

Г. В. Зайченко¹, О. А. Стрига¹, О. І. Мироненко¹, О. І. Іванюк²

Фармакологічне обґрунтування вибору оптимального складу нового вагінального гелю з ресвератролом і гіалуроновою кислотою

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: ресвератрол, естрогеноподібна дія, білатеральна оваріоектомія, гіпоестрогеновий стан, щури

Однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології є попередження розвитку або усунення специфічних симптомів, що виникають внаслідок вікового або передчасного зниження рівня статевих гормонів, у першу чергу естрогенів. У період менопаузи збільшується маса тіла [1] та розвиваються вазомоторні порушення, зокрема, «припливи жару» [2], збільшена пітливість, головний біль, гіпотонія або гіпертонія [3, 4], також змінюється стан шкіри та слизових оболонок статевого тракту, розвивається атрофічний вульвовагініт, генітоуринарні розлади.

Сучасні клінічні рекомендації спрямовані, в основному, на топічну або системну замісну терапію естрогенвмісними препаратами. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) є найефективнішим методом попередження та лікування більшості проявів дефіциту естрогенів різної етіології. Це значною мірою покращує якість життя та зберігає здоров'я жінок старшої вікової групи, які близько третини життя перебувають в умовах нестачі жіночих статевих гормонів. Однак тривала гормональна терапія асоціюється з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів, серед яких підвищення ризику виникнення ішемічної хвороби серця, інсультів, інфарктів, тром-

бозів, а також пухлин молочної залози [5, 6]. Існує також проблема негативного ставлення жінок до гормональних лікарських засобів. Тож частота призначення ЗГТ у країнах Європи становить у середньому не більше ніж 30 % [7].

Проте зростає кількість публікацій щодо альтернативного лікування з використанням фітоестрогенів. Відомо, що більш ефективними та безпечними щодо розвитку побічних реакцій є рослинні екстракти, що містять фітоестрогени. Фітоестрогенвмісні препарати розглядають як альтернативу гормонотерапії, оскільки вони виявляють естрогеноподібну, антиоксидантну, протизапальну, антимікробну, протипухлинну дію [8]. Ефективність їхнього використання, особливо на початкових етапах розвитку клімактеричного синдрому, доведена чисельними клінічними випробуваннями [9, 10].

Важливим етапом розробки нового лікарського засобу є проведення скринінгу задля визначення оптимального вмісту лікарської речовини. *Мета дослідження* – скринінгове вивчення активності тест-зразків нових вагінальних гелів комбінованого складу з ресвератролом і гіалуроновою кислотою (Р і ГК) на моделі гіпоестрогенії в щурів, виявлення зразка-лідера з оптимальним вмістом ресвератролу в складі лікарської форми для його подальшого поглибленого фармакологічного вивчення.

© Колектив авторів, 2020

Матеріали та методи. Вагінальні гелі комбінованого складу з Р і ГК, що досліджувалися, були розроблені під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. А. Рубан на кафедрі заводської технології Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Субстанція Р, що містить 50 % транс-Р рослинного походження, отримана з *Polygonum Cuspidatum* від виробника фармацевтичних субстанцій «Naturex S.p.A» (Франція), постачальник ООО «Компанія Євроімпекс» (серія № С091/004/А16).

Дослідженню підлягали тест-зразки, що містили фітоестроген Р 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, ГК і допоміжні речовини, зокрема, молочну кислоту (МК). Зазначені речовини здатні впливати на вторинні ланки розвитку менопаузального синдрому (МС), зокрема, на його генітоуринарні прояви. Порівняльний склад тест-зразків вагінальних гелів наведено в таблиці 1.

Дослідження проведені на 42 аутобредних білих нелінійних самках щурів, масою 202–218 г і віком 6–8 міс. Тварини були виведені в розпліднику віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Щури утримувались у стандартних умовах віварію: температура – 20–25 °С, відносна вологість – 50–55 %, природне освітлення, раціон, рекомендований для цього виду тварин, питний режим «ad libitum». При проведенні експериментів дотримувались

«Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), які узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Препаратом порівняння було обрано вагінальний гель «Гінодек», який містить 0,02 % декаметоксину, 0,5 % гіалуронату натрію, МК і допоміжні речовини, що утворюють гелеву основу. Досліджувані вагінальні гелі та препарат порівняння мають однакову лікарську форму, два спільні компоненти (гіалуронат і МК), мають однакові показання до призначення, а саме стани, що супроводжуються сухістю слизової оболонки піхви (дистрофічні зміни слизової оболонки в менопаузальний період, подразнення, печіння, свербіж внаслідок частих спринцювань, мікротріщини); мають однаковий шлях уведення – вагінальний.

Декаметоксин, що міститься у вагінальному гелі «Гінодек», виявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну дію. У свою чергу Р, за даними літератури, виявляє естрогеноподібну, антиоксидантну, ранозагоювальну, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову й протипухлинну активність [8].

ГК, яка є складовою досліджуваних вагінальних гелей, має здатність зв'язувати воду, таким чином забез-

Таблиця 1

Склад досліджуваних тест-зразків вагінальних гелів

Активний фармацевтичний інгредієнт	Тест-зразок вагінальних гелів				
	Ресвератрол, г/100 г				Гінодек (препарат порівняння)
	0,5 %	1 %	2 %	3 %	
Ресвератрол	0,5	1,0	2,0	3,0	–
Гіалуронова кислота	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Молочна кислота	до рН 4,5	до рН 4,5	до рН 4,5	до рН 4,5	до рН 3,8–4,5
Декаметоксин	–	–	–	–	0,02

печувати підтримку вологості в слизовій оболонці піхви, виявляє зволожувальну, регенеруючу, ранозагоювальну дію, має властивості лубриканта.

Для скринінгу нових вагінальних гелів комбінованого складу був обраний дизайн відкритого рандомізованого порівняльного дослідження. Тварин випадковим чином розподіляли на експериментальні групи, у кожній з яких було по 6 самок щурів: група 1 – контрольні, здорові, інтактні тварини – інтактний контроль (ІК), група 2 – самки після білатеральної оваріоектомії без лікування – контрольна патологія (КП), група 3 – самки після білатеральної оваріоектомії, які отримували 0,1 мл вагінального гелю з Р 0,5 % (КП + Р 0,5%); група 4 – самки після білатеральної оваріоектомії, які отримували 0,1 мл вагінального гелю з Р 1% (КП + Р 1 %); група 5 – самки після білатеральної оваріоектомії, які отримували 0,1 мл вагінального гелю з Р 2 % (КП + Р 2 %); група 6 – самки після білатеральної оваріоектомії, які отримували 0,1 мл вагінального гелю з Р 3 % (КП + Р 3 %); група 7 – самки після білатеральної оваріоектомії, які отримували 0,1 мл вагінального гелю «Гінодек» (КП + «Гінодек»).

