

Рівень сироваткових і вагінальних імуноглобулінів при експериментальному вагініті та за умов фармакологічної корекції

О. В. Должикова *^{A-D}, Р. Ф. Єрмоменко ^{E,F}, В. В. Козар ^{C,D}, О. М. Литвинова ^{C,E}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

вагініт, імуноглобуліни А, М, G, секреторний Ig A, вагінальний змив, супозиторії Меланізол і Клімедекс.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 186-191

*E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com

Проблема пошуку ефективних лікарських засобів для лікування інфекційно-запальних захворювань жіночого статевого тракту, що супроводжуються змінами з боку імунної системи, залишається актуальною.

Мета роботи – дослідити рівень імуноглобулінів А, М, G і секреторного імуноглобуліну А в сироватці крові й вагінальному змиві на тлі експериментального вагініту та за умов застосування нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімедекс.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на нелінійних статевозрілих щурах-самках масою 190 ± 10 г. Вагініт моделювали шляхом одноразової внутрішньої аплікації іританта, застосували суміш скипидару з диметилсульфоксидом. Досліджували вплив вагінальних супозиторіїв Меланізол та Клімедекс і препаратів порівняння: супозиторіїв Гравагін, вагінальних таблеток Мікожинакс і супозиторіїв з обліпиховою олією. Через 8 діб тварин виводили з експерименту. В сироватці крові та вагінальному змиві досліджували концентрацію імуноглобулінів IgA, IgM, IgG і сироваткового й вагінального секреторного імуноглобуліну А (slgA).

Результати. Встановили відсутність вірогідних змін концентрації сироваткових імуноглобулінів Ig A, M, G у щурів з експериментальним вагінітом порівняно з показниками інтактних тварин і тенденцію до підвищення рівнів імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві. Показники секреторних сироваткового та вагінального slg A зменшувалися в щурів із вагінітами у 2,5 та 1,4 раза відповідно порівняно з інтактним контролем. Усі препарати, що досліджували, підвищували концентрацію секреторних імуноглобулінів, значущий ефект мали супозиторії Клімедекс.

Висновки. Експериментальний вагініт характеризується тенденцією до збільшення концентрації імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та вірогідним зниженням рівнів секреторних сироваткового та вагінального slg A. Супозиторії Меланізол і Клімедекс не поступаються за ефективністю препаратам порівняння Гравагін, Мікожинакс, супозиторіям з обліпиховою олією.

Key words:

vaginitis, immunoglobulins A, M, G, secretory Ig A, vaginal washings, suppositories Melanzol and Klimedeks.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 186-191

The level of serum and vaginal immunoglobulins in experimental vaginitis and its pharmacological correction

O. V. Dolzhikova, R. F. Yeromenko, V. V. Kozar, O. M. Lytvynova

The problem of searching effective drugs for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the female genital tract, which are accompanied by changes in the immune system, remains relevant.

The purpose of the study – to investigate the level of immunoglobulins A, M, G and secretory immunoglobulin A in blood serum and vaginal washings in experimental vaginitis and in conditions of using new vaginal suppositories Melanzol and Klimedeks.

Materials and methods. The study was conducted using non-linear sexually mature female rats weighing 190 ± 10 g. Vaginitis was modeled by a single intravaginal application of an irritant, presented by the mixture of terebenthine oil with dimethyl sulfoxide. We studied the effect of the vaginal suppositories Melanzol and Klimedeks and the reference drugs: suppositories Gravagin, vaginal tablets Micogynax and Suppositories with Hippophaes oleum. At the end of the 8-day experimental period, the concentration of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and secretory immunoglobulin A (slgA) in blood serum and vaginal washings were studied.

Results. The absence of significant changes in the concentration of Ig A, M, G in the serum of rats with experimental vaginitis and the tendency to increase in levels of Ig A, M, G in vaginal washings compared with indicators in intact animals. The serum and vaginal slg A values were 2.5 and 1.4 times decreased in rats with vaginitis, respectively, compared with the intact controls. All studied drugs increased the concentration of the secretory immunoglobulin, and suppositories Klimedeks had a more significant effect.

Conclusions. Experimental vaginitis is characterized by a tendency to an increase in the concentration of Ig A, M, G in the vaginal washings and a significant decrease in the levels of serum and vaginal slg A. The studied suppositories Melanzol and Klimedeks are as effective as Gravagin, Micogynax and Suppositories with Hippophaes oleum.

