

Л. В. Онищук

Вплив вагінальних супозиторіїв з протизапальною та протимікробною активністю на функціональні показники лейкоцитів крові щурів за умов експериментального вагініту

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: експериментальний вагініт, супозиторії, лейкоцити, функціональні показники

Запальні захворювання сечостате-вих органів у жінок – це складна й недостатньо вивчена проблема, яка може призвести до невиношування вагітності, безпліддя та порушення репродуктивного здоров'я жінки загалом. Серед причин безпліддя запальні процеси сечостате-вих органів у жінок та їхні наслідки складають понад 75 % [1–3]. У разі потрапляння в організм збудника інфекційного або іншого запального захворювання розпочинають діяти механізми неспецифічного протиінфекційного захисту, а також формуватися клітинна та гуморальна специфічна щодо збудника імунна відповідь. На бактеріальні збудники переважно формується гуморальна імунна відповідь, а в разі формування відповіді на інтервенцію вірусів та інших внутрішньоклітинних патогенів переважає клітинна імунна відповідь [4–7].

У жінок, хворих на вагініт, характерними є зміни показників неспецифічної ефекторної системи. Відомо про зниження фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів, їхньої захоплюючої здатності, можливо внаслідок значного зниження активності системи комплементу та концентрації природних антитіл, що призводить до послаблення опсонізації бактерій, а також зменшення внутрішньоклітинного переварювання бактерій – бактеріцидної активності та потенційної здатності до бактеріцидної дії фагоцитуючих клітин [8].

Мета дослідження – визначити вплив вагінальних супозиторіїв з протизапальною та протимікробною активністю на функціональні показники лейкоцитів крові щурів за умов експериментального вагініту.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 35 щурах-самках лінії Wistar масою 200–220 г. У дослідженні використано модель експериментального вагініту (ЕВ), який відтворювали введенням у піхву тампона, зрошеного 10 % розчином азотнокислого срібла та його експозицією протягом 5 хв [9]. Як показали результати дослідження, введення в піхву означеного агента призводило до опіків і некрозу поверхневого шару слизової оболонки. Тварини були розподілені на 5 груп: 1 – інтактні тварини, контроль; 2 – тварини з моделюваним ЕВ; 3 – ЕВ + основа (О); 4 – ЕВ + новий комбінований досліджуваний препарат з протизапальною та протимікробною активністю у вигляді вагінальних супозиторіїв (ДП); 5 – ЕВ + препарат порівняння Нео-Пенотран® (ЕкселтісХелске С.Л., Іспанія у вигляді вагінальних супозиторіїв (ПП)). Досліджуваний препарат містив ібупрофен 0,08 мг, клотримазол 0,4 мг і метронідазол 0,1 мг у вигляді супозиторіїв. Нео-Пенотран® у своєму складі мав міконазол 0,1 мг і метронідазол 0,5 мг. Обидва лікарські засоби включали ідентичну основу – вітепсол. Дозу досліджуваних препаратів розраховували з використанням коефіцієнтів перерахунку за Ю. Р. Риболовлевим [10]. Тривалість введень складала 5 дб. Після завершення експерименту тварин виводили з дослідів відповідно до етичних принципів експериментів на

тваринах, ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000 р.), що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Забір крові в тварин здійснювали вранці після голодування (12 год), під легким ефірним наркозом. Для запобігання процесу згортання крові використовували гепарин (50 МО). Лейкоцити отримували в день експерименту з периферичної крові піддослідних тварин після гіпотонічного лізису еритроцитів [11]. Продукцію активних форм кисню (АФК) у лейкоцитах крові вимірювали, використовуючи 2',7'-дихлорофлуоресцеїн діацетат (2',7'-Dichlorofluorescein diacetate MW 485.27, 35845, Sigma-Aldrich) у кінцевій концентрації 25 мкмоль [12]. Інтенсивність випромінювання досліджуваних зразків реєстрували за каналом log FL1 (515–535 нм) на протоковому цитофлуориметрі COULTER EPICS XL (BeckmanCoulter, США), який оснащений аргонним лазером ($\lambda_{\text{збудж.}} = 488 \text{ нм}$) (рис. 1). Прийнято вважати, що інтенсивність флуоресценції 2',7'-дихлорофлуоресцеїн діацетату прямо пропорційна вмісту таких

АФК у клітинах, як гідроксил радикал $^{\circ}\text{OH}$ і пероксинітрит ONOO^- .

Оцінку перерозподілу між різними популяціями лейкоцитів проводили з використанням двох параметрів протокового цитофлуориметра: за величиною прямого (FS, розмір клітин) і бічного світлорозсіювання (SS, гранулярність клітин) (рис. 2). Для агранулоцитів (в основному це лімфоцити та частково моноцити) характерними є низька гранулярність (круглі ядра клітин) і відносно малі розміри клітини (6–8 мкм), у той час як гранулоцити (в основному це нейтрофіли, а також базофіли та еозинофіли) характеризуються високою гранулярністю (сегментоядерність клітин), та розміри клітини коливаються в діапазоні від 9–12 мкм.