Для моделювання в тварин гіпоестрогенового стану, який супроводжується симптомами, подібними до симптомів менопаузи в жінок, видаляли основну гормонотропну залозу – яєчники. Оваріоектомію (білатеральна оваріоектомія за Я. Д. Кіршенблатом, 1969) [11] проводили під тіопенталовим наркозом в асептичних умовах. Після проведення кастрації самки 5 тижнів утримувалися у вільному режимі, цей час був необхідний для розвитку гіпоестрогенемії, оскільки після видалення яєчників власні ендогенні

естрогени циркулюють у крові ще 10–15 діб.

На 35-й день експерименту вже на фоні гіпоестрогенемії, що розвивалася, вводили досліджувані тест-зразки вагінальних гелів комбінованого складу та препарат порівняння «Гінодек» упродовж 28 днів у кількості 0,1 мл інтравагінально один раз на добу.

Щурів виводили з експерименту під хлороформним наркозом через 28 діб після завершення курсу лікування. Тваринам 3, 4, 5, 6 груп вводили гель з Р у концентрації 0,5 %, що відповідало дозі 2,0 мг/кг; 1 % – 4,0 мг/кг; 2 % – 8,0 мг/кг і 3 % – 12,0 мг/кг відповідно.

З огляду на те, що гіпоестрогеновий стан – це складний симптоматичний комплекс, що включає не тільки зміни гормонального фону, а й широкий спектр змін в організмі, оцінку ефективності гелів проводили за комплексом показників. Серед них такий, як зміна маси тіла щурів, тому що характерним метаболічним проявом МС є порушення ліпідного обміну. Це може відігравати вирішальну роль у розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, ожиріння. Визначали температуру тіла біля кореня хвоста, оскільки даний показник вважають еквівалентом такого вегетативного симптому при клімаксі в жінок, як «припливи жару».

Оцінку ефективності лікувальної дії досліджуваних тест-зразків і вагінального гелю «Гінодек» на функціональний стан слизової оболонки піхви проводили на підставі дослідження кількості лактобактерій у посіві вагінального секрету та показника кислотності (рН) вагінального секрету в самок щурів. Мікробіологічне дослідження вагінального біотопу проводили за класичною схемою

визначення потенційної дисбіотичної дії після завершення лікування [12]. Перший етап – відбір біологічного матеріалу для дослідження здійснювали стерильними тампонами, які вносили в стерильні пробірки з тіогликолевим буферним розчином. Другий етап – розведення (від 10^{-2} до 10^{-10}) проводили тим самим буфером з використанням нової стерильної піпетки для кожного розведення. Розчини, які отримали, наносили по 0,1 мл крапельно (методом прямого посіву) на лактоагар.

Кислотність вагінального секрету рН вимірювали двічі: за 24 год до початку введення та через 24 год після останнього введення тест-зразків й препарату порівняння. Показник рН вагінального секрету визначали з використанням вагінальних рН-тестів Citolab (DFI Co, Ltd, Корея).

Оцінку ефективності досліджуваних тест-зразків також проводили за макро- і мікроскопічним станом слизової оболонки піхви. Макроскопічний стан слизової оболонки піхви (СОП) оцінювали в балах за такими критеріями:

I. Стан слизової оболонки піхви (колір):

0 балів – блідо-рожева (фізіологічний стан);

1 бал – рожева;

2 бали – ярко-рожева, виражена гіперемія.

II. Наявність вагінальних виділень:

0 балів – видима відсутність виділень (фізіологічний стан);

1 бал – скудні гнійні виділення;

2 бали – рясні виділення, мацерація тканини переддвір'я піхви.

III. Стан шкірного покриву навколо переддвір'я піхви:

0 балів – відсутність змін шерстяного покриву навколо переддвір'я піхви;

1 бал – ознаки мацерації та часткова відсутність шерстяного покриву;

2 бали – виражена мацерація, відсутність шерстяного покриву.

IV. рН вагінального секрету:

0 балів – діапазон значень рН 4,0–4,5 (фізіологічний стан);

1 бал – помірне збільшення рН до 4,7–5,7;

2 бали – різке збільшення рН до 5,7–7,0.

Інтегративна оцінка стану нижнього відділу генітального тракту (переддвір'я вагіни та доступні до огляду початкові відділи піхви) визначалась як загальна сума балів за всіма досліджуваними показниками.

Мікроскопічне дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [12]. Після виведення тварин з експерименту виділяли піхву. Зразки тканин фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну (на фосфатному буфері, рН 7,4). Із піхви отримували поперечні та поздовжні зрізи 2–3 мм і заливали в парафін (Leica Surgipath Paraplast Regular), застосовували ізопропанол-парафіновий метод [13]. Морфометричну оцінку проводили за допомогою програми Carl Zeiss (Axio Vision SE64 Rel.4.9.1). Для цього мікропрепарати досліджували та фотографували на мікроскопі Olympus BX51. На мікрофотографіях зі збільшенням об'єктиву $\times 20$, які були одержані з однотипних ділянок досліджуваних зразків, вимірювали лінійні показники: у слизовій оболонці піхви – товщину епітеліальної пластинки (мкм).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0, з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, парного двовибіркового t-тесту для середніх (динаміка зміни температури шкірних покривів). Значення рядів й

їхні середньоквадратичні помилки порівнювали між собою з визначенням коефіцієнта Ст'юдента або Ньюмена-Кейлса – у випадку нормального розподілу, непараметричного критерію Крускала-Уолліса, Фішера – для даних, які не відповідали закону нормального розподілу [14]. Статистичну оцінку морфологічних даних проведено в програмі Origin Lab version 8.0. Міжгрупові відмінності оцінювали за n критерієм Крускала-Уолліса, однофакторним ANOVA тестом. Дані наведено у вигляді медіани з кватильним роз-

поділом ($Me[Q_1-Q_3]$) або середнього значення та похибки квадратичного відхилення ($M \pm SE$). Відмінності показників вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Дослідження було проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної теми Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Державний реєстраційний номер: 0120U101410).

