

Мялюк О.П.¹, Палапа В.В.¹, Оксюта В.М.¹,
Марушчак М.І.², Заєць Т.А.².

Розвиток оксидативного стресу за експериментального вагініту та його корекція

¹Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська
медична академія» Рівненської обласної ради,
м. Рівне, Україна

²Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони
здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Mialiuk O.P.¹, Palapa V.V.¹, Oksyuta V.M.¹,
Marushchak M.I.², Zaiets T.A.².

Oxidative stress in experimental vaginitis and its correction

¹Municipal Institution of Higher Education
“Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council,
Rivne, Ukraine

²Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical
University of the Ministry of Health of Ukraine,
Ternopil, Ukraine

oksankamp@ukr.net, vpalapa@ukr.net, voxuta@ukr.net, marushchak@tdmu.edu.ua, djashunata@tdmu.edu.ua

Вступ

Запальні захворювання органів статеві системи в даний час є найчастішою причиною звернення жінок до гінекологів. Неспецифічний вульвовагініт (НВ) є одним з найбільш поширених і рецидивуючих захворювань піхви у жінок будь-якого віку [1]. Відповідно до сучасних даних, НВ страждає майже кожна п'ята-шоста пацієнтки гінекологічної практики. Після бактеріального вагінозу, вульвовагінального мікозу та трихомоніазу НВ стабільно займає 4-е місце у структурі всіх інфекційно-запальних захворювань нижнього відділу жіночих статевих органів [2].

Практично за будь-якої вагінальної інфекції у запальний процес залучається шийка матки, тому під терміном «вагініт» нерідко мають на увазі запалення піхви в поєднанні з екто і ендоцервіцитом, хоча в ряді ситуацій зустрічаються їх локальні ураження. У динаміці запалення виникають взаємопов'язані порушення місцевого імунітету, кровопостачання строми та клітинного оновлення епітеліального пласта, які сприяють рецидивуючій течії процесу, тобто хронізації [3].

Відомо, що практично будь-яке запалення супроводжується посиленням активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [4]. В основі біологічної доцільності ПОЛ лежить посилення в екстремальних умовах синтезу ейкозаноїдів, оновлення мембран, які сприяють здійсненню детоксикаційних процесів, що стабілізують стан організму. Одним із показників стану організму може бути стан антиоксидантної системи (АОС), яка захищає організм та мембрани клітин від пошкодження вільними радикалами. Церулоплазмін (ЦП) можна віднести до білків гострої фази, оскільки концентрація його зростає при запаленні. ЦП має також антиоксидантні властивості, оскільки здатний руйнувати супероксидні радикали кисню, запобігаючи таким чином активації ПОЛ, захищаючи біологічні мембрани

від руйнування. Накопичення ТБК (тіобарбітурової кислоти) – активних продуктів є результатом невідповідності між можливостями антиоксидантних ферментів та швидкістю вільнорадикального окислення [5].

В останні роки все більше уваги приділяється пошуку оптимальних шляхів вирішення проблем, пов'язаних із лікуванням НВ. Актуальність цього напрямку визначається тенденцією до генералізації та хронізації запальних процесів, розвитком серйозних патологічних та патоморфологічних змін у уражених тканинах та органах, залученням в патологічний процес імунної, нервової, ендокринної, репродуктивної та інших систем організму [6].

Локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм жінки, його перевагами є простота та зручність застосування, відсутність абсолютних протипоказань (крім індивідуальної непереносимості компонентів препарату), а також можливість застосування у хворих із екстрагенітальною патологією [6].

Мета дослідження – порівняти фармакологічну ефективність і вплив вагінальних таблеток «Мікожінакс» і «Супозиторії з обліпиховою олією» на розвиток оксидативного стресу при експериментальному вагініті.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили на 24 білих безпородних статевозрілих щурах-самках масою 165.6 ± 17.7 г. Догляд за ними (включаючи евтаназію) у ході експерименту здійснювали згідно з наявними документами, які регламентують організацію роботи з використанням експериментальних тварин. Були дотримані норми Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших

наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) і ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) [7]. В експерименті використовували мінімально допустиму для статистичної обробки та отримання достовірних результатів загальноприйнятну кількість тварин (по 6 у групі). Тварин розділили на 4 групи: 1-а – контрольна (інтактні щури); 2-а – експериментальний вагініт; 3-я – експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс» (метронідазол – 200 мг, хлорамфенікол – 80 мг, дексаметазону ацетат – 0,5 мг, ністатину – 100000 МО); 4-а – експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією» (450 мг/кг). Дози, що застосовуються у дослідженні, розраховували з урахуванням використовуваних експериментальною фармакологією коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева [8].