Відсоток фагоцитуючих клітин і поглинання макрофагами живих бактерій у зразках було визначено з використанням флуоресцентних живих бактерій *Escherichia coli* за методикою, подібною до описаної [13]. Клітини інкубували 90 хв за 37 °С з живими флуоресцентними бактеріями *E. coli* в концентрації $6 \cdot 10^6$ бактерій/мл. Після відмивки було проведено аналіз на протоковому цитофлуориметрі за каналом log FL1 (515–535 нм). Прин-

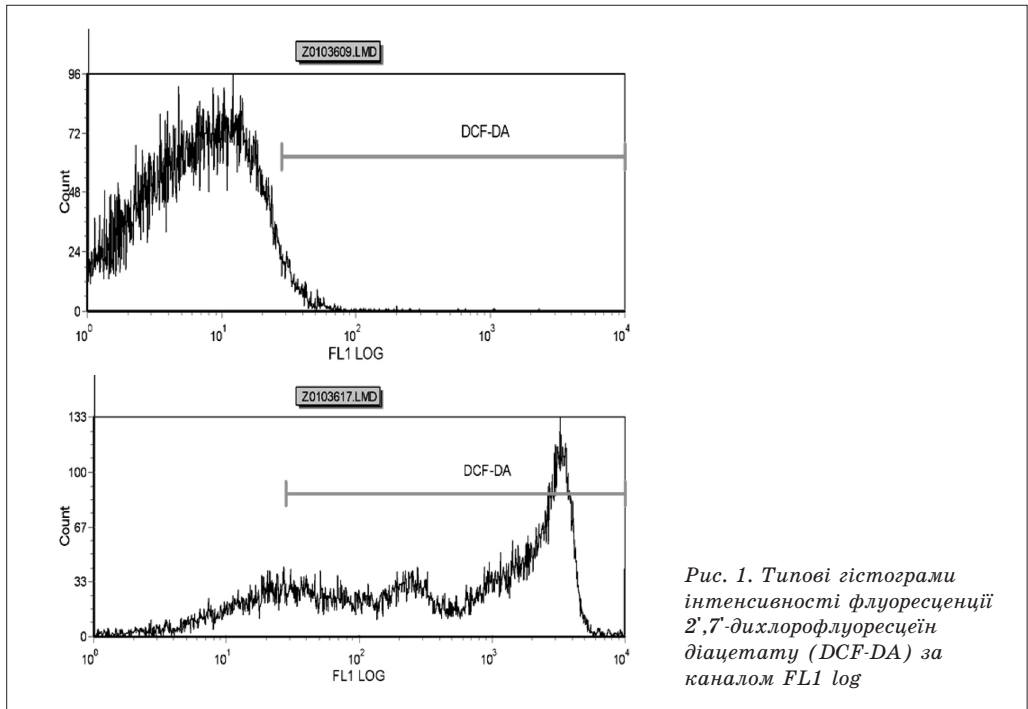


Рис. 1. Типові гістограми інтенсивності флуоресценції 2',7'-дихлорофлуоресцеїн діацетату (DCF-DA) за каналом FL1 log

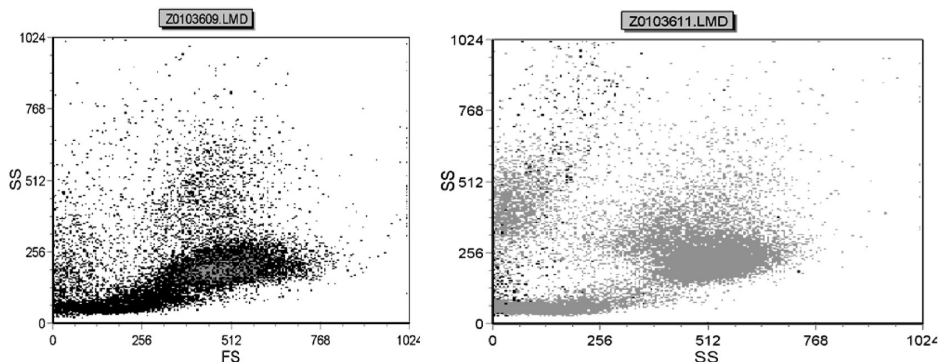


Рис. 2. Типова гістограма розподілу між популяціями лейкоцитів за величиною прямого (FS) і бічного світлорозсіювання (SS)

цип методу визначення фагоцитарної активності ґрунтується на поглинанні нейтрофілами, моноцитами та макрофагами (шляхом фагоцитозу) бактерій *E. coli*, що експресують зелений флуоресцентний протеїн з молекулярною масою 26,9 кДа, який флуоресцює зеленим світлом у разі збудження світлом синього кольору (лазером, 488 нм) (рис. 3). Відповідно, чим більше бактерій поглинула клітина, тим вища інтенсивність флуоресценції.