Результати та їх обговорення. Як показали дослідження, після хірургічного видалення яєчників відбуваються характерні зміни маси тіла

Таблиця 2

Динаміка маси тіла оварієктомованих самок щурів до та після лікування вагінальними гелями з ресвератролом та гіалуроновою кислотою

Експериментальна група (n = 6)	Маса тіла до оварієктомії, г	Маса тіла через 5 тижнів після оварієктомії, г	Приріст маси тіла протягом 5 тижнів після оварієктомії, %	Маса тіла після 4 тижнів лікування (через 9 тижнів після оварієктомії), г	Зміна маси тіла щурів за період лікування, %	Приріст маси тіла щурів від початку експерименту, %
Інтактний контроль	209,67 ± 1,68	216,0 ± 1,15	2,9	224,17 ± 1,49	3,6	6,5
Контрольна патологія	211,33 ± 1,15	235,33 ± 2,01*	10,2	254,33 ± 2,46*	7,5	16,9
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 0,5 %	215,17 ± 0,83	234,67 ± 0,67*, #, &	8,3	230,67 ± 2,99*, #, &	-1,7	6,7
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 1 %	214,33 ± 1,28	234,0 ± 1,39*, #, &, @	8,6	230,83 ± 1,92*, #, &, @	-1,4	7,2
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 2 %	213,17 ± 1,19	233,33 ± 1,94*, #, &, @, ^	8,8	231,33 ± 0,92*, #, &, @, ^	-0,9	7,9
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 3 %	214,83 ± 0,95	236,83 ± 1,80*, #, &, @, ^, ≈	9,3	233,67 ± 0,42*, #, &, @, ^, ≈	-1,4	8,2
Контрольна патологія + гель «Гінодек»	216,33 ± 1,20	235,83 ± 1,30*, #, &, @, ^, ≈, §	8,3	241,0 ± 1,61*, #, &, @, ^, ≈, §	2,1	10,2

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з вихідною масою тіла, # $p < 0,05$ порівняно з ІК, @ $p < 0,05$ порівняно з КІІ, ^ $p < 0,05$ порівняно з КІІ + гель з Р 0,5 %, ≈ $p < 0,05$ порівняно з КІІ + гель з Р 1 %, § $p < 0,05$ порівняно з КІІ + гель з Р 2 %, § $p < 0,05$ порівняно з КІІ + гель з Р 3 %.

та коливання температури, що є еквівалентом симптому «приплив жару» у жінок. Зважаючи на те, що однією з характерних ознак МС є порушення ліпідного обміну, було досліджено динаміку маси тіла самок експериментальних груп (табл. 2).

Як видно з наведених у таблиці 2 даних, у тварин групи інтактного контролю наприкінці 5-го тижня експерименту відзначався незначний приріст маси тіла, який становив 2,9 %. У той самий час після моделювання гіпоестрогенового стану маса тіла щурів статистично достовірно збільшувалася на 10,2 %, її приріст перевищував такий в інтактних щурів. Спостереження через 9 тижнів досліду показали, що маса тіла в групі КП достовірно збільшилася (16,9 %) порівняно з тваринами групи ІК, де її приріст становив 6,5 %. У групах КП + гель з Р 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % і в групі КП + гель «Гінодек» маса тіла тварин була нижчою ($p < 0,05$), ніж маса тварин у групі КП, що свідчить про здатність досліджуваних препаратів уповільнювати зростання маси тіла в самок із гіпоестрогенією.

З початку експерименту на момент першого зважування й до виведення щурів з експерименту (через 9 тижнів) приріст маси тіла в самок щурів у групі КП + гель з Р 0,5 % був на 10,3 % нижчим, ніж у групі КП і достовірно не відрізнявся від значень групи інтактних тварин.

Підбиваючи підсумки вже на даному етапі дослідження, слід звернути увагу на те, що гель з 0,5 % ресвератролу найефективніше стабілізував масу тіла оваріоектомованих щурів, попереджаючи її зміни на фоні гіпоестрогенії. Після лікування вагінальним гелем «Гінодек» маса тіла збільшувалася на 10,2 %, що свідчить про меншу ефективність препарату,

порівняно з тест-зразками вагінальних гелів з Р із вмістом діючої речовини 0,5 і 1 %.

До ранніх клімактеричних симптомів також відносяться вазомоторні порушення, а саме «припливи жару», нічна пітливість, що виникають у жінок внаслідок дефіциту естрогенів [15]. Для спостереження вазомоторних реакцій у тварин вимірювали температуру шкіри біля кореня хвоста (аналог симптому «приплив жару»). Даний показник вимірювали щоденно протягом 4-тижневого періоду лікування (табл. 3).

На відміну від інтактних тварин, в яких графік температури шкіри впродовж 4 тижнів мав монотонний характер, коливаючись у межах від 32,7 до 32,9 °С, у оваріоектомованих самок відмічено стрибки температури від 34,2 °С до 36,5 °С на 5-й тиждень і до кінця експерименту, це свідчить про розвиток вазомоторних реакцій. У тварин групи КП температура тіла біля кореня хвоста з 5-го тижня та до кінця експерименту була підвищеною на 9,8 %. У групах тварин, яким вводили тест-зразки з вмістом ресвератролу 0,5 %, 1 %, 2 % і 3 % і гелю «Гінодек» відповідно, спостерігалось зниження цього показника.

Отримані результати свідчать, що введення тест-зразків нового вагінального гелю з Р і ГК сприяли нормалізації температури біля кореня хвоста, наближаючи цей показник наприкінці експерименту до групи тварин ІК, проте найефективнішим виявився вагінальний гель з вмістом Р 0,5 %. У разі застосування препарату порівняння «Гінодек» зміни температурного показника відбувалися, але не значні, вони не досягли показників тварин групи ІК.

Підбиваючи проміжні підсумки, можна припустити, що дія досліджуваних гелів з Р, ймовірно пов'язана

Температура тіла біля кореня хвоста оваріоектомованих самок щурів до та після лікування вагінальними гелями з ресвератролом і гіалуроновою кислотою, °С

Експериментальна група (n = 6)	Температура тіла щурів до оваріоектомії, °С	Температура тіла щурів через 5 тижнів після оваріоектомії, °С	Підвищення температури тіла щурів через 5 тижнів після оваріоектомії, %	Температура тіла щурів після 4 тижнів лікування (9 тижнів після оваріоектомії), °С	Підвищення температури тіла щурів за період лікування, %	Підвищення температури тіла щурів від початку експерименту, %
Інтактний контроль	32,74 ± 0,08	32,83 ± 0,14	0,3	32,92 ± 0,05	0,3	0,6
Контрольна патологія	32,9 ± 0,12	36,05 ± 0,11*, #	9,8	36,05 ± 0,28*	0	9,8
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 0,5 %	32,88 ± 0,14	35,90 ± 0,08*	9,5	33,35 ± 0,10&	7,7	1,4
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 1%	32,53 ± 0,17	36,03 ± 0,06*, #	11	33,12 ± 0,12&	8,0	1,8
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 2%	32,75 ± 0,18	36,07 ± 0,09*, #	10	33,22 ± 0,12&	8,0	1,5
Контрольна патологія + гель з ресвератролом 3 %	32,8 ± 0,18	35,83 ± 0,05*, #	9,5	33,77 ± 0,10&	6,2	3,0
Контрольна патологія + гель «Гінодек»	32,8 ± 0,18	36,00 ± 0,03*, #	8,9	34,8 ± 0,06&	3,5	5,9

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з вихідною температурою тіла, # $p < 0,05$ порівняно з ІК, & $p < 0,05$ порівняно з КП.

