



К.О. Степанова, О.В. Должикова, Л.М. Малоштан, Ю.Б. Лар'яновська, Ю.В. Левачкова

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НОВИХ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС» НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПІХВИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ВАГІНІТІ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: запальні захворювання жіночих статевих органів, песарії, експериментальний вагініт, морфологічне вивчення.

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов, pessaries, экспериментальный вагинит, морфологическое изучение.

Key words: inflammatory diseases of female genitals, pessaries, experimental vaginitis, morphological study.

Проведено дослідження нових песаріїв «Клімедекс» на моделі експериментального вагініту у щурів-самиць, викликаного введенням срібла нітрату. У якості препаратів порівняння обрано вагінальні таблетки «Мікожинакс» та «Супозиторії з обліпиховою олією». У результаті морфологічного дослідження стану піхви щурів доведено, що песарії «Клімедекс» сприяють швидкому загоєнню ерозивних ушкоджень піхви та зменшують запалення, перевершуючи за цими показниками препарати порівняння.

Проведены исследования новых пессариев «Климедекс» на модели экспериментального вагинита у крыс-самок, который вызвали введением серебра нитрата. В качестве препаратов сравнения взяты влагалищные таблетки «Микожинакс» и «Суппозитории с облепиховым маслом». В результате морфологического изучения состояния влагалищ крыс доказано, что пессарии «Климедекс» способствуют быстрому заживлению эрозийных повреждений влагалища и уменьшают воспаление, превосходя по данным показателям препараты сравнения.

The study of new pessaries «Klimedeks» was carried out on the model of experimental vaginitis caused by nitrate silver in female rats. Vaginal tablets «Mycogynax» and «Hippopheae oleum suppositories» were chosen as a reference medicines. The study of the morphological structure of rat's vaginas proved that pessaries «Klimedeks» helped fast healing of erosion damages of vagina and reduced inflammation better than reference medicines such as the vaginal tablets «Mycogynax» and «Hippopheae oleum suppositories».

За останні роки у всіх країнах світу відзначається ріст запальних захворювань жіночих статевих органів (ЗЗЖСО). Сьогодні запальні захворювання не тільки посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності, але є найбільш частою причиною госпіталізації жінок репродуктивного віку й створюють основні медичні, соціальні та економічні проблеми в усьому світі.

Питанням терапії ЗЗЖСО присвячено велику кількість наукових досліджень, але запропоновані методи не завжди дають позитивний результат. За даними різних авторів, дедалі частіше спостерігаються рецидиви захворювань [1,2].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення фармакологічної активності нових комбінованих песаріїв, умовно названих «Клімедекс» для лікування вагінітів (вміст: гідрофобна основа – вітепсол, загальна кількість діючих речовин – 555 мг), розроблених на кафедрі ТЛ НФаУ під керівництвом професора Т.Г. Ярних [3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення фармакологічної активності песаріїв проводили на моделі експериментального вагініту, викликаного шляхом введення у піхву дослідних тварин тампону з 10% розчином нітрату срібла та його експозицією 5 хвилин [4]. Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самицях вагою 180–200 г, яких відбирали для експерименту в одній фазі естрального циклу.

Тварини попередньо розподіляли на 6 експериментальних груп по 7 щурів у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія; 3 – тварини, яким вводили песарії

«Клімедекс» (555 мг/кг); 4 – тварини, яким вводили препарат порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс» (метронідазол – 200 мг, хлорамфенікол – 80 мг, дексаметазону ацетат – 0,5 мг, ністатину – 100000 МО) [5]; 5 – тварини, яким вводили препарат порівняння «Супозиторії з обліпиховою олією» (500 мг/кг) [6]; 6 – тварини, яким вводили препарат порівняння у вигляді песаріїв, що містили лише основу вітепсол (плацебо), з метою виключення можливого додаткового її впливу. Дози досліджуваних песаріїв і препаратів порівняння вводили в перерахунок за загальноновживаним в експериментальній фармакології коефіцієнтом видової стійкості Ю.Р. Риболовлева [6].

Лікування досліджуваними препаратом і препаратами порівняння тривало 5 діб. Після закінчення лікування тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, згідно з вимогами біоетики й оцінювали вплив супозиторіїв «Клімедекс» у порівнянні з референс-препаратами.

