

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ С ЦИКВАЛОНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

**А. В. Симонян, Н. А. Жаркин, Н. А. Бурова, Д. А. Петрухина**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии,  
кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии*

Установлена возможность получения стабильного гидрогеля циквалона на основе карбопола и изучена эффективность применения приготовленных гелевых лекарственных форм с циквалонем в комплексной терапии бактериального вагиноза. Применение гидрофильного геля «Циквалон-К<sub>1</sub>» позволяет сократить сроки второго этапа лечения бактериального вагиноза.

*Ключевые слова:* бактериальный вагиноз, лечение, Вагинорм-С, циквалон, карбопол.

## DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF GEL COMPOSITIONS WITH CYCVALON IN COMPLEX TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

**A. V. Simonyan, N. A. Zharkin, N. A. Burova, D. A. Petrukhnina**

*Volgograd State Medical University,  
Department for Gynecology and Obstetrics,  
Department for Pharmaceutical Technology and Biotechnology*

The study showed the efficacy of gel compositions with cycvalon in the treatment of bacterial vaginosis. The use of cycvalonum-K<sub>1</sub>, a hydrophilic gel, helps reduce the time of the second systemic treatment for bacterial vaginosis.

*Key words:* bacterial vaginosis, treatment, Vaginorm-S, cycvalon, carbopol.

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из распространенных заболеваний женских половых органов, связанных с нарушением биоценоза влагалища в результате воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов [1]. Для лечения БВ в настоящее время применяют двухэтапный подход, включающий использование антибиотиков и дезинфицирующих средств с последующим восстановлением нормальной микрофлоры влагалища [3, 8]. Применение антибактериальных и дезинфицирующих лекарственных препаратов (ЛП) наиболее оправдано при хронических рецидивирующих дисбиозах влагалища, так как оно приводит к гибели значительной части аномальной бактериальной флоры [2]. В свою очередь местная антибактериальная терапия вызывает нарушения в количественном и качественном составе индигенной микрофлоры влагалища и требует коррекции дисбиотических процессов. С этой целью показано применение пробиотиков для интравагинального применения, однако метод имеет ряд существенных недостатков. ЛП пробиотиков содержат штаммы бактерий, выделенных преимущественно из кишечника и обладающих слабой адгезивной активностью по отношению к вагинальным эпителиоцитам. Кроме того, эти ЛП содержат среду, в которой культивировались микроорганизмы, что может привести к развитию аллергических реакций при их введении [8].

В настоящее время наиболее эффективным подходом является местное применение ЛП, восстанавливающих кислотность вагинальной среды, что приводит к нормализации естественного бактериального фона.

Известный способ лечения БВ заключается в двухэтапной терапии с применением на первом этапе комбинированного противомикробного ЛП Нео-Пенотран, а на втором этапе — вагинальных таблеток Вагинорм-С. Использование ЛП Вагинорм-С на втором этапе лечения позволяет быстро нормализовать рН влагалища, что приводит к потенцированию роста пула лактобацилл аутентичного вагинального происхождения, а также к выраженному подавлению роста анаэробных бактерий [2, 3]. Однако к недостаткам данного ЛП относят частые аллергические реакции, высокий процент рецидивов дисбиоза влагалища и нежелательное его использование в сочетании с салицилатами и эстрогенами [6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Создание эффективного и безопасного лекарственного средства (ЛС), а также способа его применения для восстановления микроценоза влагалища.

Поставленная цель достигается использованием в схеме лечения БВ после санации гелевых композиций с циквалонем на гидрофильной основе «Циквалон-К» и «Циквалон-К<sub>1</sub>»

Выбор циквалона в качестве активного вещества нами обоснован следующим. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что циквалон обладает выраженной антирадикальной и антиоксидантной активностью, оказывает иммуностропное, противовоспалительное, улучшающее мозговое кровообращение действие. При использовании циквалона удается предотвратить

цитотоксические, сосудистые и фибропластические механизмы повреждения ткани печени и почек, свойственные хроническому эндотоксикозу. Циквалон обладает также гастропротекторной активностью и способствует снижению язвообразования. Установлена также эффективность циквалона при различных патологических состояниях организма человека и животных, так или иначе связанных с повреждением клеточных мембран, а именно, с нарушением скорости свободно-радикального окисления липидов мембран клеток.