зі здатністю фітоестрогену впливати на вивільнення гормонів, зокрема, ТТГ (тіреотропний гормон) і ЛГ (лютеїнізуючий гормон), які відіграють важливу роль у патогенезі «приливів жару» [16, 17].

Функціональні зміни епітелію слизової оболонки піхви, які пов'язані з дефіцитом естрогенів, відбиваються зменшенням кількості та якості вагінального секрету. Зникає поживне середовище для лактобактерій, внаслідок чого збільшується кількість умовно-патогенних мікроорганізмів у піхвовому біоценозі, змінюється показник рН вагінального секрету. Зазначені зміни призводять до пато-

логічної сухості слизової, свербіжу, печіння, болючості, травматизації та розвитку запалення [18]. Тому ми вивчали вплив досліджуваних тест-зразків на показник стану біоценозу нижнього відділу генітального тракту та рН вагінального секрету в самок щурів з гіпоестрогенією.

Внаслідок двосторонньої оваріоектомії в самок щурів у посівах вагінального секрету статистично достовірно збільшувалася кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, аеробних бактерій, кишкових паличок, стафілококів, з'являлися клостридії. Встановлено достовірне зниження кількості лактобактерій. Тобто відбувалися

суттєві зміни вагінальної мікрофлори (табл. 4).

Під впливом тест-зразків вагінальних гелів з Р 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % спостерігалось помірне покращання досліджуваних показників вагінального біотопу: зменшення росту умовно-патогенних мікроорганізмів порівняно з тваринами групи КП, кількість лактобактерій була майже на рівні показника групи ІК, а також спостерігався певний вплив на кількість анаеробних мікроорганізмів – клостридій.

Після застосування препарату порівняння «Гінодек» у самок щурів достовірно зменшувалась кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, кишкової палички, стафілококів,

клостридій і збільшувалась кількість лактобактерій.

Отримані результати свідчать про те, що досліджувані тест-зразки в цілому проявляли менш виражену антимікробну активність, ніж препарат порівняння «Гінодек», який нормалізував вагінальний мікробіоценоз самок щурів з гіпоестрогенією. За впливом на показники кількості аеробних грамнегативних бактерій, стафілококів і здатності відновлювати чисельність лактобактерій активність тест-зразка вагінального гелю з Р 0,5 % перевершувала інші тест-зразки.

Універсальним маркером нормального гормонального статусу генітального тракту є кисле середовище вагі-

Таблиця 4

Показники стану біоценозу нижнього відділу генітального тракту оварієктомованих самок щурів, яких лікували вагінальними гелями з ресвератролом та гіалуроновою кислотою (КУО/мл, $x \pm Sx$)

Мікро-організм	Експериментальна група (n = 6)						
	інтактний контроль	контрольна патологія	контрольна патологія + гель з ресвератролом 0,5 %	контрольна патологія + гель з ресвератролом 1 %	контрольна патологія + гель з ресвератролом 2 %	контрольна патологія + гель з ресвератролом 3 %	контрольна патологія + гель «Гінодек»
Анаеробні бактерії	9,06 ± 0,08	9,92 ± 0,29*	9,17 ± 0,05*, #, ^	9,18 ± 0,04*, #, ^	9,23 ± 0,04*, #, ^	9,42 ± 0,12*, #, ^	9,06 ± 0,03*, #
Клостридії	0	6,390 ± 0,015*	4,72 ± 0,12*, #, ^	4,82 ± 0,12*, #, ^	4,74 ± 0,17*, #, ^	5,74 ± 0,30*, #, ^	4,57 ± 0,11*, #
Кишкова паличка	6,87 ± 0,11	9,86 ± 0,14*	7,07 ± 0,20*, #, ^	7,19 ± 0,25*, #, ^	7,24 ± 0,26*, #, ^	7,13 ± 0,33*, #, ^	6,77 ± 0,14*, #
Інші аеробні грамнегативні бактерії	6,15 ± 0,07	8,17 ± 0,06*	6,97 ± 0,15*, #, ^	7,14 ± 0,14*, #, ^	7,11 ± 0,30*, #, ^	7,22 ± 0,19*, #, ^	6,15 ± 0,08*, #
Стафілококи	3,20 ± 0,05	5,20 ± 0,07*	3,68 ± 0,28*, #, ^	4,06 ± 0,20*, #, ^	4,01 ± 0,13*, #, ^	4,13 ± 0,23*, #, ^	3,21 ± 0,04*, #
Лактобактерії	10,05 ± 0,05	7,76 ± 0,28*	9,89 ± 0,14*, #, ^	9,68 ± 0,21*, #, ^	9,76 ± 0,18*, #, ^	9,53 ± 0,14*, #, ^	10,07 ± 0,07*, #

Примітка. *p < 0,05 порівняно з групою тварин ІК, #p < 0,05 порівняно з групою тварин КП, ^p < 0,05 порівняно з групою тварин, які отримували препарат порівняння, n – кількість тварин в експериментальній групі.

нального секрету [19]. Під час менопаузи в жіночому організмі зменшується кількість вироблення жіночих статевих гормонів. Такі гормональні перебудови призводять до змін кількості та характеру секрету, зникає поживне середовище для лактобактерій, внаслідок чого зростає рН вагінального секрету піхви. У цей період рівень рН (у нормі 4,0-4,5) може підвищуватися до 6–7. Це стало підґрунтям для вивчення впливу досліджуваних тест-зразків на показник рН вагінального секрету в самок щурів з гіпоестрогенією.

