

УДК 615.454.2:618.15-002:616-08

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.175>

О. В. Должикова, Л. М. Малоштан, Г. О. Буравель

Національний фармацевтичний університет

Вивчення фармакологічних властивостей вагінальних супозиторіїв «Меланізол» та «Клімедекс» на моделі експериментального вагініту

Актуальність. Високий рівень захворюваності на неспецифічний вагініт, часті його рецидиви, велика кількість схем лікування цього захворювання, що мають невисоку терапевтичну ефективність, є актуальною проблемою у гінекології.

Мета роботи. Вивчити фармакологічні властивості за протизапальною та антимікробною дією вагінальних супозиторіїв «Меланізол» і «Клімедекс» на тлі експериментального вагініту у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на моделі вагініту, викликаного сумішшю скипидару з диметилсульфоксидом на щурах-самцях. Ефективність лікування встановлювали за кількістю лейкоцитів, ШОЕ та дослідженням мікрофлори піхви.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що вагінальні супозиторії «Меланізол» та «Клімедекс» проявляли протизапальну та антибактеріальну активність на моделі експериментального вагініту, знижуючи показник ШОЕ, кількість лейкоцитів та нормалізуючи індигенну мікрофлору піхви. За виразністю дії досліджувані супозиторії не поступають препарату порівняння «Мікожинакс» та перевершують референс-препарати «Гравагін» та «Супозиторії з олією обліпихи».

Висновки. Отримані дані дозволяють рекомендувати вагінальні супозиторії «Клімедекс» і «Меланізол» для вивчення в якості засобів лікування неспецифічних вагінітів.

Ключові слова: експериментальний вагініт; щури; протизапальна активність; антимікробна активність

O. V. Dolzhykova, L. M. Maloshtan, H. O. Buravel

The studies of the pharmacological properties of pessaries "Melanizol" and "Klimedeks" on the model of experimental vaginitis

Topicality. The high incidence of nonspecific vaginitis, frequent recurrences, and a lot of numbers low therapeutic efficacy of this disease treatments are a topical problem in gynecology.

Aim. To study the pharmacological properties of anti-inflammatory and antimicrobial action of pessaries Melanizol and Klimedex on the background of experimental vaginitis in rats.

Materials and methods. The study have been carried out on the model of vaginitis induced in female rats by a mixture of terebenthine oil and dimethyl sulfoxide. The effectiveness of the treatment was determined by the number of leukocytes, ESR and the study of the microflora of the vagina.

Results and discussion. It was found that the pessaries Melanizol and Klimedeks have shown anti-inflammatory and antibacterial activity on the model of experimental vaginitis by reducing the ESR, the number of leukocytes and normalizing the indigenous vaginal microflora. According to the expressiveness of the studied pessaries did not inferior to the reference drug "Mikozhinaks" and superior to the reference drugs "Gravagin" and "Hippophaes oleum".

Conclusions. The obtained data allow us to recommend the vaginal pessaries "Klimedeks" and "Melanizol" for study as a means of treatment of nonspecific vaginitis.

Key words: experimental vaginitis; rats; anti-inflammatory activity; antimicrobial activity

E. V. Dolzhykova, L. N. Maloshtan, A. A. Buravel

Изучение фармакологических свойств вагинальных супозиторий «Меланизол» и «Климедекс» на модели экспериментального вагинита

Актуальность. Высокий уровень заболеваемости неспецифическим вагинитом, частые его рецидивы, большое количество схем лечения этого заболевания, которые имеют невысокую терапевтическую эффективность, являются актуальной проблемой в гинекологии.