Терапевтичну ефективність вивчали на моделі індукованого вагініту, який відтворювали шляхом одноразового інтравагінального введення досліджуваному тваринам 15 % формаліну у дозі 0.2 мл [9]. Лікування тривало 7 діб, після чого в крові тварин визначали концентрацію ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів (ДК), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази і вміст церулоплазміну. Достовірність різниці значень визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Якщо р-значення знаходилося у межах до 0,05 існував твердий доказ того, що альтернативна гіпотеза вірна, результат вважався статистично значущим.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході експерименту встановлено, що на тлі індукованого вагініту у щурів спостерігалось погіршення стану системи ПОЛ-АОС, про що свідчило достовірне підвищення ТБК-активних продуктів і ДК порівняно з групою контролю. Використання таблеток «Мікожинакс» знижувало рівень ТБК-АП на 24,9 % ($p < 0,05$), а вміст ДК на 38,1 % ($p < 0,05$), в порівнянні з 2-ою дослідною групою, а «Супозиторії з обліпиховою олією» – на 42,9 % і на 38,3 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1).

При зростанні ПОЛ знижувалась активність ферментативної ланки АОС, а саме, активність СОД зменшилася на 46,4 % і каталази – на 37,1 % ($p < 0,05$) стосовно інтактної групи. Отже, в умовах експериментального вагініту зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в крові характеризувалося розвитком оксидативного стресу. Пригнічення вільнорадикального окиснення залежить від активності системи АОЗ, першочергово, від СОД, яка забезпечує ферментну дисмутацію супероксидного аніон-радикала, що є попередником АФК. Фермент – каталаза, в свою чергу, дезактивує пероксид гідрогену, що утворюється в результаті реакції супероксидного аніон-радикала і СОД [4]. Нами встановлено, що при використанні таблеток «Мікожинакс» відбулося зростання активності ензимної ланки АОС, зокрема, активність СОД зросла на 127,7 % ($p < 0,05$), і каталази в плазмі крові – на 55,6 % ($p < 0,05$), а при використанні «Супозиторії з обліпиховою олією» рівень СОД зріс на 159,9 % ($p < 0,05$), а каталази – на 82,1 % ($p < 0,05$), стосовно 2-ої дослідної групи.

Отримані дані свідчать про інгібування оксидативного стресу в крові тварин з експериментальним вагінітом при застосуванні фармакотерапії і більш ефективну лікувальну дію проявляє застосування лікарського засобу «Супозиторії з обліпиховою олією». Можна припустити, що такий ефект обумовлений здатністю активних речовин олії обліпихи підтримувати відновлення пошкоджених тканин і надавати вплив лише на патологічну мікрофлору, не ушкоджуючи «здорові ділянки» і не ускладнюючи біохімічні процеси шкідливими домішками і супутніми негативними впливали складників препарату, що характерно для синтетичних лікарських засобів.

Враховуючи той факт, що запальний процес призводить до зростання концентрації ЦП у крові, то за даними дослідження рівень ЦП достовірно підвищувався у 2-ій групі, що свідчило про запальну реакцію у піхві. В той час як використання таблеток «Мікожинакс» і «Супозиторії з обліпиховою олією» достовірно знижували рівень ЦП у сироватці крові, порівняно з нелікованою патологією. Аналізуючи дію обидвох

Таблиця 1

Показники вільнорадикального окиснення у крові щурів з експериментальним вагінітом та його фармакокорекція

Показник	Контроль	2-га група	3-тя група	4-та група
ДК, мкмоль/л	2,54 (2,47;2,79)	4,99* (4,26;5,34)	3,09* (2,72;3,57) $p_2 < 0,05$	3,08* (2,84;3,47) $p_2 < 0,05$
ТБК-АП, ммоль/мл	6,44 (6,18;7,29)	12,33* (9,20;13,53)	9,25* (8,27;11,22) $p_2 < 0,05$	7,03* (6,24;8,02)* $p_{1,2} < 0,05$
Активність СОД, нг/мл/Нб	3,77 (2,78;4,01)	2,02* (1,65;2,24)	4,60* (4,18;4,83) $p_2 < 0,05$	5,25* (4,45;5,71) $p_{1,2} < 0,05$
Активність каталази, мкмоль/с·л	5,23 (4,62;5,84)	3,29* (2,98;3,76)	5,12 (4,81;5,51) $p_2 < 0,05$	5,99* (4,91;6,35) $p_{1,2} < 0,05$
Вміст ЦП, г/л	0,51 (0,49;0,64)	0,76* (0,71;0,81)	0,67* (0,59;0,71)	0,59 (0,55;0,67) $p_{1,2} < 0,05$

Примітки: * – показник достовірності між контролем і дослідними групами ($p < 0,05$); p_1 – показник достовірності між 3-ю і 4-ю групами; p_2 – показник достовірності між 2-ою і 3-ю, 4-ю групами

лікарських засобів, «Супозиторії з обліпиховою олією» були ефективнішими, щодо рівня ЦП на 11,9 %.

