

5. Филиппов В.М. Задачи модернизации образования на современном этапе / В.М. Филиппов // Высшее образование сегодня. – 2013. – № 3. – С. 2-5.

**КОРЕКЦІЯ ГІПОЕСТРОГЕНОВОГО СТАНУ НОВИМ ВАГІНАЛЬНИМ
КРЕМ-ГЕЛЕМ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ У САМОК ЩУРІВ
ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОВАРІЕКТОМІЇ**

О.С. Сініцина¹, І.М. Риженко², Г.В. Зайченко³

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ

² Національний фармацевтичний університет

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ksu.sinitsyna@mail.ru

Робота присвячена актуальній проблемі – створенню та вивченню лікарських засобів на основі природних сполук, дія яких направлена на попередження та лікування наслідків гіпоестрогенового стану у жінок з менопаузальним синдромом. Дослідження виконані на аутобредних самках білих щурів після білатеральної оваріектомії. Вагінальний крем-гель, до складу якого входить аміноцукор 5% глюкозаміну гідрохлорид та оригінальна крем-гелева основа, вводили кастрованим самкам починаючи з 35 доби експерименту протягом 28 днів, у дозі 22,7 мг/кг. У зв'язку з тим, що дефіцит статевих гормонів, який виникає на тлі менопаузальних розладів, впливає на гемостаз та формує комплекс серйозних порушень, вивчали вплив крем-гелю на гормональний фон у тварин. Встановлено, що лікування крем-гелем з глюкозаміну гідрохлоридом сприяло помірному відновленню рівня естрадіолу та прогестерону у сироватці крові у самок з гіпоестрогенією. За даними показниками новий лікарський препарат не поступався препарату порівняння – вагінальним супозиторіям «Овестін». Вплив досліджуваного тест-зразка на реологічні властивості крові супроводжувалось збільшенням часу згортання крові у 1,2 разу та зменшенням вмісту фібриногену. За впливом на показники гемостазу він поступався супозиторіям з естріолом. Досліджуваний крем-гель є перспективним для подальшого вивчення з метою впровадження його в клінічну практику.

Ключові слова: оварієктомовані самки щурів; дефіцит естрогенів; крем-гель з глюкозаміну гідрохлоридом, гормональний стан, реологічні властивості крові.

Постановка проблеми. У більшості розвинених країн світу внаслідок зменшення народжуваності та зростання тривалості життя відбулися зміни у віковій структурі населення, що полягають у зростанні частки людей старше 60 років. Саме тому підвищується увага до питань здоров'я жінок старшої вікової групи, які близько третини життя проживають в умовах дефіциту жіночих статевих гормонів. Фізіологічний перебіг процесів старіння доволі часто ускладнюється симптомокомплексом, який характеризується тим, що у жінок з віком на тлі зниженого продукування жіночих статевих гормонів та зміни їх співвідношення розвиваються вазомоторні симптоми, ендокринно-обмінні, нервово-психічні, пізніше генітоуринарні порушення [1-2], серцево-судинні захворювання, ендотеліальна дисфункція та ін., що суттєво погіршує якість життя [3-4]. Крім природної менопаузи, спостерігається передчасна недостатність яєчників при так званому штучному клімаксі, який може бути наслідком фармакологічного, токсичного, хірургічного, радіаційного впливу на організм [5]. Це не обмежує соціально важливу проблему полегшення перебігу гіпоестрогенового стану різної етіології та збереження якості життя жінок тільки старшою віковою групою.

Вищезазначене актуалізує проведення наукового пошуку, створення та вивчення ефективних лікувальних засобів, дія яких спрямована на попередження або лікування наслідків гіпоестрогенового стану.

Аналіз останніх досліджень. На теперішній час менопаузальна замісна терапія є найбільш ефективним заходом для усунення більшості проявів дефіциту естрогенів різної етіології. Внаслідок недостатньої обізнаності про сучасні фармакотерапевтичні можливості, наявності факторів ризику та протипоказань до використання статевих стероїдів значна кількість жінок прихильна до використання негормональних засобів корекції менопаузального синдрому (МС), таких як фітоестрогени, зволожуючі засоби, лубриканти. В Україні відсутні

препарати вітчизняного виробництва зазначеної дії, а більша частина асортименту представлена ліками іноземного виробництва та дієтичними добавками.