Цель работы. Изучить фармакологические свойства по противовоспалительному и антимикробному действию вагинальных супозиторий «Меланизол» и «Климедекс» на фоне экспериментального вагинита у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на модели вагинита, вызванного смесью скипидара с диметилсульфоксидом на крысах-самках. Эффективность лечения устанавливали по количеству лейкоцитов, СОЭ и исследованию микрофлоры влагалища.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что вагинальные супозитории «Меланизол» и «Климедекс» проявляли противовоспалительное и антибактериальное действие на модели экспериментального вагинита, снижая показатель СОЭ, количество лейкоцитов и нормализуя индигенную микрофлору влагалища. По выразительности действия исследуемые супозитории не уступают препарату сравнения «Микожинакс» и превосходят референс-препараты «Гравагин» и «Суппозитории с маслом облепихи».

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать вагинальные супозитории «Климедекс» и «Меланизол» для изучения в качестве средств лечения неспецифических вагинитов.

Ключевые слова: экспериментальный вагинит; крысы; противовоспалительная активность; антимикробная активность

ВСТУП

Серед хворих гінекологічного профілю розповсюдженість інфекційно-запальних захворювань, які викликані різними умовно патогенними та патогенними мікроорганізмами, складає 70 % всіх гінекологічних хворих [1]. 75 % жінок хоча б один раз хворіли на вульвовагінальний кандидоз [2].

Аеробний вагініт (АВ) відповідає типу порушень мікрофлори, в якому лактобацили замінені умовно-патогенними мікроорганізмами (*Escherichia coli*, ентерококи, *Staphylococcus* spp. і стрептококи групи В), у 52 % жінок домінуючими серед виявлених під час мікробіологічного аналізу є *E. coli* та *S. aureus* [1, 3], у виділеннях рееструються вагінальний лейкоцитоз і парабазальні клітини. Клінічна картина АВ часто включає червону запалену слизову піхви, жовтувато-ліпкі виділення, високий рН вище 6 і специфічний запах. Повинні бути виключені інфекції, що передаються статевим шляхом такими мікроорганізмами як *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Trichomonas vaginalis*. В цьому випадку нетрансмісійне захворювання носить назву неспецифічного вагініту (НВ), що зустрічається в широкому віковому діапазоні. Причинами його розвитку є інфекційні захворювання, ендокринна патологія, зниження функції яєчників, вплив місцевих факторів, зниження утворення молочної кислоти з глікогену [4]. За умов АВ, НВ в нижніх відділах статевого тракту накопичуються у великих концентраціях умовно патогенні мікроорганізми, які є основними збудниками гнійно-запальних захворювань органів малого тазу [5].

Лікування хворих на АВ і НВ є дискусійним, так як воно залежить від індивідуальних особливостей, поліетіологічності збудників і їх мінливості, що обумовлює необхідність періодичного перегляду терапії [6, 7]. Найбільш раціональним прийнято вважати комплексне лікування, спрямоване на усунення збудників, дезінтоксикацію, корекцію порушень гемостазу і підвищення захисних властивостей організму [1]. Для лікування інфекційно-запальних захворювань як монотерапію і в комплексному лікуванні використовують пероральні і топічні лікарські форми, що включають антибіотикотерапію (метронідазол, кліндаміцин), протигрибкові препарати (флуконазол). Топічні вагінальні форми часто включають метронідазол і кліндаміцин [2]. Метронідазол та кліндаміцин виявляють однаковий показник клінічної ефективності під час лікування НВ, викликаного анаеробними мікроорганізмами. Однак кліндаміцин має більш широкий спектр і володіє *in vitro* активністю щодо анаеробних і аеробних мікроорганізмів, таких як стрептококи і *S. aureus* [7]. Позитивний ефект при цьому методі лікування у хворих складає 65-95 % [8].

Велика кількість схем лікування даних захворювань свідчить про їхню невисоку терапевтичну ефективність. Тривала антибіотикотерапія НВ призводить до змін індигенної мікрофлори, збільшуючи число

резистентних штамів. Тому головна роль відводиться місцевому лікуванню вульвовагінітів. Його переваги полягають в мінімальному ризику побічних реакцій, простоті і зручності застосування, у відсутності протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату) і в можливості застосування за умов екстрагенітальної патології [5].

