуйки, лейкоциты, единичные эпителиальные клетки) в просвете влагалища соответствовал фазе метаэструс эстрального цикла, что свидетельствует о восстановлении морфофункциональной активности эпителия с возобновлением гормонально зависимых циклических изменений (рис. 4).

После лечения референтным препаратом (суппозитории с облепиховым маслом) у животных отмечалась затяжная регенерация эпителия с формированием распространенного акантоза и утолщением эпителия до 76.6 [48.7–107.1] мкм, в эпителиальном пласте отмечались дистрофические изменения эпителиоцитов, очаговая базальная гиперплазия, хотя в целом трехслойная структура эпителиального пласта была восстановлена на значительном протяжении (рис. 5), соотношение стромы и эпителия было близко к 1 : 1 (см. таблицу).

В группе крыс, получавших препарат сравнения «Метронидазол», выявлена эпителизация зон повреждения на всем протяжении, однако регенерация эпителия была неполноценной, восстановление трехслойной структуры эпителия было частичным, в отдельных полях зрения определялось значительное количество эпителиоцитов с дистрофическими изменениями (см. таблицу). Толщина эпителиального пласта не до-

статочно восстановлена (рис. 5), соотношение стромы к эпителию было близко к 1 : 1 (см. таблицу).

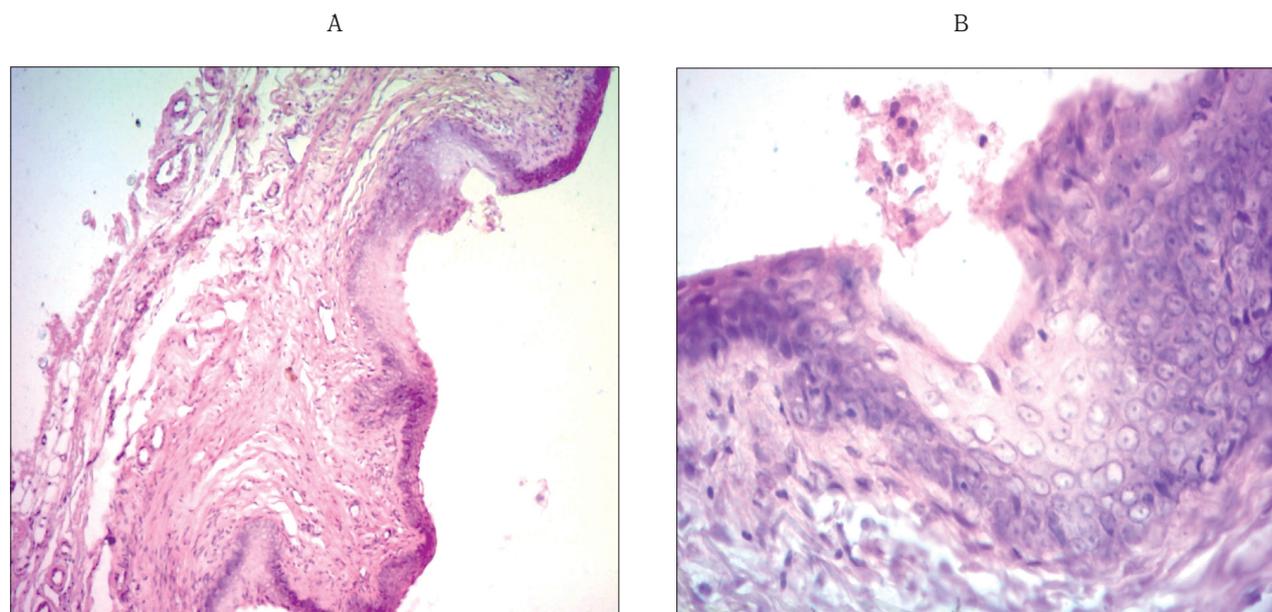
В группе крыс, получавших препарат сравнения Метронидазол, эпителизация зон повреждения была обнаружена на всем протяжении, но регенерация эпителия была неполноценной, восстановление трехслойной структуры эпителия было частичным, и значительное количество эпителиоцитов с дистрофическими изменениями было обнаружено в полях зрения (см. таблицу). Толщина эпителиального пласта не достигла значений контрольной группы (43.3 [34.7–55.6] мкм). Умеренный акантоз был обнаружен (рис. 6).

## CONCLUSION

The following conclusions can be drawn from the study:

1. Treatment with GSLSE vaginal suppositories in a dose of 4.3 mg/kg contributes to the restoration of VM of experimental animals with induced vaginitis, which is confirmed by the results of the morphological study of VM.

2. In terms of therapeutic action efficacy, GSLSE vaginal suppositories are superior to reference preparations such as vaginal suppositories Metronidazole and sea-buckthorn oil suppositories.