Выбор карбопола в качестве гелевой основы обеспечивает необходимую адгезию к слизистой влагалища и создает оптимальное значение pH среды [4, 5, 7].

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для восстановления микроценоза влагалища использованы гелевые композиции с циквалонем на гидрофильной основе «Циквалон-К» и «Циквалон-К<sub>1</sub>» следующих составов:

«Циквалон-К» — циквалона 10 мг, карбопола 0,6 г, раствор натрия гидроксида 10%-й до образования геля со значением pH = 7,0, воды очищенной до 100 г.

«Циквалон-К<sub>1</sub>» — циквалона 10 мг, карбопола 0,6 г, раствор натрия гидроксида 10%-й до образования геля со значением pH = 4,5, воды очищенной до 100 г.

Для образования гелевых композиций к гидратированному карбополу добавляют водный раствор калия циквалоната, полученный путем растворения циквалона в растворе нейтрализующего агента. В результате образуется гелевая структура, обладающая высокой вязкостью при концентрации полимера 0,6%-го, тиксотропностью, а также легкостью нанесения, необходимой адгезией и заданным значением pH среды. Следует отметить, что создание пространственной структуры гелеобразующего полимера, удерживающего действующее вещество, обеспечивает стабильность лекарственной формы в процессе хранения, а так же позволяет добиться оптимальной дисперсности циквалона (размер частиц дисперсной фазы менее 15 мкм).

Для оценки эффективности применения гелевых композиций «Циквалон-К» и «Циквалон-К<sub>1</sub>» было обследовано 86 пациенток с диагнозом БВ. Группу сравнения составили 30 женщин, которым лечение БВ осуществлялось по общепринятым методикам (двухэтапная терапия с применением на первом этапе вагинальных суппозиториях Нео-Пенотран и использованием на втором этапе вагинальных таблеток Вагинорм-С).

Пациенткам основной группы (56 человек) первый этап санации проводился с использованием вагинальных суппозиториях Нео-Пенотран. На втором этапе обследованные были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе основной группы (34 обследованных) применялась обработка влагалища с использованием гелевой композиции «Циквалон-К» (pH = 7,0), 1 раз в день в течение 7 дней. Во второй подгруппе основной группы (22 пациентки) влагалище обрабатывалось гелевой композицией «Циквалон-К<sub>1</sub>» (pH = 4,5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе установлено, что группы достоверно не различались по возрастному составу, а также выявленной сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии. Все обследованные предъявляли жалобы на неприятный запах обильных жидких выделений из половых путей, зуд, жжение и чувство дискомфорта во влагалище. Микроскопическая картина вагинального содержимого до лечения характеризовалась преобладанием «ключевых» клеток, на фоне кокковых форм бактерий и отсутствия лактобактерий (табл.). Определение pH влагалищного секрета выявил его увеличение до  $4,6 \pm 0,2$ . Отмечался положительный «аминный тест».

После первого этапа санации 99,7 % пациенток отметили купирование зуда и жжения во влагалище, а 82,3 % пациенток не имели патологических белей. В микроскопической картине сохранялась сниженное количество лактобактерий, на фоне умеренного лейкоцитоза и повышенного количества эпителиальных клеток у 89,6 % обследованных (табл.).

### Микроскопическая картина вагинального содержимого у женщин до начала лечения и после окончания первого этапа санации, %

Показатель	До лечения	После I этапа лечения
Клетки эпителия:		
большое количество	65,0	42,0
единичные	35,0	58,0
Лейкоциты:		
большое количество	55,0	0
30—40 в поле зрения	32,5	0
10—15 в поле зрения	10,0	90,5
единичные	2,5	9,5
Слизь:		
значительное количество	85,0	9,0
небольшое количество	15,0	91
Флора:		
Преобладают палочки	0	37,2
Преобладают кокки	30,0	10
Смешанная	32,5	70,0
Ключевые клетки	70,0	2,8
Мицелий гриба, дрожжи	15,0	0

