

Рекомендована д. мед. н., професором Н. М. Кононенко

УДК 615.076.9:615.454.2:616-08:618.15-02

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1437>

О. В. Должикова, Л. М. Малоштан, Р. Ф. Єрьоменко

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ СУПОЗИТОРІЇВ ВАГІНАЛЬНИХ НА ГЕМОСТАЗ ЗАЛІЗА НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВАГІНІТУ, ОБТЯЖЕНОГО *ESCHERICHIA COLI*

На теперішній час порушення вагінальної флори спостерігається у 38 % жінок, серед яких аеробний вагініт діагностують у 11 %. Найбільш часто у випадках вагініту виділяють *Streptococcus agalactiae* та *Escherichia coli*, які під час бактеріальних інфекцій захоплюють залізо з організму людини.

Мета. Дослідити вплив вагінальних супозиторіїв «Клімедекс» і «Меланізол» на гемостаз заліза у щурів-самиць на тлі експериментального вагініту, обтяженого *Escherichia coli*.

Матеріали та методи. Експеримент проведений на нелінійних статевозрілих щурах-самицях, яким моделювали вагініт, обтяжений *Escherichia coli*. Показниками перебігу вагініту служили показники рН піхвового секрету, рівень заліза та залізов'язуюча здатність сироватки крові.

Результати. Експериментальний вагініт проявлявся гіперемією слизової оболонки піхви, супроводжувався жовтими виділеннями, достовірним підвищенням рН, зниженням рівня заліза та залізов'язуючої здатності на 17,4 % та 15,1 %, відповідно. Під впливом досліджуваних супозиторіїв «Меланізол» та «Клімедекс» зменшувався рівень рН та підвищувалися рівень заліза (на 26 % та 30 %, відповідно) та залізов'язувальної здатності (на 12,5 % та 13 %, відповідно), не поступаючи препарату порівняння вагінальним таблеткам «Мікожинакс» і перевищуючи препарат порівняння супозиторії «Гравагін». Але супозиторії «Меланізол» дещо поступалися за активністю супозиторіям «Клімедекс».

Висновки. Таким чином, досліджувані супозиторії «Клімедекс» та «Меланізол» чинять лікувальний ефект на тлі вагініту, обтяженого *Escherichia coli*, впливаючи на гемостаз заліза, і можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення в якості засобів для лікування вагінітів з мікстинфекцією.

Ключові слова: експериментальний вагініт; щури; *Escherichia coli*; залізо; залізов'язувальна здатність

O. V. Dolzhikova, L. M. Maloshtan, R. F. Yeriomenko

National University of Pharmacy

The effect of vaginal pessaries on iron hemostasis against the background of the experimental positive *Escherichia coli* vaginitis

Currently, disorders of the vaginal flora are observed in 38 % of women, 11 % of them have aerobic vaginitis. *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*, which capture iron of the human body during bacterial infections, are isolated most frequently in cases of vaginitis.

Aim. To study the effect of vaginal pessaries “Klimedeks” and “Melanizol” on iron hemostasis in female rats against the experimental positive *Escherichia coli* vaginitis.

Materials and methods. The experiment was conducted on non-linear mature female rats modeled with positive *Escherichia coli* vaginitis. The parameters of the course of vaginitis were the pH values of the vaginal secretion, the level of iron and the iron binding ability of the blood serum.

Results. The experimental vaginitis was manifested by hyperemia of the vaginal mucosa accompanied with yellow secretions, a significant increase in pH, a decrease in the iron level and the iron binding capacity by 17.4 % and 15.1 %, respectively. Under the effect of the pessaries “Melanizol” and “Klimedeks” studied the pH level decreased, while the level of iron (by 26 % and 30 %, respectively) and the iron-binding capacity (by 12.5 % and 13 %, respectively) increased; the effectiveness of pessaries studied was at the level of the reference drug – vaginal tablets “Micogynax” and exceeded the effect of the reference suppositories “Gravagin”. But the pessaries “Melanizol” was less efficient than “Klimedeks”.

Conclusions. Thus, the pessaries “Klimedeks” and “Melanizol” studied have the therapeutic effect against the background of positive *Escherichia coli* vaginitis, affect on iron hemostasis, and can be recommended for further study as drugs for the treatment of vaginitis with mixed infection.

Key words: experimental vaginitis; rats; *Escherichia coli*; iron; iron-binding ability

E. V. Должикова, Л. Н. Малоштан, Р. Ф. Еременко

Национальный фармацевтический университет

Влияние суппозиторий вагинальных на гемостаз железа на фоне экспериментального вагинита, отягощенного *Escherichia coli*

На сегодня нарушение вагинальной флоры наблюдается у 38 % женщин, среди которых аэробный вагинит диагностируют у 11 %. Наиболее часто в случаях вагинита выделяют *Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*, которые во время бактериальных инфекций захватывают железо из организма человека.