Перспективним напрямом у лікуванні менопаузальних атрофічних генітоуринарних розладів є використання природних компонентів, зокрема глікозаміногліканів, гіалуронану або похідних гіалуронової кислоти (ГК) та глюкозаміну (ГА). ГА є стартовою речовиною для синтезу ГК та бере участь у процесах синтезу гонадотропних гормонів, тобто, задіяний у регуляції гормонального гомеостазу жіночого організму, а також у стимуляції синтезу та вивільненні прогестерону і естрогенів [6-8]. Найбільша кількість тканиноспецифічних глікопротеїдів спостерігається у фолікулярній фазі, що пов'язано зі зміною рівня прогестерону та естрадіолу [9].

Відомо також, що у жінок з дефіцитом естрогенів, внаслідок змін естрогенозалежних обмінних процесів у стінках судин і кров'яному руслі формується «синдром підвищеної в'язкості крові», який включає порушення багатьох реологічних показників: збільшення рівня фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові, підсилення процесів агрегації еритроцитів і тромбоутворення [10]. Все це призводить до значного підвищення ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. За даними літератури, ГА здатний впливати на гемостаз, а саме гальмувати процеси агрегації тромбоцитів [11-12].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. В країнах Євросоюзу зареєстровані та широко використовуються для терапії МС лікарські препарати місцевої дії, що містять ГК, тоді як в Україні аналоги за складом і показаннями до застосування відсутні. Лікарські засоби, що містять глюкозаміну гідрохлорид (ГлГ) у складі вагінальних лікарських форм до теперішнього часу не вивчалися, що обумовлює доцільність проведення даних досліджень.

Формування цілей статті. Вивчення впливу вагінального крем-гелю з 5% глюкозаміну гідрохлоридом на вміст статевих гормонів та реологічні властивості крові у самок щурів з гіпоестрогенією.

Виклад основного матеріалу дослідження. У дослідженні було використано 30 аутбредних білих щурів – самок масою 180-230 г. Вони були роз-

поділені на 5 експериментальних груп: інтактний контроль (ІК), псевдооперовані (ПО), контрольна патологія (КП), оварієктомовані щури, що отримували супозиторії з естріолом (Е), оварієктомовані щури, що отримували крем-гель з ГлГ. При роботі з ними дотримувались «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [13]. Вагінальний крем-гель з ГлГ був розроблений д. фарм. н., проф. М. О. Ляпуновим на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. До його складу входить аміноцукор – 5% ГлГ, а також оригінальна крем-гелева основа, що надає лікарській формі біoadгезивних властивостей. Доза крем-гелю за вмістом ГлГ становила 22,7 мг/кг. Препарат порівняння – вагінальні супозиторії «Овестін» (діюча речовина естріол 0,5 мг, Органон, Нідерланди, серія G44874), терапевтичну дозу яких розраховували за вмістом естріолу (0,03 мг/кг). Гіпоестрогеновий стан у самок щурів викликали видаленням яєчників [14]. ПО тваринам робили лапаротомію та ушивання рани без оварієктомії. Через 5 тижнів після операції (з 35-ої доби експерименту) самкам щурів раз на добу впродовж 28 діб інтравагінально вводили досліджувані тест-зразки.

Найбільш характерні зміни, які спостерігаються після хірургічного видалення яєчників, стосуються рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в крові. Зважаючи на те, що гормональні порушення є первинними у розвитку запальних процесів у піхві, а також впливають на її резистентність до інфекції [15-16], після курсу лікування досліджуваним вагінальним крем-гелем з ГлГ, було вивчено вміст естрадіолу та прогестерону в сироватці крові самок експериментальних груп. Отримані дані свідчать, що у самок щурів групи ПО щурів рівень обох гормонів не відрізнявся від показників групи ІК (табл.1). Рівень статевих гормонів у оварієктомованих самок (КП) статистично достовірно знижувався – естрадіолу в 2,4 разу, а прогестерону – в 4,6 разу в порівнянні з інтактними тваринами. Це вказує на релевантність виконаної моделі білатеральної оварієктомії, повне видалення яєчників та формування стану гіпоестрогенії. Після лікування супозиторіями з Е вміст естрадіолу в сироватці крові досягав значень здорових щурів. Інша динаміка спостерігалась від-

носно рівня прогестерону. Вміст його в сироватці крові хоча і зріс у 2,0 рази в порівнянні з тваринами групи КП, але все ж таки був меншим у 2,3 разу ($p < 0,05$), у порівнянні з рівнем у інтактних самок. У оварієктомованих самок, яким 4 тижні вводили вагінальний крем-гель із ГЛГ, концентрація естрадіолу в сироватці крові перевищувала показник тварин групи КП лише у 1,5 рази та статистично достовірно в 1,5 рази була меншою за рівень показника групи ІК. Також відмічено помірне відновлення рівня прогестерону, який був у 2,9 разу вищим ($p < 0,05$), ніж у нелікованих самок, однак концентрація гормону не досягала рівня інтактних щурів.