Було проаналізовано понад 10 000 подій з кожного зразка. Обробку результатів проводили за допомогою програми FCS Express V3.

Статистичну обробку отриманих вибірок даних методом протокової цитометрії проводили з застосуванням програми Origin Labversion 8.0. Результати надано у вигляді середнього значення (M) та середнього квадратичного відхилення (\pm SD). Вірогідність розхо-

дження результатів аналізу між групами порівняння визначали методом однофакторного дисперсійного аналізу (one way ANOVA) з наступним тестом Tukey (post-hoc test). Відмінності між групами вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. ЕВ характеризується інфільтрацією нейтрофілів і меншою мірою макрофагів у слизову оболонку піхви та розвитком місцевого запалення [14], що позначається на функціональних змінах лейкоцитів крові. Для оцінки функціонального стану лейкоцитів і змін співвідношення між гранулярними та агранулярними лейкоцитами застосовано метод протокової цитометрії, який дозволив оцінити фагоцитарну активність, продукцію АФК, зміни співвідношення типів лейкоцитів.

Згідно з результатами експериментальних досліджень, отриманих за умов

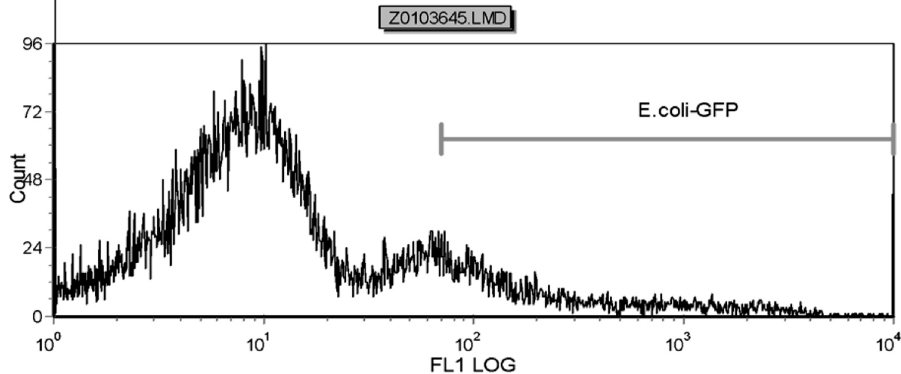


Рис. 3. Гістограма, що відображає фагоцитоз лейкоцитами флуоресцентних бактерій *E. coli* за каналом log FL1

ЕВ, у щурів були виявлені статистично значущі зміни у відсотковому співвідношенні між двома основними типами лейкоцитів у бік переважання гранулоцитів, а саме: гранулоцити периферичної крові в щурів з ЕВ становили 70,6 % проти 58,5 % у контролі (рис. 4). Ці результати вказують на збільшення кількості гранулярних лейкоцитів у периферичній крові, що пов'язано з відповіддю імунної системи дослідних тварин на запалення слизової оболонки піхви. Зміщення співвідношення лейкоцитів у бік гранулоцитів є системною відповіддю на розвиток запалення в піхві, що було виявлено в попередніх морфологічних дослідженнях [14]. Запалення супроводжується значною інфільтрацією нейтрофілів у слизову оболонку піхви [15], це викликає деструктивні зміни епітеліальної пластинки, втрату її цілісності, а також еміграцію запального інфільтрату в просвіт органа.

У групах, де використовували О, ДП і ПП, вірогідної різниці щодо групи з ЕВ не встановлено, розподіл типів лейкоцитів був у межах похибки. Тенденція до зміщення у бік агранулярних лейкоцитів під впливом ДП свідчить про часткове зменшення відповіді лейкоцитів периферичної крові та зменшення ознак запалення (рис. 4).

За показником відносної флуоресценції DCF-DA, що вказує на активність продукції АФК, якими утилізуються продукти фагоцитозу в лізосомах лейкоцитів, виявлено більше ніж 2-разове

збільшення в гранулоцитах і часткове зниження АФК в агранулоцитах крові щурів з ЕВ порівняно з контрольною групою тварин ($P < 0,05$) (рис. 5). Це свідчить про гостру прозапальну реакцію гранулоцитів крові, які головним чином представлені нейтрофілами. Інфільтрацію нейтрофілів виявлено в слизовій оболонці піхви, тому показники є додатковим підтвердженням запалення та вказують на їхню функціональну активацію.

У групі з використанням ДП встановлено вірогідне зменшення значень флуоресценції DCF-DA в гранулоцитах та їхнє збільшення в агранулоцитах, що опосередковано вказує на зменшення прозапальної реакції та нормалізацію стану лейкоцитів периферичної крові.

У групі з ПП збільшення функціональної активності агранулоцитів було вірогідним ($P < 0,05$), а функціональна активність гранулоцитів статистично не відрізнялася від ЕВ.

Різниця за показником відносної флуоресценції DCF-DA гранулоцитів між групами з ЕВ, яким вводили О, не встановлено, тобто ці результати вказують на те, що за ЕВ відбувається активація ланки клітинного імунітету, який реалізується нейтрофілами.