Цель. Исследовать влияние вагинальных суппозиториев «Климедекс» и «Меланизол» на гемостаз железа у крыс-самок на фоне экспериментального вагинита, отягощенного *Escherichia coli*.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на нелинейных половозрелых крысах-самках, которым моделировали вагинит, обремененный *Escherichia coli*. Показателями течения вагинита служили показатели pH влагалищного секрета, уровень железа и железосвязывающая способность сыворотки крови.

Результаты. Экспериментальный вагинит проявлялся гиперемией слизистой оболочки влагалища, сопровождался желтыми выделениями, достоверным повышением pH, снижением уровня железа и железосвязывающей способности на 17,4 % и 15,1 %, соответственно. Под влиянием исследуемых суппозиториев «Меланизол» и «Климедекс» уменьшался уровень pH и повышался уровень железа (на 26 % и 30 % соответственно) и железосвязывающая способность (на 12,5 % и 13 %, соответственно), не уступая препарату сравнения вагинальным таблеткам «Микожинакс» и превышая препарат сравнения суппозитории «Гравагин». Но суппозитории «Меланизол» несколько уступали по активности суппозиториям «Климедекс».

Выводы. Таким образом, исследуемые суппозитории «Климедекс» и «Меланизол» оказывают терапевтический эффект на фоне вагинита, отягощенного *Escherichia coli*, влияя на гемостаз железа, и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве средств для лечения вагинитов с микстинфекцией.

Ключевые слова: экспериментальный вагинит; крысы; *Escherichia coli*; железо; железосвязывающая способность

Вагініт залишається актуальною проблемою здоров'я у жінок і складає близько 10 мільйонів лікарських відвідувань щорічно [1]. Зміна нормальної флори піхви свідчить про наявність аеробного вагініту і/або бактеріального вагінозу, що є фактором ризику множинних ускладнень під час вагітності, а також у невагітних жінок. На теперішній час порушення вагінальної флори спостерігається у 38 % хворих, бактеріальний вагіноз – у 25 % і аеробний вагініт – у 11 % жінок, що звертаються до гінекологічного відділення [2, 3].

Основним патогенетичним фактором вагініту є зміна стану мікрофлори вагіни [2, 3]. Дані літератури свідчать, що у випадках аеробного вагініту наявним є суттєвий зв'язок з кишковою паличкою. Одна з десяти жінок із вагінальними скаргами страждає на аеробний вагініт, за умов якого найбільш часто виділяють *Streptococcus agalactiae* та *Escherichia coli* [3].

За сучасними даними клінічним показником мікстинфекції є рівень у крові та секреті піхви заліза та трансферинів, які є маркерними за умов аеробної інфекції, так як патогенні мікроорганізми під час бактеріальних інфекцій захоплюють залізо [4] з трансферинів – переносників, що мають більш високу афінність до заліза, ніж інші білки [5]. Таким чином, зниження кількості заліза в організмі людини є показником росту та виживання бактерій [4].

Тому метою дослідження стало вивчення впливу супозиторіїв вагінальних «Климедекс» [6] і «Меланизол» [7], розроблених на кафедрі технології ліків НФаУ, на гемостаз заліза у щурів-самок на тлі експериментального вагініту, обтяженого *Escherichia coli*.

Матеріали та методи

Експеримент проведений на нелінійних статевозрілих щурах-самичках масою 220-270 г. Тварин було розділено на 7 груп по 8 щурів: 1 група – інтактний контроль (К); 2 група – контрольна

патологія, обтяжена *E. coli* (КП + *E. coli*, неліковані щури з механічним вагінітом, обтяженим кишковою паличкою); 3 група – щури, яким на тлі патології, обтяженої *E. coli*, вводили супозиторії «Меланизол»; 4 група – щури, яким на тлі патології, обтяженої *E. coli*, вводили супозиторії «Климедекс»; 5 група – щури, яким на тлі патології, обтяженої *E. coli*, вводили супозиторії «Гравагин»; 6 група – щури, яким на тлі патології, обтяженої *E. coli*, вводили вагінальні таблетки «Микожинакс», 7 група – щури, яким на тлі патології, обтяженої *E. coli*, вводили основу досліджуваних супозиторіїв (Плацебо). Дози досліджуваних препаратів та препаратів порівняння вводили в перерахунку за загальноживаними в експериментальній фармакології коефіцієнтами видової стійкості Риболовлева Ю. Р. [8].

Експериментальну модель вагініту відтворювали відповідно до методичних рекомендацій, затверджених ДП «ДЕЦ МОЗ України» [9]. На 3-ю добу розвитку вагініту у піхву тварин 2-7 груп вводили культуру *E. coli* ATCC 25922 0,5 мл в концентрації 9×10^8 КУО/мл. Лікування досліджуваними супозиторіями і препаратами порівняння, починаючи з 6-ої доби розвитку патології, тривало 5 діб.