Уровень сывороточных и вагинальных иммуноглобулинов при экспериментальном вагините и его фармакологической коррекции

Е. В. Должикова, Р. Ф. Ерёмченко, В. В. Козарь, О. Н. Литвинова

Проблема поиска эффективных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний женского полового тракта, которые сопровождаются изменениями со стороны иммунной системы, остается актуальной.

Цель работы – исследовать уровень иммуноглобулинов А, М, G и секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови и вагинальном смыве на фоне экспериментального вагинита и в условиях применения новых вагинальных суппозиториях Меланизол и Климедекс.

Материалы и методы. Исследование проведено на нелинейных половозрелых крысах-самках массой 190 ± 10 г. Вагинит моделировали путем однократной внутренней аппликации ирританта, в качестве которого применяли смесь скипидара с диметилсульфоксидом. Исследовали влияние вагинальных суппозиториях Меланизол и Климедекс и препаратов сравнения: суппозиториях Гравагин, вагинальных таблеток Микожинакс и суппозиториях с облепиховым маслом. Через 8 суток животных выводили из эксперимента. В сыворотке крови и вагинальном смыве исследовали концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и сывороточного и вагинального секреторного иммуноглобулина А (slgA).

Результаты. Установлено отсутствие достоверных изменений концентрации сывороточных иммуноглобулинов Ig A, M, G у крыс с экспериментальным вагинитом по сравнению с показателями интактных животных и тенденцию к повышению уровней иммуноглобулинов Ig A, M, G в вагинальном смыве. Показатели секреторных сывороточного и вагинального slg A уменьшались у крыс с вагинитами в 2,5 и 1,4 раза соответственно по сравнению с интактным контролем. Все исследованные препараты повышали концентрацию секреторных иммуноглобулинов, более существенным эффектом обладали суппозиториях Климедекс.

Выводы. Экспериментальный вагинит характеризуется тенденцией к повышению концентрации иммуноглобулинов Ig A, M, G в вагинальном смыве и достоверным снижением уровней секреторных сывороточного и вагинального slg A. Суппозиториях Меланизол и Климедекс не уступают по эффективности препаратам сравнения Гравагин, Микожинакс, суппозиториях с облепиховым маслом.

Ключевые слова: вагинит, иммуноглобулины А, М, G, секреторный Ig A, вагинальный смыв, суппозиториях Меланизол и Климедекс.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 186-191

Вивчення ролі мукозального імунітету, взаємодії клітинних і гуморальних ланок системного та місцевого імунітету в нормі та при різних патологічних станах залишається актуальним напрямом експериментальних і клінічних досліджень [1]. У науковій літературі широко представлені результати досліджень про роль мукозального імунітету системи, або імунної системи, що асоційована зі слизовими оболонками, – MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), на розвиток місцевого та загального імунітету. Кожний вид слизової оболонки різних органів має особливості структури. Так, асоційована з носовою слизовою імунна система – NALT (nasopharynx-associated lymphoid) – має свою, асоційовану з нею лімфоїдну тканину, а мукозальна імунна система шлунково-кишкового тракту – GALT (gut-associated lymphoid tissue) – лімфоїдну тканину, що асоційована зі слизовою цього органа [2].

На відміну від мукозального імунітету системи бронхів і кишечника, які покриті одношаровим епітелієм, вагіна покриті багатшаровим епітелієм, тобто має слизову оболонку II типу, і не має асоційованої зі слизовою вагіни лімфоїдної тканини. Незважаючи на відсутність такої структурованої лімфоїдної тканини, імунітет слизової оболонки вагіни відрізняється від інших слизових оболонок за складом слизу, мікробіоти і вродженим і адаптивним імунними механізмами, і його назвали вагінальною лімфоїдною тканиною – VALT (vaginal lymphoid tissue) [3].

