

О. С. Сініцина¹, Г. В. Зайченко², І. М. Риженко¹,
Ю. Б. Лар'яновська³

Корекція станів, асоційованих з дефіцитом естрогенів, за допомогою комбінованого вагінального гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків

³Центральна науково-дослідна лабораторія, м. Харків

Ключові слова: дефіцит естрогенів, вагінальний гель, екстракт хмелю, фітоестрогени

Різні за етіологією клімактеричні розлади (КР) у жінок, які розвиваються внаслідок вікового згасання функції яєчників, під час медикаментозного клімаксу, після хірургічних втручань на статевих органах або терапевтичного радіаційного опромінювання, виникають на тлі змін вмісту статевих гормонів, зокрема, дефіциту естрогенів. Такі КР включають коливання маси тіла, вазомоторні (зокрема, «приливи жару») та психоемоційні розлади, депресії, остеопороз, урогенітальні негаразди (атрофія слизової оболонки піхви, порушення секреторної активності вагінального епітелію, дисбактеріози) та ін. [1–3].

Визнаним методом корекції КР є замісна гормональна терапія (ЗГТ), яка ефективно лікує всі патологічні прояви дефіциту естрогенів [3], хоча для її застосування існує велика кількість протипоказань, а тривале використання гормональних препаратів пов'язано з ризиком розвитку низки ускладнень [4]. Тому через поширеність скарг на симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів, необхідність мінімізувати їхне виникнення та соціальну значимість збереження якості життя жінок, перспективним є пошук та створення ефективних лікувальних засобів на основі природних хімічних сполук, які мають спорідненість до β -естрогенових рецепторів. Такі властивості мають рослинні поліфеноли [5]. Пренілфлавоноїди

характеризуються доведеною естрогеноподібною активністю та здатні попереджати більшість наслідків гіпоестрогенового стану організму – вегетативні вазомоторні реакції, дегенеративні зміни матки, гормональний баланс та ін. Увагу дослідників привертає, зокрема, 8-пренілнаренгенін (8-PN), багатим джерелом якого є хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*). Крім того, хміль містить велику кількість ізоксантохому, який може бути попередником 8-PN, що й обумовлює значний естрогеноподібний ефект цієї рослини. Тому доцільно визначити ефективність екстрактів хмелю для лікування деяких проявів гіпоестрогенового стану при топічному застосуванні в складі вагінального гелю [6]. Така лікарська форма мінімізує небажані прояви естрогеноподібних ефектів флаваноїдів. Крім того, відмічають збільшення кількості жінок з гіпоестрогенними станами, що використовують саме трансгенітальну форму при проведенні ЗГТ [7].

Мета дослідження – вивчення лікувальної дії нового комбінованого гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою за показниками динаміки маси тіла, температури шкіри, стану мікробіоценозу статевих шляхів, кислотності вагінального секрету, макро- та мікроструктури репродуктивних органів у оварієктомованих самок щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 30 аутбредних самках білих щурів з віварію НФаУ масою 190–260 г і віком 6–8 місяців на початку експерименту. Тварин утримували в стандартних умовах при природному

освітленні, раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, та питному режимі *ad libitum*. Були досліджені наступні групи: контроль I – інтактні тварини; контроль II – самки щурів, яким проводили лапаротомію та ушивання рани без видалення яєчників; контрольна патологія (КП) – оварієктомовані самки, у яких видаляли яєчники за методом Киршенблата [8] під хлороформним наркозом в асептичних умовах. Частину оварієктомованих самок додатково рандомізували на групу Естріол (супозиторії «Овестин», Е) та групу Екстракт хмелю + молочна кислота (ЕХ + МК). Через 5 тижнів після операції оварієктомованим самкам упродовж 28 діб інтравагінально спеціальним аплікатором вводили супозиторії «Овестин» (0,03 мг/кг), або гель комбінованого складу з ЕХ + МК (0,06 мг/кг), або 0,5 мл води для ін'єкцій.

Вагінальний гель розроблений під керівництвом професора Л. І. Вишневської на кафедрі аптечної технології ліків імені Д. П. Сала НФаУ. Крім густого екстракту шишок хмелю (у подальшому екстракт хмелю), що містить багато фітоестрогенів, до його складу входять молочна кислота, яка є важливою складовою вагінального середовища, та олія лаванди, що має при топікальному використанні антисептичну, бактерицидну та репаративну дію [9]. Як препарат порівняння за показаннями до застосування обрано супозиторії вагінальні «Овестин» (Естріол, Органон, Нідерланди, серія: G44874), з 0,5 мг естріола. Терапевтичну дозу препаратів розраховували з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [10].