Іншим функціональним показником лейкоцитів є їхня фагоцитарна активність, а саме показник фагоцитарного числа. У групі щурів з ЕВ встановлено достовірне зниження фагоцитарного числа в лейкоцитах на 27 %, тобто

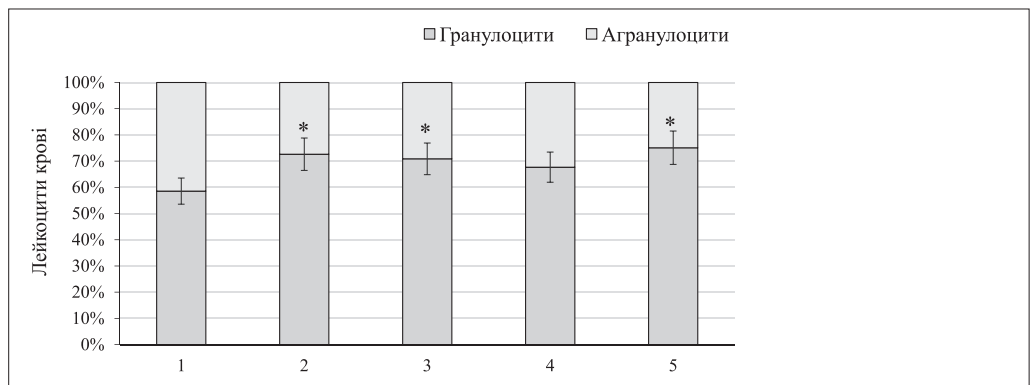
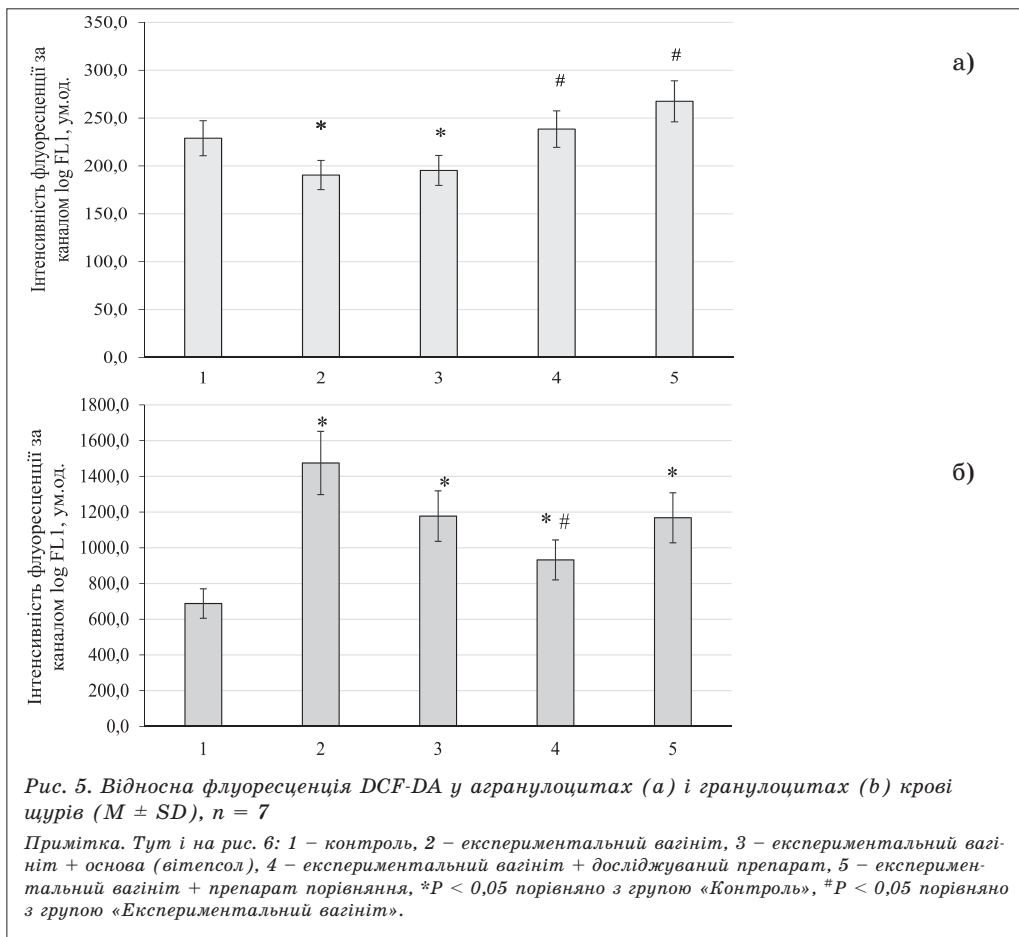


Рис. 4. Співвідношення лейкоцитів у крові піддослідних тварин, %, $n = 7$

Примітка. 1 – контроль, 2 – експериментальний вагініт, 3 – експериментальний вагініт + основа (вітепсол), 4 – експериментальний вагініт + досліджуваний препарат, 5 – експериментальний вагініт + препарат порівняння, * $P < 0,05$ порівняно з групою «Контроль».