Імунна система слизової оболонки верхніх жіночих репродуктивних шляхів перебуває під контролем статевих гормонів, що забезпечує підтримання балансу між толерантністю до алогенного плоду та вагінального біоценозу [4]. Особливості імунної системи слизової оболонки жіночого репродуктивного тракту відповідають унікальним вимогам захисту від інфекцій сечостатевої системи, зокрема тих, що передаються статевим шляхом. Мукозальна імунна система вагіни здатна забезпечувати імунний захист організму від різних патогенів нижніх відділів репродуктивного тракту шляхом активації наявних там Т-, В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин, а також гуморальними факторами специфічного та неспецифічного імунітету [3,5]. Підтвердженням

того, що слизові оболонки мають доволі активну імунну систему, що функціонально відрізняється від загального імунітету, є також різний рівень продукції імуноглобулінів (Ig) у сироватці крові та мукозальних секретарх у відповідь на інфекції слизових оболонок, у тому числі вагіни [6]. Показано, що слизова оболонка вагіни містить Т- і В-клітини пам'яті, які забезпечують синтез вагінальними плазматичними клітинами специфічних імуноглобулінів. На відміну від слизової оболонки I типу, де переважає Ig A, у слизовій II типу переважають IgG антиген-специфічні антитіла [7].

Зміна вагінального середовища під впливом інфекцій викликає порушення мікробіоценозу слизової оболонки жіночого репродуктивного тракту (дисбіоз) і стану імунної системи, що і є патогенетичним чинником бактеріальних вагінозів (БВ) і визначає перебіг хвороби [8]. Показано, що патогенна мікрофлора може негативно впливати на імуноглобуліни вагіни, призводячи їх до деградації ферментами патогенів, специфічними до структури імуноглобулінів. Найменш стійкими виявилися IgG, а секреторний IgA був краще захищений від дії агресивних факторів мікробів секреторним компонентом. Крім цього, патогени можуть утворювати біоплівки, що перешкоджають ефективній імунній відповіді. Ці фактори асоційовані з хронізацією процесу, рецидивним характером перебігу захворювання, який, за даними різних авторів, мають 50 % жінок із бактеріальним вагінозом [9].

Відкритим залишається питання ефективності численних методів лікування. Запропоновані різні види вакцин, зокрема вагінальних, проти антигенів мікроорганізмів, які викликають специфічні й неспецифічні вагініти. Є дослідження, котрі свідчать про ефективність регуляції мукозального імунітету місцевим введенням гормонозамісними препаратами, зокрема в жінок після менопаузи, застосування комбінованої терапії тощо [10]. Продовжується дискусія щодо ефективності застосування антибіотиків, їхньої користі та ризиків використання, наприклад, у вагітних із БВ, чи в довгостроковій перспективі, зважаючи на високу частоту загострення хвороби після лікування [11].

Тому питання пошуку ефективних лікарських засобів і новаторських підходів у розробленні стратегій лікування

інфекційно-запальних захворювань жіночого статевого тракту залишається актуальним [9].

Мета роботи

Дослідити рівень імуноглобулінів А, М, G і секреторного імуноглобуліну А в сироватці крові й вагінальному змиві на тлі експериментального вагініту та за умов застосування нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімедекс.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 48 нелінійних статевозрілих щурах-самках масою 190 ± 10 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

Догляд за тваринами (включаючи евтаназію) під час експерименту здійснювали згідно з документами, які регламентують організацію роботи з використанням експериментальних тварин. Дотримувалися принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [12], що ухвалені I Національним конгресом із біоетики (Київ, 2000) й узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Після завершення експерименту щурів виводили з дослідів відповідно до етичних принципів експериментів на тваринах.

Як досліджувані препарати взяли супозиторії Меланізол (1 супозиторій містить метронідазолу 250 мг, олії чайного дерева 100 мг суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1); Клімедекс (1 супозиторій містить кліндаміцину фосфат 100 мг, метронідазолу 150 мг, флуконазолу 100 мг, дексаметазону 0,5 мг, олії обліпихової 200 мг, суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1). Як референс-препарати взяли таблетки вагінальні Мікожинакс (Mecophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Company, В'єтнам; 1 таблетка містить метронідазолу 200 мг, хлорамфеніколу 80 мг, дексаметазону ацетату 0,5 мг, ністатину 100000 МО); Гравагін («Сперко Україна», Україна; 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг); супозиторії з обліпиховою олією («Нижфарм», РФ; 1 супозиторій містить 500 мг олії обліпихової).