Ефективність тест-зразків оцінювали за низкою показників. Масу тіла тварин вимірювали щотижня вранці натще на лабораторних електронних вагах EJ-6100 (AnD, Японія). По закінченні курсу лікування визначали наявність вегетативних вазомоторних порушень, реєструючи в інтервалі 09.00–12.00 год температуру шкіри біля кореня хвоста (термометр Thermo Tek Q5, Medical Indicators Inc, США). Цей показник вважають еквівалентом симптому «приливів жару» у жінок [11].

Перед та після курсу лікування досліджували біоценоз піхви шляхом посіву підготованих зразків на спеціальні та диференціально-діагностичні поживні середовища для виділення бактерій групи аеробів (м'ясопептонний агар) та анаеробів (анаеробний агар), а також первинної оцінки лактозонегативних та лактозопозитивних паличок (середовище Ендо), лактобактерій (лактоагар), стафілококів (сольовий агар). Після визначення кількості мікроорганізмів, що вирости, розраховували показник кількості колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів (КУО) у 1 мл [12]. У ті самі терміни вимірювали кислотність вагінального середовища за допомогою одноразових вагінальних рН-тестів Citolab (DFI Co, Ltd, Korea) з 24 год інтервалом з введенням тест-зразка.

По закінченні експерименту самок знеживлювали шляхом декапітації під хлороформним наркозом. На аутопсії брали зразки тканин матки та піхви для макро- та мікроскопічних досліджень. Вимірювали ширину рогів матки та відмічали наявність у них цервікального слизу.

Морфологічне дослідження слизової оболонки піхви та рогів матки проводили на мікропрепаратах, які забарвлювали гематоксилін-еозином [13, 14]. Перегляд мікропрепаратів виконували на мікроскопі Granum, мікрофотографування зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ310. Фотографії обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми TourView.

При проведенні експериментів дотримувалися національних «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, 1985 р.) [15].

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм Excel 2003 та Statistika 6.0. Дані представлені як середнє арифметичне (\bar{X}) та його похибка ($\pm S \bar{x}$) з огляду на відповідність закону нормального

розподілу у вибірках [16]. Перевірку нульової гіпотези про відсутність різниці між групами проводили, користуючись критерієм Q для множинних порівнянь [17]. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Динаміка маси тіла є непрямим підтвердженням релевантності моделі гіпоестрогенемії та ефективності тест-сразків впливати на цей симптом клімактеричного синдрому, який виникає внаслідок порушення як рівня, так і балансу естрогенів та гестагенів у крові в пременопаузальний період [18].

Нормальний фізіологічний приріст маси тіла самок груп контроль I та контроль II за час експерименту був $(8,0 \pm 0,6) \%$ та $(6,3 \pm 0,8) \%$ від початкової. У оварієктомованих самок маса тіла статистично достовірно зросла в середньому на $(15,1 \pm 0,7) \%$. У групах E та EX + МК маса тіла самок статистично достовірно зменшилася після початку лікування, а сумарний приріст наприкінці експерименту становив $(7,1 \pm 0,4) \%$ та $(10,2 \pm 1,2) \%$ від початкової маси тіла відповідно і не відрізнявся від даних самок групи контроль I.

Одними з ранніх симптомів КР є вазомоторні порушення, зокрема, приливи жару, збільшена пітливість, головний біль, гіпотонія або гіпертонія. Для виявлення однієї з таких вазомоторних реакцій перед знеживленням тварин, яких лікували, упродовж 4 год вимірювали температуру шкіри біля

кореня хвоста (рис. 1). На відміну від здорових тварин, у яких графік температури шкіри впродовж 4 год мав монотонний характер, коливаючись у межах від $28,9$ до $29,1$ °C, у оварієктомованих самок відмічено стрибки температури до $31,5$ °C на 10-й год і $30,8$ °C на 12-й год, які розцінювалися як еквіваленти «приливів жару», і, згідно з даними літератури, свідчили про порушення вазомоторних реакцій [19].

У групі оварієктомованих самок, яким проводили ЗГТ супозиторіями з E, температура весь час не відрізнялася від норми. Таку саме практично повну нормалізацію терморегуляторної реакції спостерігали в самок групи EX + МК. У тварин цієї групи був відмічений лише один пік температури на 10 годину, який досягав $29,5$ °C. Різниця між показником групи контроль I становила $0,55$ °C ($p < 0,05$). Також цей показник статистично достовірно відрізнявся від значень температури в оварієктомованих самок ($p < 0,05$). Можна думати, що дія досліджуваного гелю з EX + МК пов'язана зі здатністю фітоестрогенів хмелю зменшувати вивільнення гормонів, зокрема, ЛГ та ТТГ, які відіграють ключову роль у патогенезі «приливів жару» [19].