Виходячи з вищесказаного, співробітниками кафедри технології ліків під керівництвом професора Ярних Т. Г. та кафедри фізіології та анатомії людини під керівництвом професора Малоштан Л. М. Національного фармацевтичного університету були розроблені вагінальні супозиторії «Меланізол» і «Клімедекс» для лікування неспецифічних вагінітів.

Таким чином, **метою** даного дослідження було вивчити фармакологічні властивості за протизапальною та антимікробною дією вагінальних супозиторіїв «Меланізол» і «Клімедекс» на тлі експериментального вагініту у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості досліджуваних препаратів були взяті супозиторії: «Меланізол» (метронідазол, олія чайного дерева), «Клімедекс» (кліндаміцин, метронідазол, флуконазол, дексаметазон, олія обліпихи). В якості референс-препаратів були взяті таблетки вагінальні «Мікожинакс» (Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Company, В'єтнам; містить метронідазол, хлорамфенікол, дексаметазону ацетат, ністатин), «Гравагін» («Сперко Україна», Україна; містить метронідазол), «Супозиторії з олією обліпихи» («Нижфарм», Росія; містить олію обліпихи).

Дослідження проведено на нелінійних щурах-саміцях масою 190 ± 20 г. Тварини утримувалися на стандартному раціоні віварію. Були дотримані принципи «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), прийнятих I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

До початку експерименту серед самок щурів була проведена рандомізація за дослідженням естрального циклу і відібрані тварини в фазах prooestrus-oestrus для мінімізації розбіжностей при порівнянні отриманих результатів.

Вагініт моделювали шляхом одноразової внутрішньопіхвової аплікації суміші скипидару з диметилсульфоксидом у співвідношенні 1 : 1 в дозі 0,5 мл/100 г маси тіла тварини [9]. Тварини були розподілені на 8 груп по 6 тварин: 1 група – інтактні тварини (ІК, інтактний контроль, без патології), 2 група – контрольна патологія (КП, позитивний контроль), 3 група – тварини, яких лікували вагінальними супозиторіями «Меланізол», 4 група – тварини, яких лікували вагі-

нальними супозиторіями «Клімедекс», 5 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння супозиторіями з олією обліпихи; 6 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння вагінальними супозиторіями «Гравагін»; 7 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння вагінальними таблетками «Мікожинакс», 8 група – тварини, яким застосовували супозиторну основу в еквівалентній кількості (плацебо; негативний контроль; суміш РЕО-1500 і РЕО-400 (9 : 1). Через 24 години після введення іриганти починали лікування. Досліджувані препарати вводили в піхву протягом 7 діб 1 раз на добу вагінально в дозах, розрахованих з використанням застосовуваних в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової стійкості Риболовлева Ю. Р. [10].

У тварин проводили забір крові через 1 добу після розвитку патології і на 7-му добу експерименту (після лікування) для визначення кількості лейкоцитів та ШОЕ, які проводили за загальноприйнятими методами [11]. Також проводили забір вмісту піхви для мікробіологічного дослідження, яке було проведене на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету під керівництвом д. мед. наук, проф. Філімонової Н. І.

Мікробіологічні дослідження проводили відповідно до наказу № 535 [12]. Кількість мікроорганізмів у піхвовому секреті розраховували за формулою:

$$\bar{O} = 10 \times N \times M \times 5,$$

де: \bar{O} – число КУО/г секрету; 10 – постійний коефіцієнт при посіві 0,1 мл матеріалу; N – кількість колоній; M – розведення (в 10, 100, 1000 разів тощо); 5 – коефіцієнт перерахунку вихідного розведення при відмиванні в 5 мл фізіологічного розчину.