Вагініт моделювали шляхом одноразової внутрішньої аплікації іританта, застосувавши суміш скипидару (ТОВ «Янтар», Україна) з диметилсульфоксидом (Dimexid, «Arterium», ТОВ «Галичфарм», Україна) у співвідношенні 1 : 1 у дозі 0,5 мл /100 г маси тіла тварини [13]. Кожна експериментальна група складалася з 8 самок щурів. Тварин поділили на групи: 1 – інтактні тварини (ІК); 2 група – тварини з вагінітом (контрольна патологія – КП); 3 – тварини з вагінітом, які отримували плацебо – супозиторну основу в еквівалентній кількості (плацебо; негативний контроль; суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1) (КП + Плацебо); 4 група – тварини із вагінітом, яких лікували вагінальними супозиторіями Меланізол (КП + Меланізол, 5 група – тварини з вагінітом, яких лікували вагінальними супозиторіями Клімедекс (КП + Клімедекс), 6 – тварини з вагінітом, яких лікували препаратом порівняння супозиторіями з обліпиховою олією (КП + Обліпіха); 7 група – тварини з вагінітом,

яких лікували препаратом порівняння вагінальними супозиторіями Гравагін (КП + Гравагін); 8 група – тварини з вагінітом, яких лікували препаратом порівняння вагінальними таблетками Мікожинакс (КП + Мікожинакс). Через 24 години після введення іританта починали лікування. Досліджувані препарати вводили в піхву протягом 7 днів 1 раз на добу [13]. Супозиторії та препарати порівняння вводили вагінально 1 раз на добу в дозах, що розраховані з використанням коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева, які застосовуються в експериментальній фармакології [14].

На 8 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Після декапітації у тварин брали кров, яку потім використовували для отримання сироватки. У ній вимірювали рівень імуноглобулінів.

Вагінальні змиви отримували шляхом зрошування вагіни 0,5 мл стерильним 0,9 % розчином NaCl, після чого проби центрифугували при 1200 об/хв протягом 10 хв. У надосадовій рідині вимірювали концентрацію імуноглобулінів.

Концентрації імуноглобулінів IgA, IgM, IgG у сироватці крові та вагінальному змиві визначили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи для визначення імуноглобулінів А, М, G («Гранум», Україна). Рівень сироваткового та вагінального секреторного імуноглобуліну А (slgA) досліджували за допомогою реагенту «Secretory IgA EIA» (фірма «XEMA» Co, Ltd, РФ) на аналізаторі StatFax-303 plus (USA).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0, використовуючи параметричні й непараметричні критерії. Розбіжності вважали статистично значущими при ($p \leq 0,05$).

Результати

У результаті дослідження встановили відсутність вірогідних змін концентрації сироваткових імуноглобулінів Ig M, G у щурів з експериментальним вагінітом порівняно з показниками інтактних тварин. Рівень сироваткового Ig A у крові щурів із вагінітом (КП) вірогідно зменшувався порівняно з інтактним контролем (відповідно $0,652 \pm 0,007$ г/л проти $0,674 \pm 0,012$ г/л ($p \leq 0,05$), а в групі КП + Плацебо ($0,666 \pm 0,009$ г/л) це зниження мало характер тенденції ($0,05 \leq p \leq 0,10$). Вагінальне застосування препаратів у щурів із вагінітом нормалізувало рівень сироваткового Ig A у крові тварин.

Рівень імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві дещо підвищувався у тварин з експериментальним вагінітом, але ці зміни мали характер тенденції (концентрація Ig A збільшувалася до $6,61 \pm 0,12$ мкг/мл проти $6,40 \pm 0,09$ мкг/мл, Ig M – $0,735 \pm 0,007$ мкг/мл проти $0,728 \pm 0,003$ мкг/мл, Ig G – $8,084 \pm 0,045$ мкг/мл проти $7,957 \pm 0,031$ мкг/мл, $0,05 \leq p \leq 0,10$). Концентрація вагінальних Ig A, M, G у групах щурів, яким вводили препарати, не відрізнялися від значень інтактних тварин.

Показники секреторного сироваткового та вагінального slg A відрізнялися у групах інтактних тварин і при експериментальному вагініті (табл. 1).

За даними, що наведені в таблиці 1, у щурів із вагінітом рівень сироваткового секреторного slg A зменшувався майже у 2,5 раза порівняно з даними інтактного

контролю ($p \leq 0,05$). При застосуванні основи супозиторію не встановили вірогідні зміни щодо групи КП.