Таблиця 1

Вміст статевих гормонів у сироватці крові оварієктомованих самок щурів після лікування крем-гелем з глюкозаміну гідрохлоридом ($\bar{x} \pm S_x$)

Експериментальні групи, n=6	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Інтактний контроль (ІК)	0,41±0,03	50,91±3,64
Псевдооперовані тварини (ПО)	0,39±0,03	51,35±3,82
Контрольна патологія (КП)	0,17±0,02 ^{1) 2)}	11,07±1,47 ^{1) 2)}
Оварієктомовані самки, що отримували супозиторії з естріолом (Е)	0,39±0,02 ³⁾	22,06±1,81 ^{1) 2) 3)}
Оварієктомовані самки, що отримували крем-гель із ГЛГ	0,27±0,03 ^{1) 2) 3) 4)}	31,43±2,28 ^{1) 2) 3) 4)}

Примітки: ¹⁾ – відхилення вірогідні щодо групи ІК, $p < 0,05$; ²⁾ – відхилення вірогідні щодо групи ПО, $p < 0,05$; ³⁾ – відхилення вірогідні щодо групи КП, $p < 0,05$; ⁴⁾ – відхилення вірогідні щодо групи Е, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Отже, лікування вагінальним крем-гелем із ГЛГ позитивно сприяло помірного відновленню вмісту обох статевих гормонів у сироватці крові самок щурів з гіпоестрогенією. При цьому слід зазначити, що за впливом на рівень естрадіолу він поступався препарату порівняння. Відомо, що естрогени впливають на реологічні властивості крові. У жінок в період клімаксу при проведенні менопаузальної замісної терапії спостерігається підвищення часу згортання крові, зменшення рівня фібриногену та нормалізація інших показників гемостазу. [15]. Тому доцільним було вивчення впливу нового вагінального крем-гелю та супозиторіїв з Е на деякі показники гемостазу у самок щурів з естрогенде-

фіцитним станом. При дослідженні реологічних властивостей крові встановлено, що у самок щурів груп ІК та ПО показники часу згортання крові та вмісту фібриногену знаходились у межах фізіологічної норми (табл. 2). У самок з модельованим гіпоестрогеновим станом зменшувався час згортання крові у 1,9 разу ($p < 0,05$) та відмічався більший вміст фібриногену в плазмі крові в 3,7 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ІК. Після лікування супозиторіями з Е час появи ниток фібрину збільшився, а кількість фібриногену в плазмі крові зменшилась, що відповідало даним інтактних самок щурів.

Таблиця 2

Час згортання крові та вміст
фібриногену в плазмі крові оварієктомованих самок щурів після лікування
крем-гелем з глюкозаміну гідрохлоридом ($\bar{X} \pm S_x$)

Експериментальні групи, n=6	Час згортання крові, с	Фібриноген, г/л
Інтактний контроль (ІК)	68,7±5,8	0,61±0,05
Псевдооперовані тварини (ПО)	70,5±5,1	0,63±0,04
Контрольна патологія (КП)	35,2±2,4 ^{1) 2)}	2,25±0,20 ^{1) 2)}
Оварієктомовані самки, що отримували супозиторії з естріолом (Е)	72,2±2,9 ³⁾	0,67±0,03 ³⁾
Оварієктомовані самки, що отримували крем-гель із ГЛГ	43,3±2,4 ^{1) 2) 3) 4)}	1,86±0,07 ^{1) 2) 3) 4)}

Примітки: ¹⁾ – відхилення вірогідні щодо групи ІК, $p < 0,05$; ²⁾ – відхилення вірогідні щодо групи ПО, $p < 0,05$; ³⁾ – відхилення вірогідні щодо групи КП, $p < 0,05$; ⁴⁾ – відхилення вірогідні щодо групи Е, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Лікування крем-гелем із ГЛГ теж сприяло поліпшенню реологічних властивостей крові, а саме: в 1,2 разу збільшився час згортання крові ($p < 0,05$), а вміст фібриногену зменшився в 1,2 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з групою КП, але ці показники не досягали даних ІК. За впливом на реологічні властивості крові досліджуваний тест-зразок поступався супозиторіям з Е.