Для зручності одержані результати визначення кількості мікроорганізмів виражали в десяткових логарифмах числа мікроорганізмів на грам клінічного матеріалу – lg КУО/г.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програм «Statistica 6.0» з використанням параметричних і непараметричних критеріїв при рівні значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх щурів-самиць на 1-у добу після введення суміші іриганти спостерігали запалення і виділення з піхви. На 7-у добу у тварин, яких лікували супозиторіями Меланізол, Клімедекс, з олією обліпихи, Гравагіном і вагінальними таблетками Мікожинакс видимі симптоми запалення повністю зникали, і не спостерігалось виділень з піхви. У групах КП і плацебо зникали виділення з піхви, але зберігалася запальна реакція. Дані кількості лейкоцитів та ШОЕ наведені у табл. 1.

На першу добу (початок розвитку патології) у тварин всіх експериментальних груп спостерігали

достовірно підтверджений лейкоцитоз та високу ШОЕ, що свідчить про гостре запалення [13]. На сьому добу лікування досліджуваними супозиторіями та препаратами порівняння спостерігали зменшення проявів запальної реакції, що проявлялося у достовірному зниженні кількості лейкоцитів та ШОЕ. Так під впливом супозиторіїв «Клімедекс» ці показники достовірно зменшувались у порівнянні з тваринами КП до рівня групи ІК і незначно перевищували препарат порівняння «Мікожинакс». Тобто вагінальні супозиторії «Клімедекс» проявили протизапальну активність, яка була доведена раніше [14] і може бути пояснена наявністю у складі супозиторіїв дексаметазону [15] і обліпихової олії [16].

Супозиторії «Меланізол» наближали значення досліджуваних показників кількості лейкоцитів та ШОЕ до норми і достовірно перевершували супозиторії «Гравагін». Протизапальна активність супозиторіїв «Меланізол» була доведена раніше [17] і може бути пояснена наявністю у їхньому складі олії чайного дерева, яка проявляє протизапальні властивості [18]. Обидва досліджувані препарати «Клімедекс» та «Меланізол» достовірно перевершували супозиторії з обліпиховою олією. В групах тварин КП та

Таблиця 1

ВПЛИВ СУПОЗИТОРІЇВ ВАГІНАЛЬНИХ «МЕЛАНІЗОЛ» ТА «КЛІМЕДЕКС» НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ, n = 6 ($\bar{X} \pm S_x$)

Група	Доба	Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	ШОЕ, мм/год
ІК	1	11,30 \pm 0,44	3,55 \pm 0,21
	7	11,62 \pm 0,36	3,48 \pm 0,17
КП	1	16,83 \pm 0,13 ¹	6,33 \pm 0,27 ¹
	7	15,48 \pm 0,24 ¹	5,95 \pm 0,25 ¹
Меланізол	1	16,40 \pm 0,26 ^{1,4,6}	6,50 \pm 0,18 ¹
	7	12,28 \pm 0,26 ^{3,2}	4,40 \pm 0,14 ^{3,2,6}
Клімедекс	1	16,30 \pm 0,23 ¹	6,27 \pm 0,24 ¹
	7	11,87 \pm 0,27 ^{3,2,4,6}	3,82 \pm 0,19 ^{3,2,5,6}
Плацебо	1	16,92 \pm 0,12 ¹	6,33 \pm 0,21 ¹
	7	15,08 \pm 0,41 ¹	5,52 \pm 0,28 ¹
Обліпиха	1	16,83 \pm 0,20 ^{1,4}	6,63 \pm 0,23 ¹
	7	14,25 \pm 0,42 ¹	5,27 \pm 0,23 ¹
Гравагін	1	16,52 \pm 0,28 ¹	6,23 \pm 0,24 ¹
	7	13,25 \pm 0,18 ^{1,4,6}	4,60 \pm 0,22 ^{1,6}
Мікожинакс	1	16,67 \pm 0,33 ¹	6,59 \pm 0,28 ¹
	7	11,92 \pm 0,13 ^{3,2,4,6}	3,98 \pm 0,13 ^{3,2,6}