кількості поглинутих бактерій/клітину (рис. 6). Це можна пояснити збільшенням у периферичній крові малодиференційованих гранулоцитів, зокрема, нейтрофілів, які в меншому ступені фагоцитують бактерії, а також виснаження цієї ланки клітинного імунітету на тлі пролонгації запального процесу в піхві щурів з ЕВ. За введення щуром з ЕВ О та ПП фагоцитарне число вірогідно не відрізнялося від групи з модельованим вагінітом, тоді як застосування ДП призвело до часткової нормалізації показника інтенсивності фагоцитозу лейкоцитами крові, що опосередковано вказує на відновлення імунної ланки периферичної крові, яка реалізується за участю фагоцитуючих гранулоцитів.

Таким чином, ЕВ характеризується розвитком місцевої запальної реакції, яка полягає в інфільтрації лейкоцитів у слизову оболонку піхви, фагоцитозом патогенної мікрофлори та продук-

тів розпаду загиблих клітин. Ці зміни супроводжуються одночасною системною імунною відповіддю організму на запалення, яка включає збільшення в периферичній крові кількості лейкоцитів, що реалізують фагоцитарну ланку імунітету. Остання реалізується нейтрофілами та моноцитами. Тому оцінка функціональної активності лейкоцитів дозволила оцінити стан імунної відповіді організму за експериментального вагініту та протизапальний вплив препаратів.

Як вже описано в гістологічних дослідженнях [14], зміни слизової оболонки піхви полягали в інфільтрації поліморфноядерних нейтрофілів і макрофагів, а методом протокової цитометрії додатково встановлено зміни розподілу лейкоцитів периферичної крові у бік переважання гранулоцитів, основну кількість яких складають поліморфноядерні нейтрофіли. У лейкоцитах відбувалося збільшення

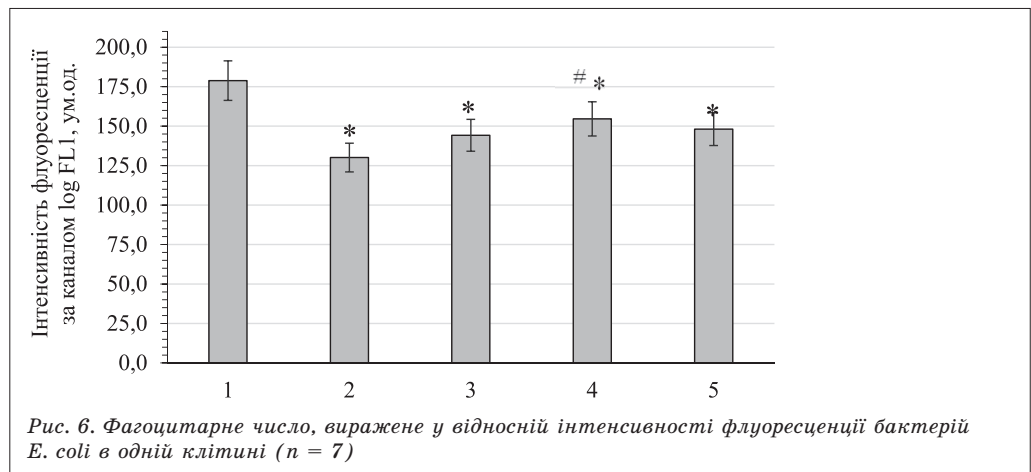
продукції АФК і зменшення фагоцитарного числа в гранулоцитах. Це пояснюється активацією та інфільтрацією поліморфноядерних нейтрофілів з периферичної крові в тканини піхви та опосередковано вказує на збільшення кількості гранулоцитів за рахунок малодиференційованих нейтрофілів (юних, паличкоядерних). Застосування основи супозиторіїв вітепсолу сприяло частковому збереженню епітелію слизової оболонки, тобто запобігало деструктивним змінам у піхві [16].

Вплив ПП на запалення в піхві полягав у незначній дії проти інфільтрації поліморфноядерних нейтрофілів, а деструктивні зміни епітеліальної пластинки продовжували розвиватись. Зміни імунної ланки позначились на збільшенні кількості гранулоцитів у периферичній крові, що підтвердило наявність системної запальної відповіді. Зміни в продукції АФК і фагоцитарній активності статистично майже не відрізнялися від ЕВ.