У групах тварин із вагінітом, яким для лікування застосовували препарати порівняння Гравагін, Мікожинакс та супозиторії з обліпиховою олією, спостерігали збільшення концентрації sIg A в сироватці крові порівняно з групами КП і КП + плацебо ($p \leq 0,05$). Супозиторії Меланізол і Клімедекс також значущо підвищували рівень сироваткового sIg A і не лише щодо груп щурів КП і КП + плацебо, але й у зіставленні з показниками щурів, яким вводили препарати порівняння Гравагін, Мікожинакс, супозиторії з обліпиховою олією ($p \leq 0,05$).

Показники вагінального секреторного sIg A у тварин із контрольною патологією також були вірогідно меншими порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Застосування всіх препаратів збільшувало концентрацію sIg A у вагінальній рідині ($p \leq 0,05$).

Обговорення

Результати показали, що в умовах застосованої моделі вагініту в експериментальних тварин не зафіксували вірогідні зміни сироваткових імуноглобулінів Ig M, G, зокрема і на тлі лікування. Зниження рівня сироваткового Ig A підтверджує відомості наукової літератури, що при інфікуванні/зміні біоценозу, які є характерними для вагінітів, із загального кровотоку у вагіну надходить сироватковий Ig A [3,5,7]. Тобто на початку розвитку патологічного процесу, коли залучені тільки механізми природного імунітету, сироватковий Ig A використовується в підтримці місцевого імунітету. Результати дослідження можуть бути зумовлені нетривалістю експерименту, оскільки відомо, що для реалізації ефективною адаптивної імунної відповіді необхідний певний час [2]. Оскільки патологію моделювали внутрішньовагінальною одноразовою аплікацією іританта протягом 8 діб, то загальна відповідь організму, зокрема з боку та гуморальної ланки імунітету, була не залучена повною мірою [3,5].

Підвищення вагінальних імуноглобулінів Ig A, M, G при застосованій моделі вагініту, хоча і мало характер тенденції, вказує на наявність одного з важливих чинників вагінозів – запалення. Уведення препаратів нормалізувало показники, що, можливо, пов'язано зі стабілізацією мембран клітин мажевою субстанцією, а також пригніченням/бактеріостатичним впливом на мікрофлору вагіни.

Під час застосування основи супозиторію збільшення концентрації сироваткового секреторного sIg A не було вірогідним, але може свідчити про наявність певних ефектів основи, які, можливо, пов'язані з її властивістю зменшувати проникність мембран клітин [15]. Однак в умовах експерименту, який здійснили, основа супозиторіїв значущо не впливала на ефекти препаратів.

Експериментальне дослідження показало: препарати порівняння Гравагін, Мікожинакс і супозиторії з обліпиховою олією на моделі вагініту вірогідно підвищували рівні сироваткового секреторного sIg A, проте результати не досягали рівня показників інтактного контролю. Оригінальні супозиторії Меланізол і Клімедекс, хоча за ефектом поступалися показникам інтактних тварин, за результативністю значущо переважали дію препаратів порівняння. Це вказує на їхню виразнішу біологічну активність.

Таблиця 1. Показники концентрації секреторного sIg A у крові та вагінальному змиві у тварин з експериментальним вагінітом і за умов фармакологічної корекції, $n = 6$, $\bar{x} \pm s_x$

Групи тварин	Кров, мкг/мл	Вагінальний змив, мкг/мл
ІК	3,38 ± 0,29	34,00 ± 1,57
КП	1,35 ± 0,12*	25,00 ± 1,89*
КП + плацебо	1,45 ± 0,14*	26,10 ± 1,96*
КП + Гравагін	1,57 ± 0,08 ^{§§}	29,62 ± 1,24 [§]
КП + Мікожинакс	1,54 ± 0,07 ^{§§}	30,10 ± 1,54 [§]
КП + Обліпіха	1,55 ± 0,08 ^{§§}	29,08 ± 1,43 [§]
КП + Меланізол	2,52 ± 0,07 ^{§§††#}	31,67 ± 1,38 [§]
КП + Клімедекс	2,77 ± 0,09 ^{§§††#}	33,02 ± 1,41 [§]

*: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи Інтактний контроль (ІК), $p \leq 0,05$; §: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи Контрольна патологія (КП), $p \leq 0,05$; §: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + плацебо, $p \leq 0,05$; †: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + Гравагін, $p \leq 0,05$; †: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + Мікожинакс, $p \leq 0,05$; #: статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи КП + Обліпіха, $p \leq 0,05$.