Після закінчення експерименту оцінювали ефективність досліджуваних супозиторіїв за наступними критеріями: інтенсивність вагінальних виділень у балах, pH піхвового секрету в умовних одиницях, рівень заліза, загальна залізов'язувальна здатність (ЗЗЗЗ), ненасичена залізов'язувальна здатність (НЗЗЗ), рівень насичення трансферинів (НТ) у сироватці крові [10].

Експеримент проведений з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), а також положення «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

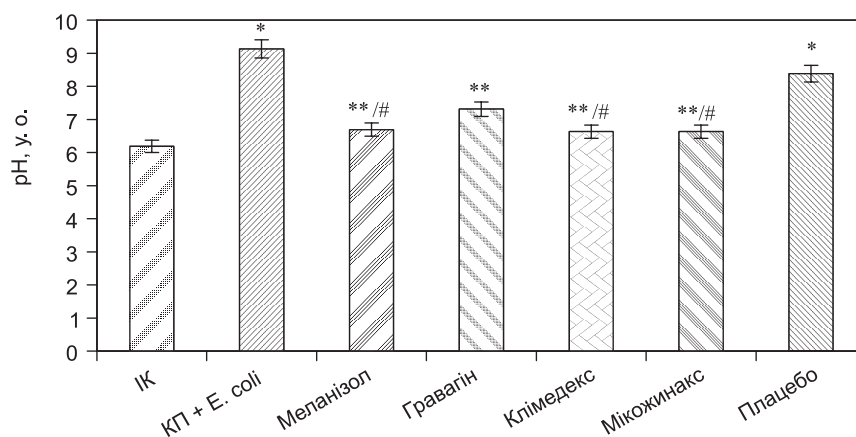


Рис. Зміни рН у піхві щурів-самиць під впливом досліджуваних супозиторіїв на тлі вагініту, обтяженого *E. coli* (n=8)

Примітки:

- 1) * – вірогідно по відношенню до ІК ($p \leq 0,05$);
- 2) ** – вірогідно по відношенню до КП + *E. coli* ($p \leq 0,05$);
- 3) # – вірогідно по відношенню до супозиторіїв «Гривагін» ($p \leq 0,05$);
- 4) ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія;
- 5) n – кількість тварин у групі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6.0» з використанням параметричних та непараметричних критеріїв. При порівнянні показників враховували рівень значущості $p \leq 0,05$ [11].

Результати та їх обговорення

Експериментальний вагініт проявлявся гіперемією слизової оболонки піхви, супроводжувався жовтими виділеннями, що свідчить про розвиток патологічного процесу [12]. На 5-у добу експерименту у всіх тварин, окрім групи інтактного контролю, спостерігалися виділення з піхви, які мали вигляд гнійно-жовтуватого ексудату, кількість якого збільшувалася та добігала піку свого розвитку у тварин групи КП + *E. coli* на 7-у добу дослідження і складала 3 бали. На 10-ту добу дослідження цей показник зменшувався на 1 бал. Наприкінці експерименту інтенсивність виділень з вагіни у тварин групи КП + *E. coli* складала 2 бали у порівнянні з інтактними тваринами.

Під впливом досліджуваних супозиторіїв «Меланізол» та «Клімедекс» виділення з піхви впродовж дослідження не перевищувало 1 бал до 9-ої доби включно, на 10-у добу виділення з піхви в цих групах тварин зникали. Отримані дані співпадали з такими у тварин групи препарату порівняння таблеток «Мікожинакс». Показники груп тварин, яких лікували супозиторіями «Меланізол» та «Клімедекс» та референс-препаратом «Мікожинакс», перевершували тварин групи КП + *E. coli*. У групі тварин, яких лікували супозиторіями «Гривагін», цей показник на 10 добу дослідження залишався на рівні 1 бал та перевершував групу КП + *E. coli*.

Дані літератури свідчать, що скринінг підвищеного рН виявляє у 90 % випадків зміну мікрофлори у піхві як при аеробному вагініті, так і

при бактеріальному вагінозі. За рахунок активності патогенної/умовно-патогенної мікрофлори під час вагініту знижується концентрація глікогену і, як наслідок, молочної кислоти, що викликає підвищення рН у піхві [13]. Тому доцільним було встановити зміни рН на тлі вагініту та за умов лікування досліджуваними препаратами і препаратами порівняння (рис.).