Примітка: ¹ – статистично значуще відхилення до тварин групи інтактного контролю (ІК) та вихідних даних ($p \leq 0,05$); ² – статистично значуще відхилення до тварин групи контрольної патології (КП) ($p \leq 0,05$); ³ – статистично значуще відхилення до тварин, які отримували референс-препарат «Супозиторії з олією обліпихи» ($p \leq 0,05$); ⁴ – статистично значуще відхилення до 1 доби ($p \leq 0,05$); ⁵ – статистично значуще відхилення до тварин, які отримували референс-препарат «Гравагін» ($p \leq 0,05$); ⁶ – статистично значуще відхилення до групи тварин плацебо ($p \leq 0,05$).

МІКРОФЛОРА ВМІСТУ ПІХВИ ЩУРІВ НА ПІКУ ВАГІНІТУ І ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПРЕПАРАТАМИ І ПРЕПАРАТАМИ ПОРІВНЯННЯ, Іg КУО/г

Група	Доба	Грамнегативні палички	Грампозитивні палички	Грамнегативні коки	Грампозитивні коки	Дріжджові гриби
Вихідні дані	–	1,00-2,30	3,48-4,60	1,00-3,48	1,00-3,48	1,00-2,30
ІК	1	1,00-2,30	2,30-4,60	1,00-3,48	1,00-3,48	1,00-2,30
	7	1,00-2,30	3,48-4,60	1,00-3,48	1,00-3,48	1,00-2,30
КП	1	2,30-4,60	0-3,48	4,60-6,78	6,78-8,90	4,60-5,69
	7	2,30-4,60	0-2,30	4,60-5,69	5,69-6,78	5,69-6,78
Меланізол	1	5,69-6,78	1,00-2,30	4,60-6,78	5,69-7,85	4,60-5,69
	7	2,30-3,48	2,30-4,60	1,00-2,30	1,00-2,30	1,00-2,30
Клімедекс	1	4,60-6,78	1,00-2,30	3,48-6,78	5,69-7,85	4,60-5,69
	7	1,00-2,30	3,48-4,60	0-2,30	4,60-5,69	0-2,30
Плацебо	1	5,69-6,78	1,00-2,30	4,60-6,78	2,30-3,48	4,60-5,69
	7	4,60-5,69	0-1,00	4,60-6,78	1,00-2,30	6,78-7,85
Обліпіха	1	6,78-7,85	1,00-2,30	4,60-6,78	7,85-8,90	4,60-5,69
	7	4,60-6,78	1,00-2,30	4,60-5,69	4,60-7,85	5,69-6,78
Гравагін	1	3,48-4,60	1,00-2,30	4,60-6,78	6,78-7,85	4,60-5,69
	7	4,60-5,69	2,30-3,48	3,48-5,69	2,30-3,48	5,69-6,78
Мікожинакс	1	4,60-6,78	1,00-2,30	4,60-6,78	5,69-7,85	4,60-5,69
	7	1,00-2,30	3,48-4,60	0-1,00	0-1,00	0-1,00

Примітка: ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія.

плацебо ШОЕ залишалася на високому рівні та спостерігався лейкоцитоз до кінця експерименту.

Аналіз мікробіологічного дослідження індигенної мікрофлори піхви (табл. 2) на піку патології виявив наявність виражених змін з боку біоценозу в порівнянні з групою тварин інтактного контролю. На тлі патології спостерігалось збільшення кількості мікрофлори. В контрольній групі протягом всього експерименту відзначалися значні зміни, що свідчать про інтенсивний процес розвитку дріжджових грибів, грамнегативних паличок, грамнегативних коків та грампозитивних коків, а також зменшення грампозитивних паличок, що може свідчити про ріст умовно патогенної мікрофлори та зменшення кількості лактобацил [19].