На этапе восстановления биоценоза влагалища применение гидрофильного геля «Циквалон-К» у пациенток первой подгруппы основной группы привело к нормализации pH влагалищного секрета ( $4,2 \pm 0,2$ ) на ( $5 \pm 1,3$ ) сутки от начала терапии, что сопоставимо с группой сравнения, где применялся Вагинорм-С —  $5 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ). Однако у пациенток второй подгруппы основной группы применение гидрофильного геля «Циквалон-К<sub>1</sub>» способствовало нормализации pH влагалищного содержимого на ( $3 \pm 1,6$ ) сутки, что в 1,6 раза быстрее, чем в первой подгруппе и в группе сравнения. У 29 (85,3 %) пациенток

пациенток первой подгруппы и 19 (86,4 %) пациенток второй подгруппы после начала обработки купируются чувство дискомфорта и жжение во влагалище, что в 1,2 раз больше, чем в группе сравнения 23 (77,5 %). Из 34 женщин основной группы первой подгруппы к 7-м суткам от начала терапии нормоценоз во влагалище определялся у 31 (91,2 %), а во второй подгруппе основной группы у 20 (91,1 %) обследованных. Из 30 пациенток группы сравнения нормоценоз отмечен у 28 (93,3 %). Анализ полученных результатов выявил, что применение гелевых композиций «Циквалон-К» и «Циквалон-К<sub>1</sub>», как и монотерапия аскорбиновой кислотой для интравагинального введения («Вагинорм-С»), приводит к кислотофильной ориентации вагинальных микроорганизмов с повышением числа лактобацилл (*L. acidophilus*, *L. gasseri*) более  $10^5$ — $10^7$  в мл.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование карбопола в качестве вспомогательного вещества для приготовления геля циквалона позволяет получить стабильные гидрофильные гели при разных значениях pH. Применение гелевых композиций «Циквалон-К» и «Циквалон-К<sub>1</sub>» в комплексном лечении бактериального вагиноза приводит к восстановлению влагалищной экосистемы, позволяет сохранить и повысить биологический протективный потенциал влагалищного биотопа, поддержать его гомеостаз, что способствует сохранению репродуктивного потенциала женщины.

Обработка влагалища гидрофильным гелем «Циквалон-К<sub>1</sub>» (pH = 4,5) способствовала более быстрому восстановлению и поддержанию физиологического pH влагалищной среды, что приводит к ускоренному заселению влагалища лактобактериями. Кроме того, применение данного ЛС сокращает сроки второго этапа лечения бактериального вагиноза (до 5 дней, вместо 7), имеет экономическую эффективность и повышает качество жизни пациентки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов, П. В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза [Электронный ресурс] / П. В. Буданов, З. М. Мусаев, А. Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — № 2. — Т. 11. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/g0420903.htm>

2. Воронова, О. А. Монотерапия бактериального вагиноза / О. А. Воронова, Н. В. Зильберберг // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — № 6. — Т. 10. — С. 49—53.

3. Калинкина, О. Б. Терапия бактериального вагиноза у пациенток с синдромом поликистозных яичников в современных экологических условиях / О. Б. Калинкина, В. А. Мельников // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2011. — № 1 (7). — Т. 13. — С. 1589—1591.

4. Манина, Д. А. Технология, контроль качества калия циквалоната и его лекарственной формы / Д. А. Манина, А. В. Симонян // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств»). — Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. — 2014. — С. 79—80.

5. Манина, Д. А. Технология приготовления геля циквалона на основе карбопола / Д. А. Манина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. — 2014. — С. 399—400.

6. Пребиотик, стимулирующий рост вагинальной лактофлоры: патент на изобретение № 2444370 РФ / Мельников В. А., Тюмина О. В., Стулова С. В., Калинкина О. Б. — Заявка №2010126820/15 от 30.06.2010; приоритет 30.06.2010. Опубликовано: 10.03.2010. — Бюллетень № 7; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.03.2012.

7. Симонян, А. В. Оценка реологических характеристик геля калиевой соли циквалона на основе карбопола / А. В. Симонян, И. В. Плетнева, Д. А. Манина // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. III международная научно-практическая конференция. — 2014. — С. 77—79.

8. Цыденова, Ц. Б. Диагностика и лечение бактериальных вагинозов / Ц. Б. Цыденова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 2(72). — С. 248—255.

## Контактная информация

**Петрухина Дарья Александровна** — старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [aqvalim@yandex.ru](mailto:aqvalim@yandex.ru)