Висновки. Аналізуючи отримані дані, можна зробити наступні висновки, що застосування вагінального крем-гелю з глюкозаміну гідрохлоридом у самок щурів з гіпоестрогенією призводить: до помірного відновлення вмісту

естрадіолу та прогестерону, хоча не так виразно як після застосування препарату порівняння; покращенню реологічних властивостей крові (підвищення часу згортання крові, зменшення вмісту фібриногену), незважаючи на збереження різниці з даними інтактних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про перспективність проведення подальших досліджень крем-гелю з глюкозаміну гідрохлоридом з метою використання його в комплексній терапії патологічних і фізіологічних гіпоестрогенових станів.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Kaunitz A. M. Management of Menopausal Symptoms / A. M. Kaunitz, J. E. Manson // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126, № 4. – P. 859–876.
2. Green S. M. Cognitive–behavioral, behavioral, and mindfulness–based therapies for menopausal depression: a review / S. M. Green, B. L. Key, R. E. McCabe // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 37–47.
3. Скрипникова И. А. Остеопороз и сердечно–сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода./ И. А Скрипникова, Р. Г. Оганов // *Остеопороз и остеопатии.* – 2009. – № 2. – С. 5–9.
4. Татарчук Т. Ф. Проблема клімактерію у практиці сімейного лікаря / Т. Ф. Татарчук, О. А. Єфіменко, К. М. Дубовка // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2012. – № 4 (6). – С. 22–32.
5. Дубоссарська З. М. Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи / З. М. Дубоссарська // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2010. – № 5–6 (33–34). – С. 26–29.
6. Liu T. C. Effects of synthetic gonadotropinreleasing hormone on incorporation of radioactive glucosamine and amino acids into luteinizing hormone and total protein by rat pituitaries in vitro / T. C. Liu, G. L. Jackson, J. Gorski // *Endocrinology.* – 1976. – Vol. 98. – P. 151–163.

7. Salamonsen L. A. Distribution of hyaluronan in human endometrium across the menstrual cycle: implications for implantation / L. A. Salamonsen, S. Shuster, R. Stern // *Cell. Tissue Res.* – 2001. – Vol. 306. – P. 335–340.
8. Вплив аміноцукру D–глюкозаміну на рівень статевих гормонів у щурів / Г. В. Зайченко, Т. С. Божко, Н. М. Бречка, Л. А. Сиротенко // *Проблеми ендокринної патології.* – 2008. – № 1. – С. 70–75.
9. Fowler R. E. An autoradiographic study of gonadotrophin regulation of labelled glycoconjugates within preovulatory mouse follicles during the final stages of oocyte maturation, using [3H] glucosamine as the radioactive precursor / R. E. Fowler // *J. Reprod Fertil.* – 1988. – № 2. – P. 759–772.
10. Манушарова Р. А. Синдром постоваріэктомії / Р. А. Манушарова // *Лечащий врач.* – 2004. – № 05/04. – С. 20–28.
11. Kinlough–Rathbone R. L. Effect of amino sugars on platelet aggregation and on fibrinogen binding / R. L. Kinlough–Rathbone // *Thromb Hemost.* – 1984. – Vol. 52, № 1. – P. 75–80.
12. Зайченко Г. В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на перебіг ендотеліальної дисфункції при експериментальному гестозі у щурів / Г. В. Зайченко // *Вісник фармації.* – 2009. – № 1. – С. 58–62.
13. Про захист тварин від жорстокого поводження : закон України № 3447–IV від 21.02.2006 р. [Електронний ресурс] // Верховна Рада України. – Офіц. веб–сайт. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>.
14. Киршенблат Я. Д. Практикум по эндокринологии / Я. Д. Киршенблат. – М., 1969. – С. 55–57.
15. Доброхотова Ю. Э. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища / Ю. Э. Доброхотова Н. Г. Затикян // *ОРЖИН. Акушерство. Гинекология. Репродукция.* – 2008. – № 2 (2). – С. 7–10.
16. Al–Baghdadi O. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up–to–date overview / O. Al–Baghdadi, A. A. Ewies // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12. – P. 91–105.