Зменшення концентрації вагінального секреторного sIg A у тварин із контрольною патологією вказує на зміни місцевого імунітету, які характерні для вагінітів [1,6]. Усі досліджені препарати вірогідно підвищували концентрацію sIg A у вагінальній рідині, що свідчить про їхній позитивний вплив на стан гуморальної ланки імунітету вагіни.

Отже, зниження сироваткової концентрації IgA, рівнів секреторних сироваткового та вагінального sIg A у тварин з експериментальним вагінітом свідчить про зміну активації саме місцевого імунітету слизової вагіни. Зниження вагінального sIg A може бути зумовлене зв'язуванням імуноглобуліном екзогенних антигенів, які активувалися на тлі ушкодження слизового бар'єра вагіни, а також елімінацією самих ушкоджених клітин вагінального епітелію [8]. За даними фахової літератури, низькі рівні секреторного та загального Ig A є факторами, які зумовлюють особливу чутливість вагіни та шийки матки до інфекцій [16]. Тобто зниження імунологічної резистентності вагінального секрету є важливим чинником вагінітів, і оцінювання місцевого імунітету дає можливість вчасно виявляти такі зміни та призначати необхідні терапевтичні процедури [10].

Дія супозиторіїв Меланізол і Клімедекс, які вивчили в межах цього експерименту щодо впливу на перебіг вагініту, була результативною. Це підтверджувалося підвищенням рівнів сироваткового IgA, секреторного сироваткового та вагінального sIg A, за ефектом не поступалася препаратам порівняння. Слід зауважити, що за дієвістю супозиторіїв Клімедекс мали виразніший позитивний вплив на перебіг вагініту.

Висновки

1. Експериментальний вагініт характеризується тенденцією до зростання концентрації імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та вірогідним зниженням рівнів секреторних сироваткового та вагінального sIg A.

2. Супозиторії Меланізол і Клімедекс не впливали на рівень імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та за ефективністю відновлювати рівень секреторного sIg A у крові та вагінальному змиві переважали дію препаратів порівняння Гравагін, Мікожинакс і супозиторіїв з обліпиховою олією.

3. Вагінальні супозиторії Меланізол і Клімедекс – перспективні препарати для дальшого вивчення як лікарські засоби для лікування неспецифічних вагінітів, що супроводжуються зниженням місцевого імунітету.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про перспективність дослідження нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімедекс, що містять речовини природного походження, в лікуванні неспецифічних вагінітів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Відомості про авторів:

Должикова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1660-4613

Єрмоєнко Р. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8868-8935

Козар В. В., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7581-8382

Литвинова О. М., д-р мед. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0996-2500

Information about authors:

Dolzhikova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Yeromenko R. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kozar V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytvynova O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Должикова Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ерёмёнок Р. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Козар В. В., канд. мед. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Литвинова О. Н., д-р мед. наук, профессор каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Turula H., Wobus C. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses*. 2018. Vol. 10. Issue 5. P. 237. <https://doi.org/10.3390/v10050237>
- [2] Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal

- Sites / B. V. Kumar et al. *Cell Reports*. 2017. Vol. 20. Issue 12. P. 2921–2934. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.078>
- [3] Vaginal type-II mucosa is an inductive site for primary CD8+ T-cell mucosal immunity / Y. Wang et al. *Nature Communications*. 2015. Vol. 6. P. 6100. <https://doi.org/10.1038/ncomms7100>
- [4] Wira C. R., Rodriguez-Garcia M., Patel M. V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15. P. 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- [5] A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection / E. Lorenzen, F. Follmann, G. Jungersen, J. S. Agerholm. *Veterinary Research*. 2015. Vol. 46. P. 116. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0241-9>
- [6] Role of the innate immunity in female reproductive tract / F. Amjadi, E. Salehi, M. Mehdizadeh, R. Aflatoonian. *Advanced biomedical research*. 2014. Vol. 3. P. 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>
- [7] Migrant memory B cells secrete luminal antibody in the vagina / J. E. Oh et al. *Nature*. 2019. Vol. 571. Issue 7763. P. 122–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>
- [8] Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 2034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>
- [9] New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis / M. M. Herbst-Kralovetz et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 214. Suppl. 1. P. S6–S13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>
- [10] Bradshaw C. S., Brotman R. M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. P. 292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>
- [11] Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop et al. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2015. Issue 1. P. CD002250. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002250.pub2>
- [12] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes / Council of Europe, 18.03.1986. URL : <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>
- [13] Фармацевтична композиція для лікування захворювань урогенітальних органів : пат. 95741 Україна / Рудько А. І., Солнцева А. В., Усоева Л. А., Моруґіна Л. В. № а201010120 ; заявл. 16.08.10 ; опубл. 25.08.11, бюл. № 16.
- [14] Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев П. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады Академии Наук СССР*. 1979. Т. 247. № 6. С. 15131516.
- [15] Vlachou M., Geraniou E., Siamidi A. Modified release of furosemide from Eudragit® and poly(ethylene oxide)-based matrices and dry-coated tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2020. Vol. 70. Issue 1. P. 49–61. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0010>
- [16] Modeling of Virion Collisions in Cervicovaginal Mucus Reveals Limits on Agglutination as the Protective Mechanism of Secretory Immunoglobulin A / A. Chen et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. Issue 7. P. e0131351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131351>