Обстеження матки у тварин різних груп показало, що в самок з груп контроль I та контроль II товщина рогу матки була однаковою й становила $(2,83 \pm 0,17)$ мм при наявності цервікального слизу в рогах матки практично в усіх тварин за одним виключен-

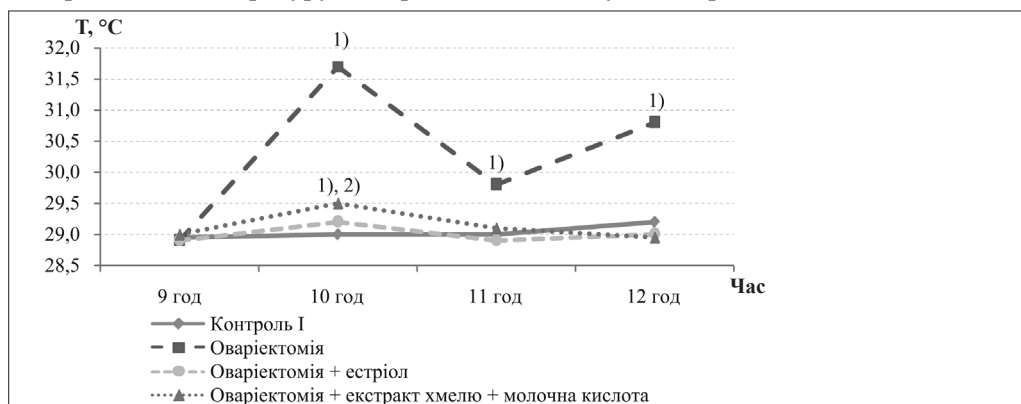


Рис. 1. Температура шкіри біля кореня хвоста в оварієктомованих самок різних груп після лікування досліджуваними препаратами

Примітка. 1) – статистично достовірні різниці з даними групи контроль I ($p < 0,05$);

2) – статистично достовірні різниці з даними групи контрольна патологія (оварієктомія) ($p < 0,05$).

ням у групі контроль II. У оварієктомованих самок товщина рогів матки зменшувалася більше, ніж у 2,4 разу до $(1,17 \pm 0,17)$ мм ($p > 0,05$), а цервікальний слиз був відсутнім у 5 з 6 тварин. Лікування супозиторіями з Е поновлювало товщину рогів матки до $(2,67 \pm 0,33)$ мм, а цервікальний слиз був наявний у 5 з 6 самок, що статистично достовірно не відрізнялося від даних контрольних груп. Оварієктомовані самки, яких лікували вагінальним гелем комбінованого складу, мали тонші роги матки, ніж у тварин групи Е, але товщі, ніж у групі КП. Однак ці відмінності не досягали статистичної значущості відносно обох груп.

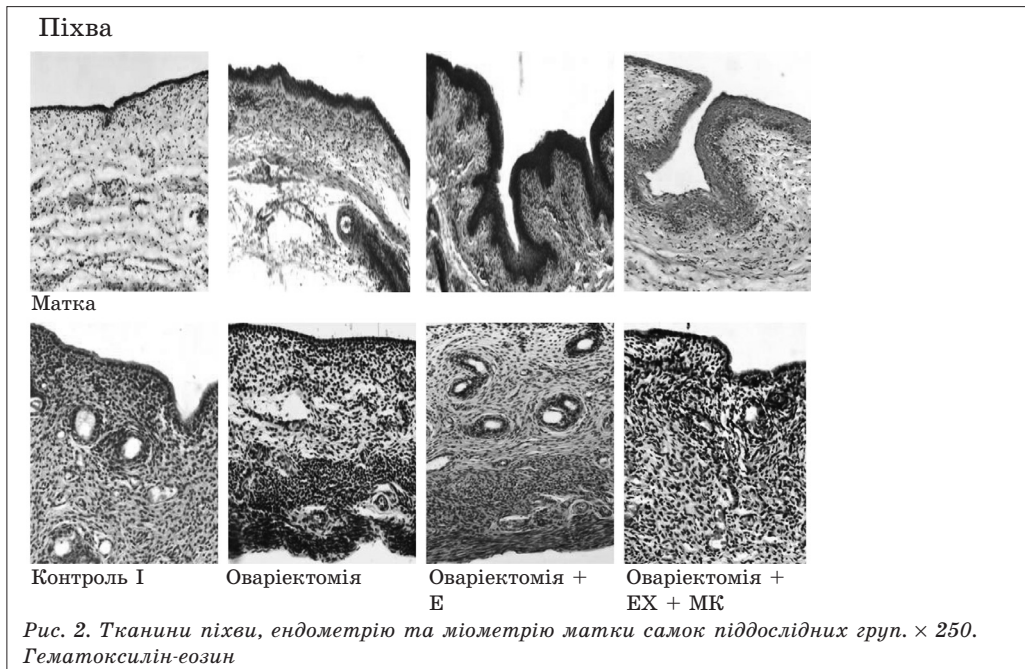
Мікроскопічне дослідження препаратів піхви та матки свідчило про нормальний стан піхви та матки контрольних тварин (рис. 2). У самок після білатеральної оварієктомії стан піхви відповідав картині гіпоестрогенії: атрофічна слизова оболонка зі зменшеною товщиною епітеліального пласта без сосочкових розростань епітелію, стоншені стромальні колагенові волокна, гіповаскуляризація. Частина кровоносних судин була спазмованою, судинна стінка в них була потовщеною. Такі самі зміни були характерні й для ендометрію та міометрію матки. Зменшувалася клітинна насиченість строми, відмічалася атрофія