Підготовку зразків ПЗ для гістологічного дослідження проводили за загальноприйнятими методами [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показала оглядова мікроскопія, у інтактних щурів структурна організація слизової піхви відповідала нормі. Епітелій, що її вистеляв, був багатошаровим, плоским. У ньому розрізняли базальний, проміжний і роговий шари. Клітини базального та проміжного шару щільно прилягали одна до одної. Зроговілий шар на поверхні епітеліального пласта місцями помірно відшаровувався. Власна пластинка слизової (строма) мала ознаки доволі щільної сполучної

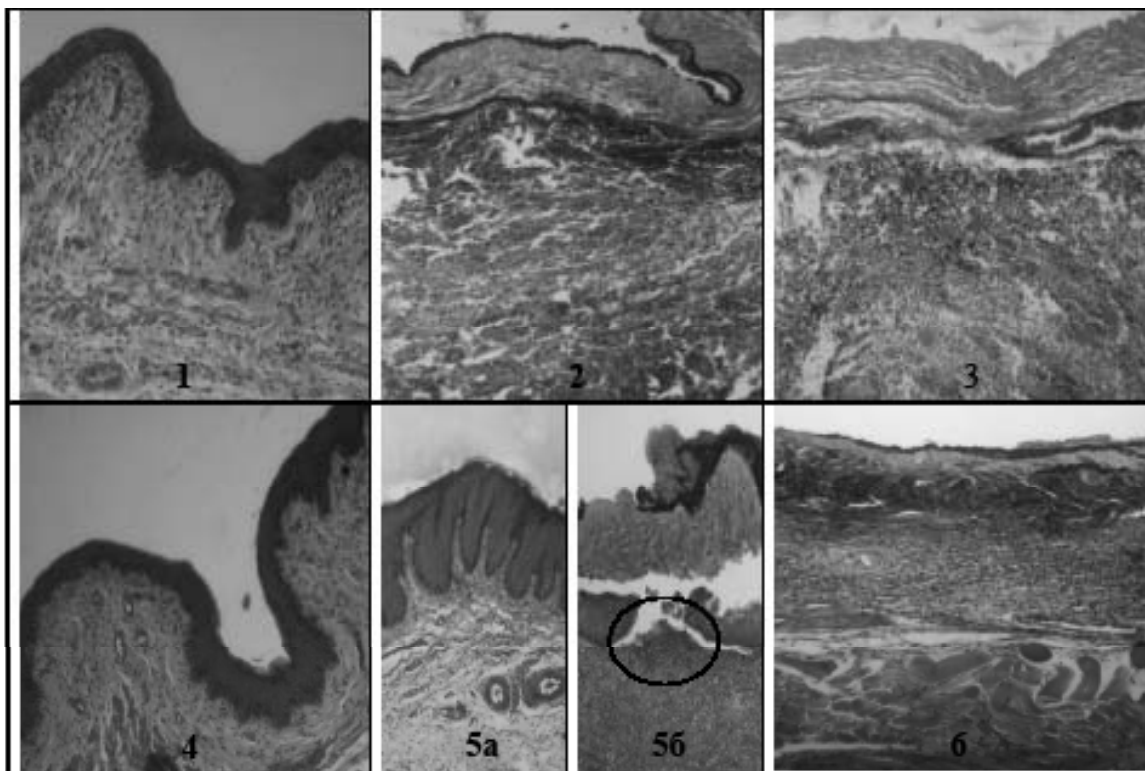


Рис. 1. Піхва щурів: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яким вводили плацебо; 4 – тварини, яким вводили пессарії «Клімедекс»; 5 (а, б) – тварини, яким вводили препарат порівняння «Супозиторії з обліпиховою олією»; 6 – тварини, яким вводили препарат порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс». Мікрофото: забарвлення гематоксилін-еозином. x100

тканини. Її межа з епітелієм нерівна, у вигляді сосочків вона вдавалася у епітелій. Ближче до м'язового шару вона переходила у підслизову оболонку, що мала вигляд пухкої волокнистої тканини, містила лімфоцити, фібробласти, нечисленні кровеносні судини. Підслизова оболонка безпосередньо переходила у м'язову оболонку (рис. 1.1).

У групі контрольної патології на 6 день після інтравагінального введення 10% розчину азотнокислого срібла у піхві всіх щурів цієї групи виявлено сильну патологію. Стінка піхви значно потовщена, некротизована, на її поверхні плівка, що містила пігмент. У більшості тварин некроз зачіпав слизову, підслизову й м'язову оболонки, у нечисленних випадках обмежувався слизовою. При цьому підслизова оболонка значно розширена, з виразною гострою запальною реакцією, паралітичним розширенням кровеносних судин, тромбозом, припиненням току крові у них. По краях полів некрозу, а доволі часто і на відстані від нього, епітелій розростався, потовщувався, у його проміжному шарі видно збільшення кількості рядів шипуватих клітин, епідермальні вирости подовжені, глибоко проникали у строму (акантоз). Клітини базального та проміжного шару часто втрачали тісний зв'язок між собою, внаслідок чого між ними з'являлися щілини (акантоліз), у поверхневих відділах епітелію є ознаки порушення процесу зроговіння (дискератоз) – частина клітин набувала шароподібної форми, втрачаючи зв'язок між собою, перетворювалась на так звані круглі тіла. Колагенова строма набрякла, часто з ознаками запалення (рис. 1.2).