Перед початком лікування не було відзначено значущої різниці в показниках рН вагінального секрету в самок групи ІК, він був слабо-кислим, що відповідає фізіологічному стану. У тварин групи КП показник рН збільшився з 4,0 до 7,0, тобто кислотність вагінального секрету змінювалася практично до нейтрального показника (рис. 1). За гіпофункції яєчників виникає редукція синтезу естрогенів, що відбивається зтоншенням багат шарового епітелію та зниженням вмісту глікогену, злучені клітини епітелію є поживним субстратом для ферментів життєдіяльності лактобактерій, що утворюють МК. Вона відповідає за формування

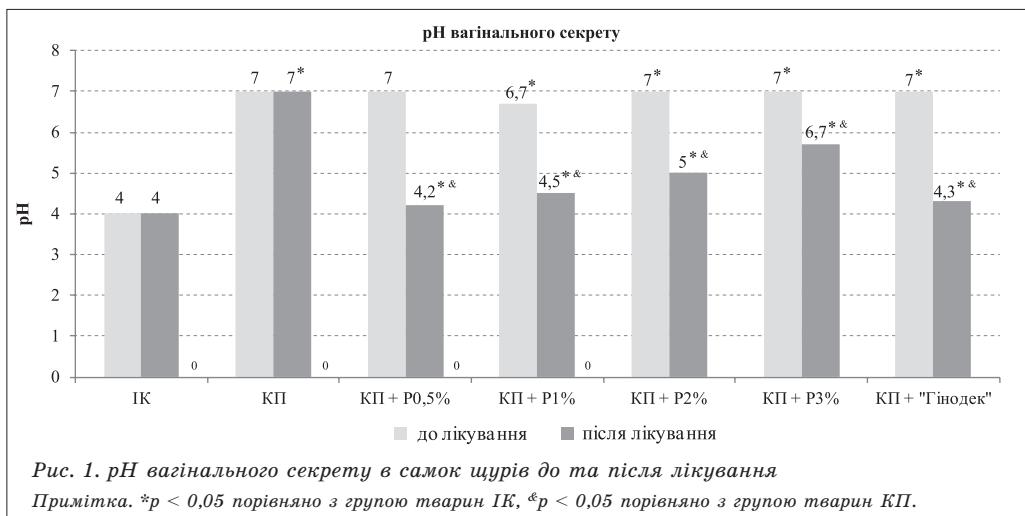
кислого середовища вагінального секрету [20, 21].

Зміни показника рН вагінального секрету наведено на рисунку 1.

Курсове 28-денне лікування оваріоектомованих самок тест-зразками позитивно впливало на функціональний стан слизової оболонки піхви, зокрема, вагінальний гель з Р 0,5 % призводив до відновлення фізіологічного діапазону значень кислотності вагінального секрету (показник рН знижувався до фізіологічних значень 4,0–4,5). Цей показник статистично достовірно відрізнявся від показника в нелікованих тварин групи КП. Після лікування оваріоектомованих самок щурів препаратом порівняння також спостерігалася нормалізація рН вагінального секрету, цей показник відповідав даним групи ІК.

Таким чином, вагінальні гелі з Р 0,5 % та 1 % сприяли зниженню та нормалізації рН до показника, який характеризував середовище вагінального секрету як кисле, і не поступалися за даним показником препарату порівняння «Гінодек».

Для оцінки менопаузального генітоуринарного синдрому в клінічній практиці широко використовують індекс вагінального здоров'я [22]. Нами проводилося макроскопічне



дослідження переддвір'я вагіни та доступних до огляду нижніх відділів вагіни, що певною мірою відповідає клінічній оцінці місцевих проявів клімактеричного синдрому (табл. 5).

В інтактних тварин за сумою показників макроскопічного стану нижнього відділу генітального тракту не виявлено патологічних змін, що відповідало фізіологічній нормі.

Тварини з групи КІ за сумою показників отримали найвищу суму балів, що відповідала 7 (вищий ступінь атрофії). За умов введення тест-зразків вагінальних гелей відбувалися певні зміни в нижньому відділі генітального тракту. Так, тварини, що отримували вагінальний гель з Р 0,5 %, продемонстрували найменшу суму балів (2,0) і цей показник най-

більше за інші наближався до даних тварин групи ІК. У разі введення препарату порівняння мала місце незначна атрофія, й сумарна оцінка 3 бали наближалася до групи ІК, але за окремими показниками поступався групі здорових тварин і групі з Р 0,5 %.

Враховуючи дані літератури, а також результати наших спостережень, можна зробити припущення, що наявність Р у складі гелів забезпечує естрогеноподібну, протизапальну, антибактеріальну дію за умов оптимально підбраного вмісту 0,5 %, який не впливає на властивості інших компонентів, що входять до складу вагінального гелю, зокрема, МК.

Із метою об'єктивної оцінки лікувальної дії досліджуваних тест-зразків було доцільним дослідити

Таблиця 5

Інтегральна оцінка макроскопічного стану нижнього відділу генітального тракту оваріоектомованих самок щурів на 29 добу після лікування вагінальними гелями з ресвератролом та гіалуроновою кислотою, бал

Експериментальна група	Стан СОП	Наявність вагінальних виділень	Стан шкірного покриву навколо переддвір'я піхви	pH вагінального секрету	Сума балів
Інтактний контроль	0	0	0	0	0 (норма)
Контрольна патологія	2	1	2	2	7 (вищий ступінь атрофії)
Контрольна патологія + ресвератрол 0,5 %	1	0	1	0	2 (норма)
Контрольна патологія + ресвератрол 1 %	1	1	2	0	4 (помірна атрофія)
Контрольна патологія + ресвератрол 2 %	2	1	1	1	5 (помірна атрофія)
Контрольна патологія + ресвератрол 3 %	2	1	2	1	6 (виражена атрофія)
Контрольна патологія + «Гінодек»	1	1	1	0	3 (незначна атрофія)

Примітка. Інтегральна оцінка стану слизової оболонки піхви (СОП):

0–2 бали (норма); 3 бали (незначна атрофія); 4–5 балів (помірна атрофія); 6 балів (виражена атрофія); 7 балів (вищий ступінь атрофії).

їхній вплив на мікро- та макроскопічний стан тканин піхви самок щурів із гіпоестрогенією.

Гістоструктура вагіни самок групи КЖ відповідала видовій нормі, а саме, стінка піхви складалася з трьох оболонок: внутрішньої слизової оболонки, середньої м'язової оболонки (власна пластинка слизової – строма) і зовнішньої сполучнотканинної оболонки. Епітеліальна пластинка характеризувалась значною товщиною (у середньому 200–400 мкм) і складалася з багат шарового незроговілого епітелію, з чіткою морфологічною диференціацією на базальний, проміжний та поверхневий (функціональний) шари (рис. 2). На морфологічному рівні власна пластинка представлена пухкою сполучною тканиною, в рості в епітеліальну пластину у вигляді сосочків, містить поодинокі кровоносні капіляри, фібробласти та макрофаги (особливо на межі з епітеліальною пластинкою). У сполучній тканині реєстрували поодинокі кровоносні судини (гемокapіляри). Морфологічних ознак запального процесу, крововиливів або дистрофічних змін епітеліальної пластинки слизової оболонки піхви не виявлено. Десквамація епітелію та помірна інфільтрація макрофагів у зразках відповідала фізіологічному стану слизової оболонки [23].