References

- [1] Turula H., & Wobus, C. (2018). The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses*, 10(5), Article 237. <https://doi.org/10.3390/v10050237>
- [2] Kumar, B. V., Ma, W., Miron, M., Granot, T., Guyer, R. S., Carpenter, D. J., Senda, T., Sun, X., Ho, S. -H., Lerner, H., Friedman, A. L., Shen, Y., & Farber, D. L. (2017). Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Reports*, 20(12), 2921–2934. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.078>
- [3] Wang, Y., Sui, Y., Kato, S., Hogg, A. E., Steel, J. C., Morris, J. C., & Berzofsky, J. A. (2015). Vaginal type-II mucosa is an inductive site for primary CD8+ T-cell mucosal immunity. *Nature Communications*, 6, Article 6100. <https://doi.org/10.1038/ncomms7100>
- [4] Wira, C. R., Rodriguez-Garcia, M., & Patel, M. V. (2015). The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology*, 15, 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- [5] Lorenzen, E., Follmann, F., Jungersen, G., & Agerholm, J. S. (2015). A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection. *Veterinary Research*, 46, Article 116. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0241-9>
- [6] Amjadi, F., Salehi, E., Mehdizadeh, M., & Aflatoonian, R. (2014). Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Advanced biomedical research*, 3, 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>
- [7] Oh, J. E., Iijima, N., Song, E., Lu, P., Klein, J., Jiang, R., Kleinstein, S. H., & Iwasaki, A. (2019). Migrant memory B cells secrete luminal antibody

- in the vagina. *Nature*, 571(7763), 122–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>
- [8] Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2019). Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 2034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>
- [9] Herbst-Kralovetz, M. M., Pyles, R. B., Ratner, A. J., Sycuro, L. K., & Mitchell, C. (2016). New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 214 (Suppl. 1), S6–S13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>
- [10] Bradshaw, C. S., & Brotman, R. M. (2015). Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases*, 15, 292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>
- [11] Thinkhamrop, J., Hofmeyr, G. J., Adetoro, O., Lumbiganon, P., & Ota, E. (2015). Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, (1), Article CD002250. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002250.pub2>
- [12] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes, March 18, 1986, <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>
- [13] Rudko, A. I., Solntseva, A. V., Usoeva, L. A., & Moruhina, L. V. (2011). *Farmatsevtichna kompozytsiia dlia likuvannia zakhvoriuvan urogenitalnykh orhaniv [Pharmaceutical composition for the treatment of urogenital organs]* (Ukraina. Patent No. 95741). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/search-INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=162797&chapter=biblio> [in Ukrainian].
- [14] Rybolovlev, Yu. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoi aktivnosti [The substance dosing for mammals according to biological activity constants]. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 247(6), 1513–1516. [in Russian].
- [15] Vlachou, M., Geraniou, E., & Siamidi, A. (2020). Modified release of furosemide from Eudragits® and poly(ethylene oxide)-based matrices and dry-coated tablets. *Acta Pharmaceutica*, 70(1), 49–61. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0010>
- [16] Chen, A., McKinley, S. A., Shi, F., Wang, S., Mucha, P. J., Harit, D., Forest, M. G., & Lai, S. K. (2015). Modeling of Virion Collisions in Cervicovaginal Mucus Reveals Limits on Agglutination as the Protective Mechanism of Secretory Immunoglobulin A. *PLOS ONE*, 10(7), Article e0131351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131351>