Введення досліджуваних препаратів «Меланізол» та «Клімедекс» та препарату порівняння «Мікожинакс» з лікувальною метою впродовж 7 діб призводило до зниження у вмісті піхви чисельності умовно патогенних грампозитивних коків, грамнегативних мікроорганізмів і грибів, а також збільшення кількості грампозитивних паличок, перевершуючи препарати порівняння «Супозиторії з олією обліпіхи» і «Гравагін». Антимікробна активність пов'язана з наявністю у складі супозиторіїв «Меланізол» метронідазолу і олії чайного дерева [7] та у складі супозиторіїв «Клімедекс» метронідазолу, кліндаміцину та флуконазолу [7].

Супозиторії «Меланізол» дещо поступалися супозиторіям «Клімедекс» і «Мікожинакс» за здатністю пригнічувати ріст мікрофлори, але достовірно перевищували препарати порівняння «Супозиторії з олією обліпіхи» і «Гравагін».

У тварин групи плацебо спостерігали збільшення мікрофлори наприкінці лікування на рівні тварин

групи КП. Також у цей термін у 40-50 % тварин, яких лікували «Супозиторіями з олією обліпіхи», реєстрували ріст умовно патогенної мікрофлори і дріжджових грибів, що за даними літератури свідчить про послаблення активності анаеробного компоненту індигенної нормальної флори та призводить до зниження місцевого імунітету. В умовах зниженої резистентності організму деякі певні види умовно патогенних мікроорганізмів, які досягли популяційного рівня (10^5 - 10^6 КОЕ/мл), формують асоціації, що утворюють бактеріальні біоплівки, здатні ініціювати інфекційний процес [20].