Морфологічна картина в усіх 6 зразках самок групи КЖ характеризувалася різким зменшенням товщини епітеліальної пластинки (у середньому дорівнювало 33,3 мкм). Цей показник був суттєво меншим порівняно з тваринами групи КЖ (рис. 2, табл. 6).

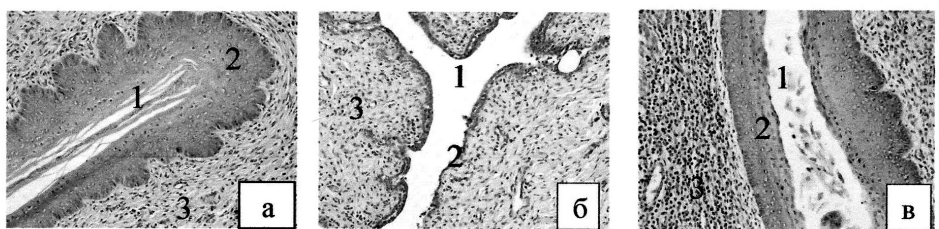
Товщина епітеліальної пластинки була неоднорідною, у деяких ділянках реєстрували поодинокі клітини в стадіях мітозу, але частіше виявляли клітини в стані каріопікнозу, що є

цитологічною ознакою їхньої загибелі. Стан сполучної тканини мав деяку варіабельність: від незміненої морфології до збільшення щільності фібробластів. Останнє може бути пов'язано з явищами remodelювання міжклітинного матриксу на фоні атрофії та поєднано з початковими запальними процесами (реєстрували появу нейтрофілів, макрофагів та еозинофілів у сполучній тканині). Сосочки власної пластинки були слабо виражені або взагалі відсутні. На основі морфологічних і морфометричних досліджень зроблено висновок про розвиток атрофічних змін слизової оболонки піхви (головним чином епітеліальної пластинки) після оваріоектомії в усіх досліджених зразках тварин групи КЖ.

Таким чином, зменшення кількості ендогенних естрогенів призводило до змін у нижньому відділі генітального тракту самок щурів після оваріоектомії.

За умов курсового введення тест-зразків з ресвератролом 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % спостерігалися ознаки типової естрогеноподібної дії, активація регенеративних процесів, підвищення функціонального стану (секретоутворення) слизової оболонки вагіни.

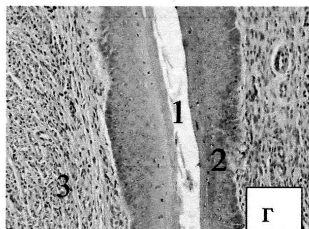
У зразках епітелій характеризувався відновленням проміжного та функціонального шарів, але останній надавався кератинізації, чого в інтактних щурів не реєстрували. У просвіті піхви виявлено десквамовані, кератинізовані епітеліоцити. У власній пластинці піхви встановлено часткове відновлення рельєфу сосочків, проте їхні морфологічні ознаки не досягали інтактного стану. У 3 зразках у пухкій сполучній тканині реєстрували рясну інфільтрацію еозинофілів, що було оцінено як прояв імунної реакції. За результатами морфометрії виявлено варіабельність



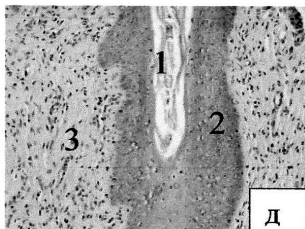
а – ІК

б – КП

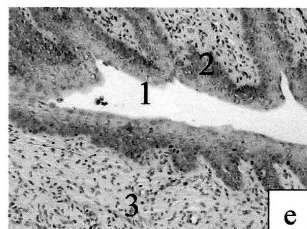
в – КП + гель з Р 0,5%



г – КП + гель з Р 1%



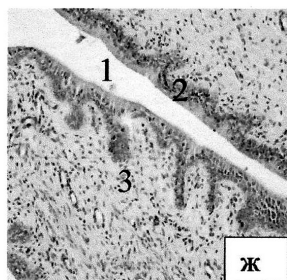
д – КП + гель з Р 2%



е – КП + гель з Р 3%

Рис. 2. Гістологічна будова епітелію піхви самок щурів: а – фізіологічний стан слизової оболонки піхви інтактних самок щурів; б – морфологічний стан слизової оболонки піхви самок щурів групи КП, 35 доба після оваріоектомії. Різне зменшення товщини епітеліальної пластинки як прояв атрофічних змін епітелію слизової оболонки піхви; в, г, д, е – морфологічний стан слизової оболонки піхви самок щурів груп КП + Р 0,5%, 1%, 2%, 3% відповідно. Виражені відновні процеси епітеліальної пластинки слизової оболонки піхви самок. Регенерація епітелію; ж – морфологічний стан слизової оболонки піхви самок щурів групи КП + «Гінодек». Активація відновного процесу, атрофічні прояви епітеліальної пластинки

Примітка. 1 – просвіт піхви, 2 – епітеліальна пластинка, 3 – власна пластинка слизової оболонки. Гематоксилін-еозин, об. 20, ок. 10.



ж – КП + гель «Гінодек» (Г)

відновлення товщини епітеліальної пластинки (у середньому від 165,8 до 180,3 мкм).

За результатами статистичного аналізу морфометричних даних зроблено висновок щодо відновлення стану епітеліальної пластинки піхви порівняно з нелікованими тваринами. Статистично значущої різниці з показником самок групи ІК не виявлено, але морфофункціональний стан епітеліальної та власної пластинки піхви цих тварин все ще не досягав остаточного відновлення.

Результати дослідження показників щурів дослідної групи, яким вводили гель «Гінодек» (препарат порівняння), наведені на рисунку 2-ж і в

таблиці 6. Гістологічна картина стану слизової оболонки піхви свідчила про зтоншення епітеліальної пластинки порівняно з групою інтактних тварин. Морфофункціональний стан слизової оболонки свідчив про збереження атрофічних змін епітеліальної пластинки (товщина в середньому становила 51,3 мкм), збільшення шарів епітеліоцитів (відновлення проміжного шару), часткове відновлення рельєфу сосочків власної пластинки. Ці зміни оцінено як не значні прояви регенеративних процесів під дією референтного засобу. Проте відновлення слизової оболонки до стану інтактних тварин не виявлено в жодному з досліджених зразків. Отже, за

Морфометрична оцінка стану слизової оболонки піхви оваріоектомованих самок щурів, яких лікували вагінальними гелями з ресвератролом та гіалууроною кислотою, Ме [Q₁-Q₃] (n = 6)

Експериментальна група	Товщина епітеліальної пластинки, мкм; Ме [Q ₁ -Q ₃]
1. Інтактний контроль	188,4 [161,1–242,5]
2. Контрольна патологія	33,3 [31,9–55,2]*
3. Контрольна патологія + ресвератрол 0,5 %	180,3 [156,6–220,3]#
4. Контрольна патологія + ресвератрол 1 %	178,7 [151,3–215,3]#
5. Контрольна патологія + ресвератрол 2 %	176,7 [149,3–213,5]#
6. Контрольна патологія + ресвератрол 3 %	165,8 [137,6–204,0]#
7. Контрольна патологія + «Гінодек»	51,3 [42,2–63,3]*

Примітка. *p < 0,05 порівняно з групою тварин ІК, #p < 0,05 порівняно з групою тварин КП.