Висновки

Отже, при експериментальному вагініті у дослідних тварин відбувається розвиток оксидативного стресу і для урівноваження системи ПОЛ-АОС необхідна фармакотерапія. Нами встановлено, що для лікування вагініту більш ефективним, з точки зору біохімічних процесів в організмі, є застосування рослинного препарату «Супозиторії з обліпиховою олією».

Перспективи подальших досліджень

Відкритим залишається питання числа вибірки даного дослідження, морфологічна складова, вікові зміни, поєднаність патологій жіночих статевих органів і дія даної терапії на них.

Література

1. Graziottin A, Zanello PP, D'Errico G. Cristiti e vaginitis recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla fisiopatologia a nuove strategie terapeutiche. *Minerva ginecologica*. 2014;66(5):497–512.
2. Cyrus EF, Gaytukiyevev RA, Muslimov SZ. Biocenosis and functional activity of vaginal epithelium at local treatment of aerobic vaginitis polygynax and tergynan. *Journal of obstetrics and female illnesses*. 2010;LIX(5):127–135.
3. Han Y, Ren QL. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;61:83–90. DOI:10.1016/j.coph.2021.09.004.
4. Guo HY, Hu XM, Han DD, Wang ZP, Meng L. Lipid peroxidation and antioxidant status in vagina microenvironment of patients with several common vaginitis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(3):331–336.
5. Gong J, Wu DB, Zhang LL, Li J, Zhao X, Zhang D. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Journal of Sichuan University. Medical science edition. 2015;46(2):238–247.
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. (1986). Council of Europe. Strasbourg. 1986:48.
7. Рыболовлев ЮР. Дозування речовин для ссавців за константою біологічної активності. Доповіді АН СРСР. 1987;247(6):1513–1516.
8. Степанова КО, Должикова ОВ, Малоштан ЛМ, Малоштан АВ. Спосіб моделювання експериментального вагініту у щурів: інформ. лист. Центр «Укрмедпатентінформ» МОЗ України. 2011;44:2.

References

1. Graziottin A, Zanello PP, D'Errico G. Cristiti e vaginitis recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla fisiopatologia a nuove strategie terapeutiche [Recurrent cystitis and vaginitis: role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies]. *Minerva ginecologica*. 2014;66(5):497–512 [in Italian].
2. Cyrus EF, Gaytukiyevev RA, Muslimov SZ. Biocenosis and functional activity of vaginal epithelium at local treatment of aerobic vaginitis polygynax and tergynan. *Journal of obstetrics and female illnesses*. 2010;LIX(5):127–135.
3. Han Y, Ren QL. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;61:83–90. DOI:10.1016/j.coph.2021.09.004
4. Guo HY, Hu XM, Han DD, Wang ZP, Meng L. Lipid peroxidation and antioxidant status in vagina microenvironment of patients with several common vaginitis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(3):331–336.
5. Gong J, Wu DB, Zhang LL, Li J, Zhao X, Zhang D. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Study on the oxidative stress in the ovaries of a rat model of polycystic ovary]. *Journal of Sichuan University. Medical science edition*. 2015;46(2):238–247 [in Chinese].
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. (1986). Council of Europe. Strasbourg. 1986:48.
7. Rybolovlev YuR. Dozuvannia rehovyn dlia ssavtsiv za konstantoiu biolohichnoi aktyvnosti [Dosing of substances for mammals according to biological activity constants]. Report AN SSSR. 1987;247(6):1513–1516 [in SSSR].
8. Stepanova KO, Dolzhykova OV, Maloshtan LM, Maloshtan AV. Sposib modeliuвання eksperymentalnoho vahinitu u shchuriv: inform. lyst [The method of modeling experimental vaginitis in rats: information. letter]. *Ukrmedpatentinform*. Center of the Ministry of Health of Ukraine. 2011;44:2 [in Ukrainian].

Мета – порівняти фармакологічну ефективність і вплив вагінальних таблеток «Мікожинакс» і «Супозиторії з обліпиховою олією» на розвиток оксидативного стресу при експериментальному вагініті.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 24 білих безпородних статевозрілих щурах-самках. Тварин розділили на 4 групи: 1-а – контрольна (інтактні щури); 2-а – експериментальний вагініт; 3-я – експериментальний вагініт + вагінальні таблетки «Мікожинакс»; 4-а – експериментальний вагініт + «Супозиторії з обліпиховою олією». Терапевтичну ефективність вивчали на моделі індукованого вагініту, лікування тривало 7 діб, після чого в крові тварин визначали концентрацію ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутази, каталази і вміст церулоплазміну.