Вплив досліджуваного препарату позначився на суттєвому зменшенні кількості та обсягу лейкоцитарних інфільтратів у слизову оболонку піхви, достовірному збільшенні товщини структурно збереженої епітеліальної пластинки. Дія ДП була статистично значимо більшою порівняно з О і ПП за морфологічними ознаками, у більшому ступені захищала слизову оболонку від прогресуючих дистрофічних змін порівняно з ПП. На рівні лейкоцитів периферичної крові також встановлено достовірне збільшення показників

фагоцитозу гранулоцитів, що має відношення головним чином до нейтрофілів. Дія ДП найімовірніше пов'язана з включенням до складу супозиторіїв протизапального інгредієнту – ібупрофену. Ібупрофен зменшує міграцію й агрегацію поліморфноядерних нейтрофілів [17], але не пригнічує продукції АФК [18], тобто має протизапальний вплив без цитотоксичної дії. У попередньому дослідженні виявлено зменшення інфільтрації нейтрофілів у слизову оболонку піхви [14] і одночасне збільшення гранулоцитів у крові та відновлення активності фагоцитозу. Клотримазол також пригнічує міграцію нейтрофілів і не впливає на їхню життєздатність [19, 20]. У власних дослідженнях також було встановлено зменшення генерації АФК гранулярними лейкоцитами, тенденцію до підвищення фагоцитарного числа. Тобто, комбінація даних інгредієнтів у ДП збільшила протизапальну дію шляхом корекції функціональної активності лейкоцитів, а в комплексі з О запобігала деструктивним змінам і зроговінню епітелію слизової оболонки.

Таким чином, встановлено, що досліджені вагінальні супозиторії на моделі ЕВ *in vivo* впливають на розвиток місцевого запального процесу і позначаються на системній функціональній відповіді лейкоцитів. Збільшення співвідношення лейкоцитів у бік гранулоцитів й активація продукції АФК за ЕВ є достовірним свідченням розвитку запалення, а зменшення показників фагоцитозу в лейкоцитах периферичної крові



пов'язано з частковим виснаженням імунної системи у відповідь на значну інфільтрацію поліморфноядерних нейтрофілів у слизову оболонку піхви. Дія ДП призводила до достовірного зменшення продукції АФК лейкоцитами периферичної крові, зменшення інфільтрації нейтрофілів у слизову оболонку піхви та проявів запалення. На основі структурних змін у слизовій оболонці піхви зроблено висновок про більш виразний ефект ДП порівняно з О та ПП, що пояснюється комплексною дією на епітелій піхви, пригніченням прозапальної інфільтрації та відновленням фагоцитарної активності лейкоцитів, як прояву природного неспецифічного імунітету.

Висновки

1. Досліджено функціональні показники лейкоцитів крові в щурів з ЕВ. Місцева запальна реакція позначилася на системній відповіді лейкоцитів периферичної крові: відбувається інтенсифікація продукції АФК у гранулярних лейкоцитах (за флуоресценцією DCF-DA) на 114,4 %, зменшення фагоцитарного числа гранулярних лейкоцитів на 27,2 %. Остан-

не є свідченням зменшенням фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові за умов запального процесу в піхві.

2. Введення ДП сприяло нормалізації функціональних показників гранулярних лейкоцитів периферичної крові. Фармакологічна дія досліджуваних зразків позначилася на відновленні фагоцитарної активності лейкоцитів і зменшенні продукції АФК, на що вказує менший рівень флуоресценції DCF-DA. Співвідношення лейкоцитів статистично не відрізнялося від показників у контрольній групі. Дія ДП вказує на пригнічення прозапальної активації лейкоцитів периферичної крові, що є проявом пригнічення розвитку запального процесу.
3. Введення ПП показало тенденцію до нормалізації функціональних показників гранулярних лейкоцитів периферичної крові. Співвідношення лейкоцитів і зміни продукції АФК достовірно не відрізнялися від показників у групі з експериментальним вагінітом, що можна пояснити відсутністю прогизапального компонента в даному лікарському засобі.

1. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза / П. Н. Веропотвелян, В. А. Потапов, Н. П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (38). – С. 143–147.
2. Нагорна В. Ф. Мікроекологія статевих шляхів у разі хронічних запальних процесів органів репродуктивної системи / В. Ф. Нагорна, Т. Є. Старушенко // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 154–156.
3. Epidemiologic, clinical and microbiological characteristics of nosocomial urinary infection in the spinal cord lesioned patient / G. E. Hernandez, P. F. Zamora, A. M. Martinez [et al.] // Adas Urol Esp. – 2007. – V. 31, № 7. – P. 764–770.
4. Медуницын Н. В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней / Н. В. Медуницын, В. И. Покровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 528 с.
5. Стан місцевого імунітету статевих та сечовивідних шляхів у жінок в нормі та за наявності інфекційної патології / О. В. Ромащенко, А. В. Руденко, Л. О. Либідь [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 5. – С. 93–97.
6. Сингур О. А. Роль провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1а, ИЛ-8, ФНО-а) и оксида азота в патогенезе неосложненной гонореи / О. А. Сингур, В. Б. Туркутоков, Л. Г. Сингур // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 5. – С. 35–36.
7. Use of an immunochromatographic assay for rapid detection of Trichomonas vaginal specimens / J. S. Huppert, B. E. Batteiger, P. Braslins [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – № 43 (2). – P. 684–687.
8. Яковичук Н. Д. Клінічно-імунологічні дослідження стану клітинної та гуморальної ланок системи імунітету у жінок, хворих на бактеріальний вагініт / Н. Д. Яковичук, І. Й. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1 (53). – С. 101–104.
9. 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. – № у 2011 01356; заявл. 07.02.2011; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.
10. 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.