даними гістологічного дослідження в препарату «Гінодек» не виявлено естрогеноподібної дії.

Лікування тест-зразками вагінального гелю з Р більш виражено усувало атрофічні прояви в слизовій піхві, стимулювало відновлювальні процеси, що наближало стан слизової оболонки вагіни самок до тварин групи ІК.

Висновки

Одним із перспективних напрямів фармакологічної корекції патологічних гіпоестрогенових станів є призначення лікарських препаратів з фітоестрогенами та зволожувальних засобів місцевої дії. Вони швидко усувають патологічну симптоматику, покращують якість життя, мають сприятливий профіль безпеки та залишаються єдиними для пацієнок з наявністю протипоказань до лікування естрогенвмісними препаратами. Висока потреба в таких ліках за обмеження асортиментних пропозицій обумовлює розробку нових вітчизняних лікарських засобів даної фармакотерапевтичної групи [24]. За результатами проведеного скринінго-

вого дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Запропоновані гелі з Р і ГК виявилися ефективними за умов інтравагінального 28-денного введення оваріоектомованим самкам щурів, оскільки стримували підвищення маси тіла, що виникає на фоні дефіциту естрогенів, нормалізували температуру тіла біля кореня хвоста (попереджаючи прояви «припливів жару»), сприяли відновленню вагінального біотопу та кислого середовища вагінального секрету, запобігали розвитку атрофічних змін слизової оболонки піхви.
2. За результатами інтегральної оцінки ефективності лікувальної дії вагінальних гелів встановлено, що оптимальний вміст Р у складі лікарської форми становить 0,5 %, оскільки за переважною більшістю показників на моделі експериментального гіпоестрогенового стану в тварин він виявився найефективнішим.
3. Отримані результати експерименту можуть бути віддзеркаленням не тільки місцевої, а й системної дії

нової вагінальної лікарської форми комбінованого складу з Р і ГК, що потребує подальшого поглибленого вивчення.

4. Дані експериментального дослідження свідчать про доцільність

розробки та використання вагінальних лікарських форм з фітоестрогеном Р і ГК як альтернативи гормонівмісним препаратам для терапії патологічних гіпоестрогенових станів.

1. *Karvonen-Gutierrez C., Kim C.* Association of Mid Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel)*. 2016. V. 13, 4 (3). P. E42. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030042>.
2. *Радзинский В. Е., Добрецова Т. А., Рыжова Т. Е.* Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов. *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 4 (27). С. 77–82.
3. *Бохан Н. А., Лукьянова Е. В., Симуткин Г. Г.* Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17 (2). С. 100–113.
4. *Тювина Н. А., Балабанова В. В., Воронина Е. О.* Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017. V. 117 (3). P. 22–27.
5. *Dinger J., Mhoner S., Heinemann K.* Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016. V. 93, № 5. P. 378–385.
6. The risk of heart attack and stroke in women using birth control pills. R. E. J. Roach, F. M. Helmerhorst, W. M. Lijfering et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. V. 8. P. CD011054.
7. Фармакологічний менеджмент менопаузальних розладів: фітоестрогени (огляд літератури). Г. В. Зайченко, Н. О. Карпенко, О. А. Стрига, О. С. Сініцина. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. № 4. С. 65–74.
8. Resveratrol oligomers for the prevention and treatment of cancers. Y. Q. Xue, J. M. Di, Y. Luo et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/765832>.
9. *Rietjens I., Lousse J., Beekmann K.* The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br. J. Pharmacol*. 2017. V. 174 (11). P. 1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
10. Associations between Phytoestrogens, Glucose Homeostasis, and Risk of Diabetes in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. M. Glisic, N. Kastrati, V. Gonzalez-Jaramillo et al. *Adv Nutr*. 2018. V. 9 (6). P. 726–740. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy048>.
11. Киршенблат Я. Д. Практикум по эндокринологии. Москва, 1969. С. 55–57.
12. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рекомендації. Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.
13. *Viktorov I. V., Proshin S. S.* Use of isopropyl alcohol in histological assays: dehydration of tissue, embedding into paraffin, and processing of paraffin sections. *Bull Exp Biol Med*. 2003. V. 136 (1). P. 105–106.
14. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): навчальний посібник. В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій та ін. Київ : Вістка, 2018. 208 с.
15. *Радзинский В. Е., Добрецова Т. А.* Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены –разведка боем. *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 2 (25). С. 51–58.
16. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Г. Т. Сухих, В. П. Сметник, С. В. Юренева и др. Клинические рекомендации. 2016. 54 с.
17. *Иловайская И. А., Войташевский К. В.* Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски. *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 5 (28). С. 80–86.
18. Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода. Т. А. Обоскалова, А. В. Воронцова, М. А. Звычайный, В. В. Саттарова. *Уральский медицинский журнал*. 2015. № 5. С. 45–49.
19. *Ермакова Е. И.* Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский Совет*. 2019. Т. 13. С. 106–111.
20. *Шестакова И. Г., Беттихер О. А., Алеев И. А.* Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима. *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 5 (28). С. 52–59.
21. *Юренева С. В., Ермакова Е. И., Глазунова А. В.* Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016. № 5. С. 138–144. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>.

22. Sinha A., Ewies A. A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013. V. 16 (3). P. 305–312. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.756466>.
23. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. А. Д. Макацария, Д. В. Блинов, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019. Т. 13 (3). С. 227–238. <https://doi.org/10.3390/foods9030340>.
24. Іванюк О. І., Ярних Т. Г., Євтушенко О. М. Огляд ринку препаратів для профілактики та лікування урогенітальних симптомів у пре- та постменопаузальному періоді. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 4. С. 66–78.

Г. В. Зайченко, О. А. Стрига, О. І. Мироненко, О. І. Іванюк
Фармакологічне обґрунтування вибору оптимального складу нового вагінального гелю з ресвератролом і гіалуроновою кислотою

Мета дослідження – скринінгове вивчення фармакологічної активності тест-зразків нових вагінальних гелів з ресвератролом і гіалуроновою кислотою на моделі гіпоестрогенії в щурів для обґрунтування оптимального вмісту ресвератролу в складі лікарської форми.