ВИСНОВКИ

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що вагінальні супозиторії «Меланізол» і «Клімедекс» проявляють протизапальну та антимікробну активність на моделі неспецифічного іритативного вагініту у щурів. За антимікробною активністю на моделі вагініту у щурів супозиторії «Клімедекс» не поступаються препарату порівняння вагінальним таблеткам «Мікожинакс» і перевершують супозиторії «Гравагін» і «Супозиторії з олією обліпіхи». Супозиторії «Меланізол» дещо поступаються вагінальним таблеткам «Мікожинакс» і супозиторіям «Клімедекс», але чинять більш виражену протизапальну та антимікробну дію в порівнянні з супозиторіями «Гравагін» і «Супозиторіями з олією обліпіхи» на моделі експериментального вагініту у щурів. Таким чином, отримані дані дозволяють рекомендувати вагінальні супозиторії «Клімедекс» і «Меланізол» для вивчення в якості засобів лікування неспецифічних вагінітів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита / В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова, Т. Э. Карапетян, М. К. Меджидова // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 4 (70). – С. 97–100.
2. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis / J. van Schalkwyk, M. H. Yudin et al. // *J. Obstet Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37 (3). – P. 266–276. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30316-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30316-9)
3. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis / T. Dermendjiev, B. Pehlivanov, K. Hadjieva, S. Stanev // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2015. – Vol. 54 (9). – P. 4–8.
4. Romanik, M., Aerobic vaginitis-diagnostic problems and treatment / M. Romanik, A. Wojciechowska-Wieja, G. Martirosian // *Ginekol. Pol.* – 2007. – Vol. 78 (6). – P. 488–491.
5. Кира, Е. Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины / Е. Ф. Кира, С. З. Муслимова // *Пробл. репродуктологии*. – 2008. – № 5. – С. 8–14.
6. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. / P. B. Heczko, A. Tomusiak, P. Adamski et al. // *BMC Womens Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 115. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0246-6>
7. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis / C. Han, W. Wu, A. Fan et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291 (2). – P. 251–257. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3525-9>
8. Буданов, П. В. Смешанные вульвовагинальные инфекции: проблемы терапии и экстренной профилактики / П. В. Буданов // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 13–16.
9. Пат. 95741 України на винахід: МПК (2006.01), А 61 К 31/565, А 61 К 9/02, А 61 Р 15/08, А 61 Р 15/12. Фармацевтична композиція для лікування захворювань урогенітальних органів / Рудько А. Ю., Солнцева А. В., Усоєва Л. А., Моругіна Л. В.; заявник та патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Нижегородський хіміко-фармацевтичний завод». – № а201010120; заявл.: 16.08.2010; опубл.: 25.08.2011. – Бюл. № 16. – 11 с.
10. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Докл. АН СССР*, 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513–1516.
11. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностики: в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535. – М., 1985. – 85 с.
13. Peripheral blood cell count and inflammation-based markers in chronic rhinosinusitis. / O. Zagólski, P. Stręk, W. Jurczak, P. Gorzedowski // *HNO*. – 2018. <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0527-0>
14. Використання м'яких лікарських форм для лікування вагінітів / О. В. Должикова, Л. М. Малоштан, А. В. Малоштан, К. О. Степанова // *Матер. І Міжнар. наук.-практ. конф. «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань»*, м. Харків, НФаУ, 11-12 квітня 2013 р. – Х., 2013. – С. 82–83.
15. Circadian variation in pulmonary inflammatory responses is independent of rhythmic glucocorticoid signaling in airway epithelial cells / L. M. Ince, Z. Zhang, S. Beesley et al. // *FASEB J.* – 2018. – fj201800026RR. <https://doi.org/10.1096/fj.201800026rr>
16. Zielińska A. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil / A. Zielińska, I. Nowak // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 95. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0469-7>
17. Должикова, О. В. Експериментальне вивчення протизапальних властивостей нових супозиторіїв вагінальних «Меланізол» / О. В. Должикова, Л. М. Малоштан // *Пробл. екологічної та мед. генетики і клін. імунології: зб. наук. праць*. – 2014. – Вип. 4 (124). – С. 161–166.
18. Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. / M. Casarin, J. Pazinato, R. C. V. Santos, F. B. Zanatta // *Phytother. Res.* – 2018. – Vol. 32 (2). – P. 230–242. <https://doi.org/10.1002/ptr.5974>
19. Identification of Lactobacillus strains of goose origin using MALDI-TOF mass spectrometry and 16S-23S rDNA intergenic spacer PCR analysis / M. Dec, R. Urban-Chmiel, S. Gnat et al. // *Res. Microbiol.* – 2014. – Vol. 165 (3). – P. 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.02.003>
20. Структура микробиоценоза кишечника крыс, получавших ацетаминофен / И. В. Николаева, В. М. Шейбак, С. В. Лелевич, Р. И. Кравчук // *Вестник ВГМУ*. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 56–62.