11. Vuorte J. Evaluation of red blood cell lysing solutions in the study of neutrophil oxidative burst by the DCFH assay / J. Vuorte, S. E. Jansson, H. Repo // *Cytometry*. – 2001. – V. 43, № 4. – P. 290–296.
12. Вплив інгібіторів полі(ADP-рибозо)полімерази на деякі показники оксидативного стресу в лейкоцитах крові за стрептозотозинного діабету у щурів / М. М. Гузик, К. О. Дякун, Л. В. Яніцька, Т. М. Кучмеровська // *Український біохімічний журнал*. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 62–70.
13. A Simple Assay to Measure Phagocytosis of Live Bacteria / H. Bicker [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2008. – V. 54, № 5. – P. 911–915.
14. Nizhenkovska I. Efficacy study of vaginal suppositories with anti-inflammatory and antimicrobial effect on a model of experimental vaginitis / I. Nizhenkovska, L. Onyshchuk, S. Savosko // *Recipe*. – 2018. – № 6. – С. 834–843.
15. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: «Neutrophil Anergy» / Yano J., Peters B. M., Noverr M. C. [et al.] // *Infect Immun*. – 2018. – V. 86, Is. 3. – 12 p.
16. Чахирова А. А. Разработка технологии и анализ суппозитория против воспалительного действия / А. А. Чахирова, В. А. Чахирова // *Фармация и фармакология*. – 2015. – № 4. – С. 21–24.
17. Effect of ibuprofen on neutrophil migration *in vivo* in cystic fibrosis and healthy subjects / M. W. Konstan, J. E. Krenicky, M. R. Finney [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – V. 306 (3). – P. 1086–91.
18. The inactivation of the polymorphonuclear leukocyte by non-steroidal anti-inflammatory drugs / S. Abramson, H. Edelson, H. Kaplan [et al.] // *Inflammation*. – 1984. – Jun., 8 Suppl. – P. S103–8.
19. Davies R. R. Antifungal drugs affecting the chemotaxis of polymorphonuclear neutrophils / R. R. Davies, F. Zaini // *Sabouraudia*. – 1985. – V. 23 (2). – P. 119–23.
20. Azole derivative drugs inhibit neutrophil chemotaxis by blocking the Calcium permeant channel TRPM2 (140.12). S. Partida-Sanchez, A. Sumoza-Toledo, H. Bhagat [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – April 1, 184 (1 Supplement) 140.12.

Л. В. Онищук

Вплив вагінальних супозиторіїв з протизапальною та протимікробною активністю на функціональні показники лейкоцитів крові щурів за умов експериментального вагініту

На моделі експериментального вагініту (ЕВ) оцінено функціональні показники лейкоцитів крові щурів за дії нового потенційного комбінованого лікарського засобу у вигляді вагінальних супозиторіїв.

Дослідження проведено на 35 щурах-самках лінії Wistar масою 200–220 г. Тварини були розподілені на 5 груп: 1 – інтактні тварини, контроль; 2 – тварини з модельованим ЕВ; 3 – ЕВ + основа (О); 4 – ЕВ + новий комбінований досліджуваний препарат з протизапальною та протимікробною активністю у вигляді вагінальних супозиторіїв; 5 – ЕВ + препарат порівняння Нео-Пенотран®, ЕкселтісХелске С.Л., Іспанія (вагінальні супозиторії). Досліджуваний препарат містив ібупрофен, клотримазол і метронідазол. Нео-Пенотран® у своєму складі мав міконазол і метронідазол. Обидва лікарські засоби включали ідентичну основу – вітепсол. Через 5 днів з часу моделювання ЕВ проведено дослідження крові щурів.

Згідно з результатами експериментальних досліджень, отриманими на моделі експериментального вагініту в щурів, були виявлені статистично значущі зміни в процентному співвідношенні/перерозподілі між двома основними типами лейкоцитів. Місцева запальна реакція позначилась на системній відповіді лейкоцитів периферичної крові: відбувається інтенсифікація продукції активних форм кисню (АФК) у гранулярних лейкоцитах (за флуоресценцією DCF-DA) на 114,4 %, зменшення фагоцитарного числа гранулярних лейкоцитів на 27,2 %.

Введення препарату порівняння показало тенденцію до нормалізації функціональних показників гранулярних лейкоцитів периферичної крові. Співвідношення лейкоцитів і зміни в продукції АФК статистично не відрізнялися від показників у групі з ЕВ, що пояснюється відсутністю протизапального компоненту в даному лікарському засобі.