Дослідження проведено на аутбредних білих нелінійних самках щурів, яким хірургічним шляхом видаляли яєчники. Після проведення двосторонньої овариоектомії протягом 5 тижнів самки щурів утримувалися у вільному режимі, цей час був необхідний для розвитку гіпоестрогенового стану. На 35-й день експерименту на фоні дефіциту естрогену, що розвивався, вводили досліджувані тест-зразки по 0,1 мл інтравагінально, впродовж 28 днів. Фармакологічну ефективність тест-зразків оцінювали за такими показниками, як динаміка маси тіла щурів і температура біля кореня хвоста (аналог клінічного симптому «приплив жару»), кислотність вагінального секрету, зміни мікробіологічного пейзажу й макро- та мікроскопічного стану слизової оболонки піхви.

Показано, що вагінальний гель з 0,5 % ресвератролу виявив найвищу фармакологічну активність за всіма досліджуваними показниками. Естрогеноподібна дія була найбільшою серед усіх тест-зразків вагінальних гелів з різною концентрацією ресвератролу, а саме 0,5 %, 1 %, 2 % і 3 %. Курсове введення вагінальних гелів попереджало надмірну прибавку маси тіла, підвищення температури біля кореня хвоста самок щурів, відновлювало мікробіоценоз та рівень рН вагінального секрету, макро- та мікроскопічний стан слизової оболонки піхви.

За результатами скринінгового дослідження вагінальний гель з 0,5 % вмістом ресвератролу визнаний зразком-лідером, а зазначена концентрація ресвератролу рекомендована як оптимальна в складі нового лікарського засобу для подальшого поглибленого фармакологічного вивчення за гіпоестрогенових станів.

Ключові слова: вагінальний гель, ресвератрол, естрогеноподібна дія, білатеральна овариоектомія, гіпоестрогеновий стан, щури

А. В. Зайченко, О. А. Стрига, О. И. Мироненко, О. И. Иванюк
Фармакологическое обоснование выбора оптимального состава нового вагинального геля с ресвератролом и гиалуроновой кислотой

Цель исследования – скрининговое изучение активности тест-образцов гелей с ресвератролом и гиалуроновою кислотой на модели гипоестрогении у крыс для выявления образца-лидера с оптимальным содержанием ресвератрола в составе лекарственной формы.

Вагинальные гели комбинированного состава, которые исследовались, были разработаны под руководством доктора фармацевтических наук, профессора О. А. Рубан на кафедре заводской технологии НФаУ. Для моделирования на самках крыс гипоестрогенового состояния удаляли основную гормон-продуцирующую железу – яичники. Гели вводили интравагинально 1 раз в сутки на протяжении 28 дней.

Фармакологическую эффективность исследуемых образцов оценивали по таким показателям, как изменение массы тела крыс (так как женщины в период менопаузы склонны к увеличению массы тела), температура тела у корня хвоста (данный показатель считается эквивалентом симптома «прилив жару» у женщин), микробиологическое состояние вагинальной микрофлоры, уровень рН, макро- и микроскопическое состояние слизистой оболочки влагалища, то есть, по клиническим проявлениям гипоестрогении.

По совокупности исследованных показателей гель с 0,5 % ресвератрола проявил наивысшую фармакологическую активность: эстрогеноподобное действие было наибольшее среди всех тест-образцов вагинальных гелей с различной концентрацией ресвератрола, а именно 0,5 %, 1 %, 2 % и 3 %. Курсовое введение вагинальных гелей способствовало нормализации массы тела и температуры тела возле корня хвоста, показателей микробиологического исследования вагинального биотопа, коррекции уровня рН вагинального секрета. Введение вагинального геля самкам крыс после билатеральной овариоэктомии предотвращало развитие дистрофических макро- и микроскопических изменений органов нижнего отдела генитального тракта, при этом эффективность нового вагинального геля превосходила действие препарата сравнения – геля «Гинодек».

По результатам скрининговых исследований гель с 0,5 % содержанием ресвератрола признан образцом-лидером, и эта концентрация рекомендована в окончательный состав лекарственной формы для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Ключевые слова: ресвератрол, эстрогеноподобное действие, билатеральная овариэктомия, гипоэстрогеновое состояние, крысы

G. V. Zaychenko, O. A. Stryga, O. I. Myronenko, O. I. Ivaniuk

Pharmacological substantiation for choice the optimal composition of a new vaginal gel with resveratrol and gialuronic acid

The aim of the work study – screening determination of the activity of test samples of gels with resveratrol and hyaluronic acid on a model of hypoestrogenism in rats to identify a leader sample with the optimal content of resveratrol in the dosage form composition.

The vaginal gels of a combined composition were developed under the supervision of a doctor of pharmaceutical sciences, professor O. A. Ruban at the Department of Plant Technology NFaU. To model the hypoestrogen state in female rats, the main hormone-producing gland, the ovaries, were removed. Vaginal gels were administered intravaginally 1 time per day for 28 days.

The pharmacological effectiveness of the test samples was carried out by such indicators as change in body weight of rats (since women during menopause are prone to increase body weight) and body temperature at the root of the tail (this indicator is considered equivalent to the symptom of «hot flashes» in women), microbiological examination of the vaginal biotope, the pH value of the vaginal secretion, the macro- and microscopic state of the vaginal mucosa, which corresponds to the clinical manifestations of hypoestrogenic state.

According to the results of the studied parameters evaluation, a gel with 0,5 % resveratrol showed the highest pharmacological activity: estrogen-like effect was the largest among all test samples of vaginal gels with various concentrations of resveratrol, namely 0,5 %, 1 %, 2 % and 3 %. Under the course application the vaginal gels helped to normalize body weight and body temperature at the root of the tail, a microbiological state and the pH of the vaginal secretion. When the vaginal gel was administered to female rats after bilateral ovariectomy, it prevented the development of dystrophic macro- and microscopic changes in the vaginal mucosa, and as a result led to the restoration of the state of the epithelial plate of the vagina of animals, and the effectiveness of the new vaginal gel exceeded the effect of the reference drug.

According to the results of screening studies, a gel with 0,5 % resveratrol was recognized as the leader sample and recommended as the final composition of the dosage form for further in-depth pharmacological studies.

Key words: resveratrol, estrogen-like action, bilateral ovariectomy, hypoestrogenemia, rats

Надійшла: 12 листопада 2020 р.

Прийнята до друку: 2 грудня 2020 р.

Контактна особа: Зайченко Ганна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 34, просп. Перемоги, м. Київ, 03057. Електронна пошта: anna.zajchenko@gmail.com