та зниження секреторної активності клітин поверхневого епітелію та епітелію маточних залоз, спазм судин. Також відмічені кістозні розширення деяких залоз. У судинах міометрію спостерігали ознаки ендотеліальної дисфункції.

Препарат порівняння Е сприяв нормалізації гормонального статусу тканин піхви та матки в самок щурів: відмічено повне відновлення морфологічної структури слизової оболонки піхви, структури ендометрію та міометрію. Стан залозистих та стромальних клітин, кровоносних судин не відрізнявся від такого в самок групи контроль I.

Відновлення вагінального епітелію та строми матки спостерігали й при лікуванні вагінальним гелем комбінованого складу. Епітеліальний пласт у дистальному відділі піхви виразно збільшувався порівняно з таким у оварієктомованих тварин, було помітне диференціювання клітин, ущільнення колагенових волоконць, а у власно пластинці слизової оболонки було покращено кровопостачання.

Строма матки мала нормальні розміри, залозисті клітини варіювали за чисельністю, були структурно активними та мали типову форму. У стромі ендометрію були значно збільшені кількість і стан повнокровних кровоносних судин порівняно з тваринами групи КП.



Серед клітинної композиції спостерігалися фібробласти, лімфоцити, еозинофіли. Об'єм ендометрію в самок цієї групи збільшувався помірно відносно тварин групи КП, також помірно збільшувалися м'язові шари міометрію в стінці рогів матки.

При мікробіологічних дослідженнях вагінального слизу звертали увагу на окремі тестові групи мікроорганізмів (таблиця).

Встановлено, що в самок через тривалий термін після оварієктомії статистично достовірно збільшується кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі аеробних грамнегативних бактерій, зростає кількість кишкових паличок, стафілококів, з'являються клостридії та зменшується загальна кількість лактобактерій.

Лікування супозиторіями з Е упродовж 28 діб позитивно змінило біоценоз вагінального секрету: помірно (статистично достовірна різниця з даними груп контроль I та КП, $p < 0,05$) зменшувалася кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (анаеробні мікроорганізми, кишкова паличка, стафілоко-

ки), нормалізувалася кількість аеробних бактерій, зникали клостридії, відновлювалася популяція лактобактерій. У тварин групи ЕХ + МК у посівах вагінального секрету помірно зменшувалася кількість анаеробних бактерій, зникали клостридії. Відмічено більш виразний антибактеріальний ефект порівняно з Е відносно кишкової палички, аеробних грамнегативних бактерій, стафілококів та повне відновлення чисельності лактобактерій.

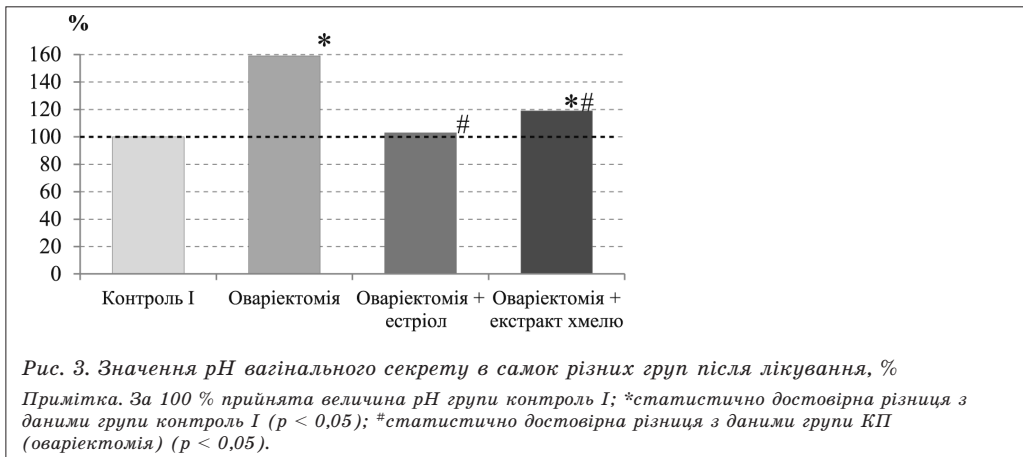
Кисле середовище піхви є універсальним маркером нормального гормонального статусу та стану біоценозу генітального тракту. При першому дослідженні рН вагінального секрету, яке проводили перед початком лікування тест-зразками, встановлено, що середній показник у групах контроль I та контроль II не перевищував 5, тоді як у оварієктомованих тварин рН секрету піхви був статистично значуще більшим і ставав слабо лужним (рис. 3). У групі Е відмічено нормалізацію рН середовища. Ефект у групі самок ЕХ + МК був дещо менш виразним, і рН у середньому не перевищував 6, що