**Рис. 6.** Гистологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс, получавших препарат сравнения «Метронидазол»:

А — эпителизация зон повреждения с частичным восстановлением трехслойной структуры эпителиа (ув. 100);  
 В — умеренно выраженный акантоз, дистрофические изменения эпителиоцитов (ув. 400)

**Fig. 6.** Histological changes of the vaginal mucosa in rats receiving the reference preparation Metronidazole:  
 A — epithelization of the disturbed areas with partial restoration of the three-layer structure of the epithelium (magn. 100x); B — moderately expressed acanthosis, dystrophic changes of epitheliocytes (magn. 400x)

стигала показателей контрольной группы (43.3 [34.7–55.6] мкм). Отмечался умеренно выраженный акантоз (рис. 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Фармакотерапия лекарственным препаратом в виде суппозиторий вагинальных с ГЭЛШЛ в дозе 4.3 мг/кг способствует восстановлению СОВ экспериментальных животных с индуцированным вагинитом, что подтверждено результатами морфологического исследования СОВ.

2. По эффективности лечебного действия суппозитории вагинальные с ГЭЛШЛ превосходят препараты сравнения — суппозитории вагинальные «Метронидазол» и суппозитории с облепиховым маслом.

3. Полученные результаты дают основания для дальнейшего углубленного изучения ново-

3. The obtained results provide the basis for further in-depth study of the new medicine, with its subsequent introduction into clinical practice with the aim of expanding the range of domestic medicines for treatment of infectious and inflammatory diseases of lower female genital tract.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

го препарата, с последующим внедрением его в клиническую практику с целью расширения ассортимента отечественных лекарств для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела женского полового тракта.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 432 с.
2. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26 (6). P. 448–454.

## REFERENCES

1. Baisova B.I. et al. (2014). *Gynecology: Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 432 p. In Russ.
2. Kenyon C.R., Osbak K. (2014). Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 26 (6), 448–454.

3. Юнусова И.А., Передерий Е.А., Грохотова К.А. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка интравагинальных лекарственных форм в России // Евразийское научное объединение. 2019. № 3 (50). С. 181–182.
4. Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official J. L 358. 1986 Dec., 18. P. 1–28.
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes / Council of Europe. Strasbourg, 1986. 48 p.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Доклады АН СССР. 1979. Т. 247, № 6. С. 1513–1516.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
8. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юнусова Инна Алексеевна** — аспирант кафедры технологии лекарств, организации и экономики фармации ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Передерий Евгений Алексеевич** — канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой технологии лекарств, организации и экономики фармации ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Телешова Ольга Васильевна** — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины и правоповедения ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Бургело Елена Викторовна** — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины и правоповедения ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Горяникова Инна Николаевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины и правоповедения ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

**Образец цитирования:** Юнусова И.А., Передерий Е.А., Телешова О.В., Бургело Е.В., Горяникова И.Н. Оценка эффективности новых вагинальных суппозиторий с густым экстрактом листьев шалфея лекарственного при лечении неспецифического вагинита в эксперименте // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 1. С. 89–99.

3. Yunusova I.A., Perederiy E.A., Grokhotov K.A. (2019). Marketing research of the pharmaceutical market of intravaginal drug dosage forms in Russia. *Eurasian Scientific Association*, 3 (50), 181–182. In Russ.
4. Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (1986, Dec 18). *Official J. L 358*, 1–28.
5. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Council of Europe (1986). Strasbourg, 48 p.
6. Rybolovtsev Yu.R., Rybolovtsev R.S. (1979). Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR*, 247, 6, 1513–1516. In Russ.
7. Khabriev R.W. (ed.) (2005). *Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacologic Substances*. Moscow: Medicine, 832 p. In Russ.
8. Avtandilov G.G. (2002). *Foundations of Quantitative Pathological Anatomy*. Moscow: Medicine, 240 p. In Russ.

### ABOUT THE AUTHORS

**Yunusova Inna Alekseyevna** — Post-Graduate Student, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, St. Luka Lugansk State Medical University.

**Perederiy Evgeniy Alekseyevich** — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Assistant Professor, Head, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, Saint Luka Lugansk State Medical University.

**Teleshova Olga Vasilyevna** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine and Legal Science, Saint Luka Lugansk State Medical University.

**Burgelo Elena Victorovna** — Assistant, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine and Legal Science, Saint Luka Lugansk State Medical University.

**Goryanikova Inna Nikolayevna** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine and Legal Science, Saint Luka Lugansk State Medical University.

**Citation example:** Yunusova I.A., Perederiy E.A., Teleshova O.V., Burgelo E.V., Goryanikova I.N. (2020). Evaluation of the efficacy of new vaginal suppositories with garden sage leaves solid extract in treatment of non-specific vaginitis in experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 89–99.