Введення вагінальних свічок «Клімедекс» дуже позитивно вплинуло на стан слизової піхви самок щурів. Лише у одному випадку у слизовій спостерігали мікроскопічні поодинокі поверхневі ерозії, запальну реакцію у стромі. У всіх інших самок стан слизової відповідав нормі. Епітелій, що вкривав поверхню, також переважно не змінений, лише у деяких тварин місцями видно його потовщення, акантоз і вогнищевий акантоліз (рис. 1.4).

Лікування супозиторіями з обліпиховою олією (референс-препарат), сприяло запобіганню некрозу слизової піхви у 4 з 7 самок. Стан епітеліального покриву та стромі слизової оболонки 1 з них відповідав фізіологічній нормі. У решти виявляли різні за виразністю акантозні розростання покривного епітелію, ознаки акантолізу та дискератозу, запальну реакцію у слизовій, набухання колагенової стромі (рис. 5а). Ще у 3 щурів на досліджених зразках траплялись різні за розміром ділянки некрозу слизової, що розповсюджувались на різну глибину. Зверху ці ділянки були прикриті, аналогічно контрольній патології, плівкою, що містила пігмент. При мікротравмі спостерігали зростання епітелію під некротизованим і відшарованим шаром (рис. 5б). Поза місцями пошкодження слизова мала залишкові ознаки запалення, епітелій потовщений, іноді з явищами акантозу, дискератозу.

При впливі референс-препарату – вагінальних таблеток «Мікожинакс» – реєстрували незначний лікувальний ефект на слизову. У 5 з 7 самок мало місце некротичне ураження піхви, глибина якого дещо варіювала. Часто дефект при-



кривала пігментована плівка. При не дуже виразній глибині дефекту спостерігали розвиток доволі зрілої грануляції на місці підслизового шару. По краях некрозу слизова набрякла, з вогнищами запалення. На відстані від ділянок з пошкодженням слизової епітелії потовщений, наявний акантоз, явища акантолізу та дискератозу. Лише у 2 тварин структурні зміни слизової відсутні, однак у покривному епітелії виявлено ознаки різного за виразністю акантозу, акантолізу, дискератозу, а у стромі – залишки запальної реакції (рис. 1.6).

Песарії, що містили лише основу вітепсол (плацебо), практично не мали лікувального ефекту на стан слизової піхви після її опіку. У 85,7% тварин виявлено поширений як за глибиною, так і за довжиною некроз, виразно пігментовану щільну плівку на поверхні. В 1 випадку простежено навіть спайку стінки піхви зі стінкою кишки. Епітелії як по краях некрозу, так і на відстані від нього часто розростався, був з виразними ознаками акантозу, акантолізу, дискератозу (рис. 1.3). Строма поза зонами ураження набрякла, часто з запальними процесами.

ВИСНОВКИ

Проведені гістологічні дослідження свідчать, що нові песарії «Клімедекс» мають значний позитивний вплив на стан піхви шурів на моделі експериментального вагініту, сприяючи швидкому загоєнню ерозивних ушкоджень піхви, зменшуючи запалення.

Нові песарії «Клімедекс» за лікувальним ефектом перевершують препарати порівняння – вагінальні таблетки «Мікожинакс» і «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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко І.В. Оптимізація комплексного лікування хворих з запальними захворюваннями жіночих статевих органів змішаної етіології: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Антоненко Інеса Володимирівна. – О., 2006. – 144 с.
2. Чайка В.К. Комплаентность и эффективность в лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В.К. Чайка, О.Н. Долгошапка // Здоровье женщины. – 2006. – №3 (27). – С. 56–60.
3. Заявка на винахід Україна, МПК (2010) А61К 9/02 А61К 31/00 А61К 36/72 А61Р 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.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2010 13756; заявл. 19.11.2010.
4. Заявка на корисну модель Україна, МПК (2010) А61К 33/38 Спосіб моделювання асептичного запалення слизової оболонки піхви / Степанова К.О., Должикова О.В., Малоштан Л.М., Малоштан А.В.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u 2010 13756; заявл. 07.02.2011.
5. Компендиум 2007 – лекарственные препараты: В 2 т. / В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, В.И. Мальцев, С.В. Сур, И.А. Зупанец и др.; Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
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. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.

Відомості про авторів:

Степанова К.О., аспірант каф. біології, фізіології та анатомії людини НФаУ.

Должикова О.В., к. фарм. н., доцент каф. біології, фізіології та анатомії людини НФаУ.

Малоштан Л.М., д. біол. н., професор, зав. каф. біології, фізіології та анатомії людини НФаУ.

Лар'яновська Ю.Б., ст. науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Левачкова Ю.В., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків НФаУ.

Адреса для листування:

Степанова Катерина Олександрівна. 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12, каф. біології, фізіології та анатомії людини НФаУ.

Тел: (057) 706 30 73.

E-mail: StKatrin_NFaY@mail.ru