Таблиця

Показники стану біоценозу генітального тракту самок щурів експериментальних груп, КУО/г, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Мікро-організми	Експериментальна група					
	Контроль I n = 6	Оварієктомовані самки				
		Без лікування (КП), n = 6	Лікування Е, n = 6		Лікування гелем з ЕХ + МК, n = 6	
			до	після	до	після
Анаеробні бактерії	8,75 ± 0,09	8,01 ¹⁾ ± 0,08	8,03 ¹⁾ ± 0,10	8,34 ^{1), 2)} ± 0,07	8,16 ^{1), 2)} ± 0,08	8,44 ^{1), 2)} ± 0,08
Клостридії	–	5,52 ¹⁾ ± 0,09	5,42 ¹⁾ ± 0,08	– ²⁾	5,42 ¹⁾ ± 0,08	– ²⁾
Кишкова паличка	6,80 ± 0,10	8,67 ¹⁾ ± 0,17	8,53 ¹⁾ ± 0,10	7,32 ^{1), 2)} ± 0,12	8,82 ¹⁾ ± 0,12	7,06 ^{2), 3)} ± 0,10
Інші аеробні грамнегативні бактерії	6,02 ± 0,08	7,84 ¹⁾ ± 0,03	7,86 ¹⁾ ± 0,08	5,94 ²⁾ ± 0,07	7,98 ¹⁾ ± 0,10	5,34 ^{1), 2), 3)} ± 0,04
Стафілококи	3,45 ± 0,09	4,90 ¹⁾ ± 0,07	5,01 ¹⁾ ± 0,07	4,01 ^{1), 2)} ± 0,03	4,98 ¹⁾ ± 0,08	3,82 ^{1), 2), 3)} ± 0,03
Лактобактерії	9,91 ± 0,08	8,25 ¹⁾ ± 0,17	8,10 ¹⁾ ± 0,05	9,75 ²⁾ ± 0,08	8,33 ¹⁾ ± 0,12	9,87 ²⁾ ± 0,08

Примітка. ¹⁾ Статистично достовірна різниця з даними групи контроль I ($p < 0,05$); ²⁾ статистично достовірна різниця з даними групи КП ($p < 0,05$); ³⁾ статистично достовірна різниця з даними групи Е ($p < 0,05$).



відповідало слабо кислому стану середовища. Тобто, гель з екстрактом хмелю сприяв зниженню рН вагінального секрету з дещо меншою ефективністю, ніж вагінальні супозиторії Овестин.

Відомо, що за умов гіпоестрогенемії ендогенне продукування молочної кислоти, яке відбувається в епітеліальних клітинах піхви під впливом естрогенів, знижується. Іншим джерелом молочної кислоти є глікоген злущених клітин епітелію після перетворення *Lactobacillus acidophilus*, які є звичайною складовою мікрофлори піхви.

У разі зменшення товщини епітеліального слою піхви за умов дефіциту естрогенів та зміни продукування цукрів на поверхні епітелію умови життєдіяльності цих бактерій погіршуються, у тому числі через зсув рН вагінального середовища, що призводить до зменшення їхньої кількості [20–22]. Отримані дані свідчать про наявність у досліджуваного вагінального гелю антибактеріальних властивостей, можливо, завдяки маслу лаванди в його складі [9].

Обговорюючи отримані результати дослідження, слід відмітити релевантність застосованої моделі гіпоестрогенії, так як у оваріектомованих самок через деякий час спостерігали надмірне зростання маси тіла, коливання температури шкіри, що є еквівалентом «приливів жару», порушення мікробіоценозу піхви, лужний зсув рН вагінального секрету, дегенеративні зміни макро- та мікробудови статевих органів, що відповідає клінічним проявам гіпоестрогенних станів. Використання Овестину,

що застосовують при проведенні ЗГТ, призвело до практично повного відновлення стану тварин до рівня інтактних самок. У них нормалізувалася маса тіла, відновилася структура піхви та матки, нормалізувався синтез глікозаміногліканів епітелієм матки з утворенням достатньої кількості цервікального слизу, а також кислотність вагінального секрету. При цьому відмічено зникнення патогенних мікроорганізмів і поява популяції лактобактерій. Вважають, що одним з механізмів цього є відновлення синтезу різних цукрів епітелієм піхви та матки, що визначає зміни біоценозу статевих шляхів та сприяє захисту від інфекцій [23].