Використання досліджуваного препарату сприяло нормалізації функціональних показників гранулярних лейкоцитів периферичної крові. Фармакологічна дія досліджуваного комбінованого препарату позначилась на відновленні фагоцитарної активності лейкоцитів та зменшенні продукції АФК, що є проявом пригнічення запального процесу.

Ключові слова: експериментальний вагініт, супозиторії, лейкоцити, функціональні показники

Л. В. Онищук

Влияние вагинальных суппозитория с противовоспалительной и противомикробной активностью на функциональные показатели лейкоцитов крови крыс в условиях экспериментального вагинита

На модели экспериментального вагинита (ЭВ) оценены функциональные показатели лейкоцитов крови крыс при действии нового потенциального комбинированного лекарственного средства в виде вагинальных суппозитория.

Исследование проведено на 35 крысах-самках линии Wistar массой 200–220 г. Животные были разделены на 5 групп: 1 – интактные животные, контроль; 2 – животные с моделируемым ЭВ; 3 – ЭВ + основа; 4 – ЭВ + новый комбинированный исследуемый препарат с противовоспалительным и противомикробным действием в виде вагинальных суппозитория; 5 – ЭВ + препарат сравнения Нео-Пенотран®, ЭкселтисХелске С.Л., Испания (вагинальные суппозитории). Исследуемый препарат содержал ибупрофен, клотримазол и метронидазол. Оба лекарственных средства включали идентичную основу – витепсол. Через 5 дней с момента моделирования ЭВ было проведено исследование крови крыс.

Согласно результатам экспериментальных исследований, полученным на модели ЭВ у крыс, были обнаружены статистически достоверные изменения в процентном соотношении/перераспределении двух основных типов лейкоцитов. Местная воспалительная реакция отразилась на системном ответе лейкоцитов периферической крови: происходит интенсификация продукции активных форм кислорода (АФК) в гранулярных лейкоцитах (по флуоресценции DCF-DA) на 114,4 %, уменьшение фагоцитарного числа гранулярных лейкоцитов на 27,2 %.

Введение препарата сравнения показало тенденцию к нормализации функциональных показателей гранулярных лейкоцитов периферической крови. Соотношение лейкоцитов и изменения продукции АФК статистически достоверно не отличались от показателей в группе с ЭВ, что объясняется отсутствием противовоспалительного компонента в данном лекарственном средстве.

Использование исследуемого препарата способствовало нормализации функциональных показателей в гранулярных лейкоцитах периферической крови. Фармакологическое действие исследуемого комбинированного препарата привело к восстановлению фагоцитарной активности лейкоцитов и уменьшению продукции АФК, что является проявлением уменьшения воспалительного процесса.

Ключевые слова: экспериментальный вагинит, суппозитории, лейкоциты, функциональные показатели

L. V. Onyshchuk

The influence of vaginal suppositories with anti-inflammatory and anti-microbial activity on the functional parameters of blood leukocytes under experimental vaginitis

On the model of experimental vaginitis (EV) functional parameters of blood leukocytes were evaluated under the influence of a new potential combined drug in the form of a vaginal suppositories.

The study was conducted on 35 female Wistar rats weighing 200–220 g. Animals were divided into 5 groups: 1 – intact animals, control; 2 – animals with simulated EV; 3 – EV + base; 4 – EV + a new combined study drug with anti-inflammatory and antimicrobial activity in the form of vaginal suppositories; 5 – EV + Neo-Penotran®, Excelles Helske SL, Spain in the form of a vaginal suppositories. The study drug contains ibuprofen, clotrimazole and metronidazole, Neo-Penotran® – miconazole and metronidazole. Both drugs included an identical basis – vitepsol. Five days after the EV model, an examination of the rat blood was performed.

According to the results obtained on the model of EV in rats, statistically significant changes in the percentage/redistribution between the two major types of leukocytes were revealed. Local inflammatory reaction has affected the systemic response of leukocytes of peripheral blood: intensification of ROS products in granular leukocytes (by DCF-DA fluorescence) by 114,4 %, reduction of phagocytic number of granular leukocytes by 27,2 %.

The introduction of the comparison drug showed a tendency to normalize the functional parameters of granular leukocytes in peripheral blood. The ratio of two types leukocytes and changes in ROS products did not statistically differ from those in the experimental group with vaginitis due to the absence of an anti-inflammatory component in this drug.

The use of the study drug contributed to the normalization of functional parameters of granular leukocytes in peripheral blood. The pharmacological effect of the study drug combined the restoration of phagocytic activity of leukocytes and reduction of ROS products, which is a manifestation of inhibition of the inflammatory process.

Key words: experimental vaginitis, suppository, leukocytes, functional parameters

Надійшла: 8 квітня 2019 р.

Контактна особа: Онищук Людмила Валеріївна, асистент, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 13, бульв. Тараса Шевченка, м. Київ, 01601. Тел.: + 38 0 93 907 48 47.
Електронна пошта: lucy.0n04@gmail.com