Результати. У ході експерименту встановлено, що на тлі індукованого вагініту у щурів спостерігалось погіршення стану системи ПОЛ-АОС, про що свідчило достовірне підвищення ТБК-активних продуктів і ДК порівняно з групою контролю. При зростанні ПОЛ, знижувалась активність ферментативної ланки АОС, а саме, активність СОД зменшилася на 46,4 % і каталази – на 37,1 % ($p < 0,05$) стосовно інтактної групи. Отже, в умовах експериментального вагініту зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в крові характеризувалось розвитком оксидативного стресу. Нами встановлено, що при використанні таблеток «Мікожинакс» відбулося зростання активності ензимної ланки АОС, зокрема, активність СОД зросла на 127,7 % ($p < 0,05$), і каталази в плазмі крові – на 55,6 % ($p < 0,05$), а при використанні «Супозиторії з обліпиховою олією» рівень СОД

зріс на 159,9 % ($p < 0,05$), а каталази – на 82,1 % ($p < 0,05$), стосовно 2-ої дослідної групи. Отримані дані свідчать про інгібування оксидативного стресу в крові тварин з експериментальним вагінітом при застосуванні фармакотерапії і більш ефективну лікувальну дію проявляє застосування супозиторій з обліпиховою олією.

Висновки. Встановлено, що для лікування вагініту більш ефективним, з точки зору біохімічних процесів в організмі, є застосування рослинного препарату «Супозиторії з обліпиховою олією».

Ключові слова: оксидативний стрес, вагініт, вагінальні таблетки «Мікожинакс», «Супозиторії з обліпиховою олією».

Purpose is to compare the pharmacological effectiveness and influence of vaginal tablets “Mycogynax” and “Suppositories with sea buckthorn oil” on the development of oxidative stress in experimental vaginitis.

Material and methods. The study was conducted on 24 white outbred sexually mature female rats. The animals were divided into 4 groups: 1st – control (intact rats); 2nd – experimental vaginitis; 3rd – experimental vaginitis + “Mycogynax” vaginal tablets; 4th – experimental vaginitis + “Suppositories with sea buckthorn oil”. The therapeutic efficacy was studied on the induced vaginitis model, the treatment lasted for 7 days, after which the concentration of TBK-active products, diene conjugates, activity of superoxide dismutase, catalase, and ceruloplasmin content were determined in the blood of animals.

Results. In the course of the experiment, it was established that against the background of induced vaginitis in rats, deterioration of the state of the POL-AOS system was observed, which was evidenced by a significant increase in TBK-active products and DC compared to the control group. With an increase in POL, the activity of the enzymatic link of AOS decreased, namely, the activity of SOD decreased by 46.4 % and catalase by 37.1 % ($p < 0.05$) compared to the intact group. So, in the conditions of experimental vaginitis, changes in the pro-oxidant-antioxidant balance in the blood were characterized by the development of oxidative stress. We have established that when using “Mycogynax” tablets, there was an increase in the activity of the enzyme link of AOS, in particular, the activity of SOD increased by 127.7 % ($p < 0.05$), and catalase in the blood plasma – by 55.6 % ($p < 0.05$), and when using “Suppositories with sea buckthorn oil” the level of SOD increased by 159.9 % ($p < 0.05$), and catalase – by 82.1 % ($p < 0.05$), compared to the 2nd experimental groups. The obtained data indicate the inhibition of oxidative stress in the blood of animals with experimental vaginitis when using pharmacotherapy, and the use of suppositories with sea buckthorn oil shows a more effective therapeutic effect.

Conclusions. It has been established that for the treatment of vaginitis, the use of the herbal preparation “Suppositories with sea buckthorn oil” is more effective from the point of view of biochemical processes in the body.

Key words: oxidative stress, vaginitis, vaginal tablets “Mycogynax”, “Suppositories with sea buckthorn oil”.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Мялюк Оксана Петрівна – кандидат біологічних наук, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради; вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018.

oksankamp@ukr.net, ORCID ID 0000-0002-5090-6607

Палача Василь Васильович – кандидат медичних наук, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради; вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018.

vralara@ukr.net, ORCID ID 0000-0003-3076-9817

Оксюта Валерій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради; вул. Карнаухова, 53, м. Рівне, Україна, 33018.

voxuta@ukr.net, ORCID ID: 0000-0002-7831-6860

Марущак Марія Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001.

marushchak@tdmu.edu.ua, ORCID ID 0000-0001-6754-0026

Засць Тетяна Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001.

djashunata@tdmu.edu.ua, ORCID ID 0000-0001-9357-3366