REFERENCES

1. Tiutiunnik, V. L., Mikhailova, O. I., Karapetian, T. E., Medzhidova, M. K. (2012). *Zdorove zhenshchiny*, № 4 (70), 97–100.
2. Van Schalkwyk, J., Yudin, M. H., Yudin, M. H., Allen, V., Bouchard, C., Boucher, M., ... van Schalkwyk, J. (2015). Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37 (3), 266–274. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30316-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30316-9)
3. Dermendjiev, T., Pehlivanov, B., Hadjieva, K., Stanev, S. (2015). Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis. *Akush Ginekol (Sofia)*, 54 (9), 4-8.
4. Romanik M., Wojciechowska-Wieja, A., Martirosian, G. (2007). Aerobic vaginitis-diagnostic problems and treatment. *Ginekol. Pol.*, 78 (6), 488-491.
5. Kira, E. F., Muslimova, S. Z. (2008). *Problemy reprodukcii*, 5, 8–14.
6. Heczko, P. B., Tomusiak, A., Adamski, P., Jakimiuk, A. J., Stefański, G., Mikołajczyk-Cichońska, A., ... Strus, M. (2015). Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Women's Health*, 15 (1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0246-6>
7. Han, C., Wu, W., Fan, A., Wang, Y., Zhang, H., Chu, Z., ... Xue, F. (2014). Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291 (2), 251–257. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3525-9>
8. Budanov, P. V. (2005). *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 4 (4), 13–16.
9. Rudko, A. Yu., Solntseva, A. V., Usoeva, L. A., Morugina, L. V. (2011). UA. Patent No. 95741. *Otkritoe aktsionernee obschestvo «Nizhegorodskiy himiko-farmatsevticheskij zavod»*, 16, 11.
10. Rybolovlev, Iu. R., Rybolovlev, R. S. (1979). *Doklady AN SSSR*, 247 (6), 1513-1516.
11. Kamyshnikov, V. S. (2000). *Spravochnik po kliniko-biokhimeskoi laboratornoi diagnostiki: v 2 t.* Minsk: Belarus, 1, 495.
12. *Prikaz Minzdrava SSSR* ot 22.04.1985 N 535 12. Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniia, primeniaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriiakh lechbeno-profilakticheskikh uchrezhdenii. (1985).
13. Zagólski, O., Stręk, P., Jurczak, W., & Gorzedowski, P. (2018). Zellzahl und Entzündungsparameter im peripheren Blut bei chronischer Rhinosinusitis. *HNO*, 66 (8), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0527-0>
14. Dolzhykova, O. V., Maloshtan, L. M., Maloshtan, A. V., Stepanova, K. O. (2013). *Mat. I Mizhnar. nauk.-prakt. konf. «Funktionalni kharchovi produkty – diietichni dobavky – yak diievyi zasib riznoplanovoi profilaktyky zakhvoriuvan»*. (11-12. 04. 2013). (pp 82-83). Kharkiv: NFAU.
15. Ince, L. M., Zhang, Z., Beesley, S., Vonslow, R. M., Saer, B. R., Matthews, L. C., ... Loudon, A. S. I. (2018). Circadian variation in pulmonary inflammatory responses is independent of rhythmic glucocorticoid signaling in airway epithelial cells. *The FASEB Journal*, fj.201800026RR. <https://doi.org/10.1096/fj.201800026rr>

16. Zielińska A., Nowak I. (2017). *Lipids Health Dis.*, 16 (1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0469-7>
17. Dolzhykova, O. V., Maloshtan, L. M. (2014). *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii: zbirnyk naukovykh prats*, 4 (124), 161–166.
18. Casarin, M., Pazinato, J., Santos, R. C. V., & Zanatta, F. B. (2017). Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. *Phytotherapy Research*, 32 (2), 230–242. <https://doi.org/10.1002/ptr.5974>
19. Dec, M., Urban-Chmiel, R., Gnat, S., Puchalski, A., & Wernicki, A. (2014). Identification of Lactobacillus strains of goose origin using MALDI-TOF mass spectrometry and 16S–23S rDNA intergenic spacer PCR analysis. *Research in Microbiology*, 165 (3), 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.02.003>
20. Nikolaeva, I. V., Sheibak, V. M., Lelevich, S. V., Kravchuk, R. I. (2014). *Vestnik VGMU*, 13 (1), 56–62.

Відомості про авторів:

Должикова О. В., канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1660-4613>

Малоштан Л. М., професор, д-р біол. наук, завідувач кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Буравель Г. О., канд. мед. наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: annakovalyova13@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4798-9349>

Information about authors:

Dolzhykova O. V., Candidate of Pharm. Sciences, assoc. prof. of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy.

E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1660-4613>

Maloshtan L. M., Doctor of Biological Sciences, professor, Head of Department of Physiology and Human Anatomy, National University of Pharmacy.

E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Buravel H. O., Candidate of Med. Sciences, Assistant of Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy.

E-mail: annakovalyova13@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4798-9349>

Сведения об авторах:

Должикова Е. В., канд. фарм. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1660-4613>

Малоштан Л. Н., профессор, д-р биол. наук, заведующая кафедрой физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: lnm004@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Буравель А. А., канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: annakovalyova13@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4798-9349>

Надійшла до редакції 13.06.2018 р.