Дослідження фармакологічної дії вагінального гелю з ЕХ + МК на організм самок щурів з модельованою гіпоестрогенією показало, що проведене курсове лікування також гальмує зростання маси тіла, попереджає виникнення вазомоторних порушень, розвиток дистрофічних макро- та мікроскопічних змін органів генітального тракту, сприяє відновленню синтезу цервікального слизу в 2/3 тварин та нормалізації кислотності вагінального секрету, але менш ефективно, ніж естріол. Водночас таке лікування не призводило до надмірної проліферації ендометрію, розвитку гіперпластичних процесів у ендометрії, сприяло контролю чисельності популяцій умовно патогенних мікроорганізмів, не викликаючи дисбіоз піхви; а відносно лактобактерій – то навіть збільшувало їхню популяцію. Така дія гелю зумовлена в певній мірі особливостями рецепції фітоестрогенів

ендогенними рецепторами естрадіолу, переважно β -рецепторами [24], а також меншою біодоступністю (через гідрофільність наренгеніну) [25].

Висновки

1. За умов білатеральної овариєктомії в самок щурів відмічено надмірне зростання маси тіла, коливання температури шкіри біля кореня хвоста, зміни мікробіоценозу піхви, збільшення показника рН вагінального секрету, дегенеративні зміни макро- та мікробудови статевих органів, що відповідає клінічним проявам клімактеричного синдрому та інших гіпоестрогенних станів.
2. Застосування гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою 28-денним курсом у дозі 0,06 мг/кг упо-

вільнювало приріст маси тіла овариєктомованих самок, стабілізувало температуру шкіри, запобігало розвитку дистрофічних макро- та мікроскопічних змін органів генітального тракту, сприяло відновленню синтезу цервікального слизу без надмірної проліферації ендометрію та розвитку гіперпластичних процесів у ендометрії, покращувало стан мікробіоценозу піхви та сприяло нормалізації рН вагінального секрету. За сукупністю ефектів гель з фітоестрогенами дещо поступався супозиторіям з естріолом.

3. Гель з екстрактом хмелю та молочною кислотою є перспективним засобом для терапії широкого кола дисгормональних розладів, які виникають за умов недостатності ендогенних естрогенів.

1. Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели минеральной плотности костной ткани у женщин после двусторонней овариэктомии / Митрохина Т. В., Юренева С. В., Майчук Е. Ю. [и др.] // Пробл. жен. здор. – 2011. – № 3. – С. 18–25.
2. *Calleja-Agius J.* The urogenital system and the menopause / Calleja-Agius J., Brincat M. P. // *Climacteric.* – 2015. – V. 18, Suppl 1. – P. 1–22.
3. *Kaunitz A. M.* Management of Menopausal Symptoms / Kaunitz A. M., Manson J. E. // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – V. 126, № 4. – P. 859–876.
4. *Shifren J. L.* Role of hormone therapy in the management of menopause / Shifren J. L., Schiff I. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – V. 115, № 4. – P. 839–855.
5. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial / Tranche S., Brotons C., Pascual de la Piza B. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – № 1–6. [Epub ahead of print].
6. Evaluation of estrogenic activity of licorice species in comparison with hops used in botanicals for menopausal symptoms / Hajrahimkhan A., Simmler C., Yuan Y. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V. 12, № 8 (7). – P. e67947.
7. *Meaidi A.* Use of vaginal estrogen in Danish women: A nationwide cross sectional study / Meaidi A., Goukasian I., Lidgaard O. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Dec 8. doi: 10.1111/aogs.12833.
8. *Киршенблат Я. Д.* Практикум по эндокринологии / Я. Д. Киршенблат. – Москва, 1969. – С. 55–57.
9. *Jones C.* The efficacy of lavender oil on perineal trauma: a review of the evidence / Jones C. // *Complementary Therapies in Clinical Practice.* – 2011. – V. 17, № 4. – P. 215–220.
10. *Рыболовлев Ю. Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. // *Доклады АН СССР.* – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
11. Novel ligands balance estrogen receptor and agonism for safe and effective suppression of the vasomotor response in the ovariectomized female rat model of menopause / C. McGregor, A. Sau, S.C. Ruddy, D. Leung [et al.] // *Endocrinology.* – 2014. – V. 155, № 7. – P. 2480–2491.
12. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів / Ю. Л. Волянський [та ін.] // *Метод. рекомендації.* – Київ, 2004. – 38 с.
13. *Колодийчук Е. В.* Морфологические изменения миокарда овариэктомированных белых крыс на фоне комплексного применения кардиотропных препаратов и заместительной терапии / Колодийчук Е. В. Мернова В. П. // *Здоровье и образование в XXI веке : журн. науч. статей.* – 2012. – Т. 14, вып. 2. – С. 69–73.
14. *Меркулов Г. А.* Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – Москва : Медицина, Ленингр. отд.-е., 1969. – 424 с.
15. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
16. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, В. А. Губенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2001. – 408 с.

17. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика / С. А. Гланц . – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
18. Al-Safi Z. A. Obesity and Menopause / Al-Safi Z. A. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2015. – V. 29, № 4. – P. 548–553.
19. Morrow P. K. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities / Morrow P. K., Mattair D. N., Hortobagyi G. N. // Oncologist. – 2011. – V. 16, № 11. – P. 1658–1664.
20. Кира Е. Ф. Микроекология влагалища / Кира Е. Ф. // Механизмы стабильности и методы коррекции. – 2014. – № 11(31). – С. 75–81.
21. Lüthje P. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract / Lüthje P., Hirschberg A. L., Brauner A. // Maturitas. – 2014. – V. 77, № 1. – P. 32–36.
22. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease / Stumpf R. M., Wilson B. A., Rivera A., Yildirim S. // Am. J. Phys. Anthropol. – 2013. – V. 152, Suppl 57. – P. 119–134.
23. Sugar expressions on the vaginal epithelium in pregnant mice / Yasunaga Y., Takeuchi T., Shimokawa T., Nabeta M. // J. Vet. Med. Sci. – 2012. – V. 74, № 6. – P. 805–808.
24. Zhao E. Phytoestrogen biological actions on Mammalian reproductive system and cancer growth / Zhao E., Mu Q. // Sci. Pharm. – 2011. – V. 79, № 1. – P. 1–20.
25. Oral administration of Brazilian propolis exerts estrogenic effect in ovariectomized / Okamoto Y., Tobe T., Ueda K. [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 2015. – V. 40, № 2. – P. 235–242.

О. С. Сіницина, Г. В. Зайченко, І. М. Риженко, Ю. Б. Лар'яновська
Корекція станів, асоційованих з дефіцитом естрогенів, за допомогою
комбінованого вагінального гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою

Симптоми, пов'язані з дефіцитом естрогенів внаслідок природного або медикаментозного клімаксу, після хірургічних втручань на статевих органах або терапевтичного радіаційного опроміювання, відмічаються в значній частині жінок. Необхідність їхньої мінімізації, часті протипоказання до проведення патогенетичної замісної гормональної терапії, відмова жінок від такого лікування через побоювання розвитку тяжких ускладнень визначає необхідність пошуку та створення ефективних лікувальних вагінальних засобів на основі природних хімічних сполук, зокрема, фітоестрогенів, які мають естрогеноподібну дію.

Мета дослідження – вивчити лікувальну дію нового комбінованого вагінального гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою за показниками динаміки маси тіла, температури шкіри, стану мікробіоценозу статевих шляхів, кислотності вагінального секрету, макро- та мікроструктури репродуктивних органів у оварієктомованих самок щурів.

Самкам щурів через 5 тижнів після оварієктомії інтравагінально вводили гель з екстрактом хмелю та молочною кислотою в дозі 0,06 мг/кг 28-денним курсом. По закінченні виміряли температуру тіла біля кореня хвоста (аналог симптому «приливи жару», термометр Thermo Tek Q5, США), визначали рН вагінального секрету (вагінальні рН-тести Citolab, Korea), проводили посів його зразків на спеціальні та диференціально-діагностичні поживні середовища для виділення та ідентифікації бактерій піхви, макро- та мікроскопічно досліджували стан піхви та матки та порівнювали ефективність гелю з дією вагінальних супозиторіїв овестин з естріолом.

Встановлено, що застосування гелю уповільнювало приріст маси тіла оварієктомованих самок, стабілізувало температуру шкіри, запобігало розвитку дистрофічних макро- та мікроскопічних змін органів генітального тракту, сприяло відновленню синтезу цервікального слизу без надмірної проліферації ендометрію та розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії. У вагінальному секреті самок помірно зменшувалася кількість анаеробних бактерій, зникали клостридії, повністю відновлювалася чисельність лактобактерій, нормалізувалася кислотність. За сукупністю ефектів комбінований гель дещо поступався супозиторіям з естріолом.

Доцільним є подальше дослідження вагінального гелю з екстрактом хмелю та молочною кислотою з метою створення нового засобу для лікування симптомів, пов'язаних з дефіцитом естрогенів у жінок.

Ключові слова: дефіцит естрогенів, вагінальний гель, екстракт хмелю, фітоестрогени

О. С. Синицина, А. В. Зайченко, И. М. Рыженко, Ю. Б. Ларьяновская
Коррекция состояний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, с
помощью комбинированного вагинального геля с экстрактом хмеля и
молочной кислотой

Симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов вследствие естественного или медикаментозного климакса, после хирургических операций на половых органах или терапевтического радиационного облучения, отмечаются у значительной части женщин. Необходимость их минимизации, частые противопоказания к проведению патогенетической заместительной гормональной терапии, отказ женщин от такого лечения из-за боязни развития тяжелых осложнений определяет необходимость поиска и создания эффективных лечебных вагинальных средств на основе природных химических соединений, в частности, фитоэстрогенов, обладающих эстрогеноподобным действием.

Цель исследования – изучить лечебное действие нового комбинированного вагинального геля с экстрактом хмеля и молочной кислотой по показателям динамики массы тела, температуры кожи, состояния микробиоценоза половых путей, кислотности вагинального секрета, макро- и микро-структуры репродуктивных органов у овариэктомированных самок крыс.

Самкам крыс через 5 недель после овариэктомии интравагинально вводили гель с экстрактом хмеля и молочной кислотой в дозе 0,06 мг/кг 28-дневным курсом. По окончании измеряли температуру тела у корня хвоста (аналог симптома «приливы жара», термометр Thermo Tek Q5, США), определяли pH вагинального секрета (вагинальные pH-тесты Citolab, Korea), проводили посев его образцов на специальные и дифференциально-диагностические питательные среды для выделения и идентификации бактерий влагалища, проводили макро- и микроскопические исследования состояния влагалища и матки и сравнивали эффективность геля с действием вагинальных суппозитория Овестин с эстриолом.

Установлено, что использование геля замедляло прирост массы тела овариэктомированных самок, стабилизировало температуру кожи, предотвращало дистрофические макро- и микроскопические изменения органов генитального тракта, способствовало возобновлению синтеза цервикальной слизи без чрезмерной пролиферации эндометрия и развития гиперпластических процессов в эндо- и миометрии. В вагинальном секрете самок умеренно уменьшалось количество анаэробных бактерий, исчезали клостридии, полностью восстанавливалась численность лактобактерий, нормализовалась кислотность. По совокупности эффектов комбинированный гель несколько уступал суппозиториям с эстриолом.

Целесообразно продолжить исследование вагинального геля с экстрактом хмеля и молочной кислотой с целью создания нового средства для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов у женщин.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, вагинальный гель, экстракт хмеля, фитоэстрогены

O. S. Sinitsyna, G. V. Zaychenko, I. M. Ryzhenko, Y. B. Laryanovska
Correction of deficit-estrogenic state by the combined vaginal gel with extract of hops and lactic acid

Symptoms, associated with estrogen deficiency due to natural menopause or medication after surgery on genitals or therapeutic radiation exposure, have been observed in a significant proportion of women. Need to minimize them, frequent contraindications of pathogenetic hormone replacement therapy, rejection of such treatment by women through the fear of severe complications requires a search and development of effective vaginal treatment based on natural chemical compounds, in particular phytoestrogens of estrogen-like effects.

The objective is to investigate the therapeutic effect of new combined vaginal gel with hop extract and lactic acid in terms of the body weight dynamics, skin temperature, condition of microbiocenosis of genital tract, acidity of vaginal secretion, macro- and microstructure of the reproductive organs in spayed rats.

In 5 weeks after spaying, female rats were intravaginally administered with gel with hop extract and lactic acid at a dose of 0,06 mg/kg, 28 day's course. Upon completion of the course, the body temperature at the root of the tail has been measured (similar to symptom «fever flushes», thermometer ThermoTek Q5, USA), vaginal secretion pH has been determined (vaginal pH-tests Citolab, Korea), samples thereof have been seeded in specific and differential diagnostic digestive media for determination and identification of vaginal bacteria, macro- and microscopic examination of vagina and uterus condition has been carried out and efficiency of gel has been compared with the effect of Ovestin with estriol pessaries.

It has been found that the use of gel slows the spayed females weight gain, stabilizes skin temperature, prevents dystrophic macro- and microscopic changes in organs of genital tract, contributes to the resumption of cervical mucus synthesis without excessive endometrium proliferation and development of hyperplastic processes in the endo- and myometrium. The vaginal secretion of females has shown moderate decrease of the number of anaerobic bacteria, no *Clostridia*, completely restored number of lactic acid bacteria, normalization of acidity. For the cumulative effect, the combined gel has yielded to estriol suppositories.

Further study of vaginal gel with the hop extract and lactic acid is feasible with the purpose of creation of a new preparation for treatment of estrogen deficiency related symptoms in women.

Key words: estrogen deficit, vaginal gel, extract of hops, phytoestrogens

Надійшла: 16 лютого 2016 р.

Контактна особа: Сініцина О. С., аспірант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Електронна пошта: ksu.sinitsyna@mail.ru