Дані проведеного дослідження, представлені на рисунку, свідчать, що на піку вагініту рівень рН у групі КП + *E. coli* достовірно підвищувався у 1,5 рази по відношенню до групи ІК, що підтверджує розвиток патології [17]. У групах тварин, яких лікували супозиторіями «Меланізол», «Клімедекс» та вагінальними таблетками «Мікожинакс», після застосування препаратів рівень рН наближався до показника ІК та достовірно перевищував показники тварин у групі КП + *E. coli*, а також перевищував препарат порівняння супозиторіїв «Гривагін». Показник рН у тварин, яким застосовували плацебо, в кінці дослідження практично не відрізнявся від показників тварин групи КП + *E. coli*. Таким чином, зміна рН свідчить про лікувальний ефект супозиторіїв «Клімедекс» та «Меланізол».

За умов запального процесу чи інфекційного зараження обмін заліза відіграє важливу роль як показник розвитку патологічного процесу [4, 14-16]. В аеробних бактеріальних клітинах залізо бере участь у окиснювально-відновних процесах [4]. Для зв'язування заліза бактерії (наприклад, кишкова паличка) продукують сідерохроми. Патогенність бактерій залежить від здатності сідерохромів конкурувати з сідерофілінами (трансферини, лактоферини) організму людини за присутності в тканинах і біологічних рідинках залізо [4, 5]. Тобто, зниження рівня заліза та трансферинів в організмі під час запалення

Таблиця

Вплив супозиторіїв вагінальних «Клімедекс», «Меланізол» та препаратів порівняння на рівень заліза та загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові на тлі лікування вагініту (n=8)

Умови досліджу	ЗЗЗЗ, мкмоль/л	Fe в сироватці крові, мкмоль/л	НЗЗЗ, мкмоль/л	Насичення трансферину, %
ІК	103,68±2,05	49,78±1,47	53,89±2,65	48,18±1,86
КП + <i>E. coli</i>	88,02±2,93*	38,68±1,99*	49,34±1,72*	43,84±1,34*
Клімедекс	99,27±2,58**	50,22±1,85**/#	49,04±3,54	50,92±2,49**
Мікожинакс	100,59±3,02**	49,93±0,60**/#	50,66±3,19	49,96±1,67**
Меланізол	99,04±2,51**	48,89±1,25**/#	50,15±2,72	49,57±1,72**
Гравагін	96,39±3,33	46,91±2,54	49,49±2,92	48,68±2,21
Плацебо	88,98±3,54*	40,96±1,58*	47,94±4,42	46,74±2,91

Примітки:

- 1) * – вірогідно по відношенню до ІК ($p \leq 0,05$);
- 2) ** – вірогідно по відношенню до КП + *E. coli* ($p \leq 0,05$);
- 3) # – вірогідно по відношенню до Плацебо ($p \leq 0,05$);
- 4) ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія;
- 5) n – кількість тварин у групі.

свідчить про активацію синтезу факторів вірулентності [14-16]. Тому доцільним було визначити деякі показники обміну заліза, такі як рівень заліза та ЗЗЗЗ у сироватці крові щурів-самиць з експериментальним вагінітом, обтяженим *E. coli* (табл.).

Дані таблиці свідчать, що в групі тварин КП, обтяженої *E. coli*, показник рівня заліза та ЗЗЗЗ наприкінці досліджу був достовірно нижчим на 17,4 % та 15,1 %, відповідно, у порівнянні з групою тварин ІК. Це свідчить про тривалість патологічного процесу [14, 15], так як за даними літератури рівень трансферинів плазми знижується під час запальних реакцій та інфекційних захворювань [17]. Про тяжкість патологічного стану також свідчить зміна показників насичення трансферину та НЗЗЗ, які достовірно знижувалися у групі тварин КП + *E. coli*.

У групі тварин, яких лікували досліджуваними супозиторіями «Клімедекс», показники концентрації заліза (на 30 %) у сироватці крові та ЗЗЗЗ (на 13 %) в порівнянні з тваринами групи КП + *E. coli* достовірно підвищувалися та не поступалися за значеннями препарату порівняння таблеткам «Мікожинакс» та перевищували такі у тварин групи, яких лікували препаратом порівняння супозиторіями «Гравагін».

Супозиторії «Меланізол» чинили лікувальний ефект, який проявлявся у підвищенні рівня заліза в сироватці крові та ЗЗЗЗ відносно тварин КП + *E. coli* (на 26 % залізо та на 12,5 % ЗЗЗЗ, відповідно). За цими показниками супозиторії «Меланізол» наближались до препарату порівняння таблеток «Мікожинакс» та перевищували групи тварин, яких лікували препаратом

порівняння супозиторіями «Гравагін», але статистично достовірних змін не відмічено.

У групах лікування досліджуваними супозиторіями «Клімедекс» та «Меланізол» показники НТ та НЗЗЗ статистично достовірно перевершували такі у групі тварин КП + *E. coli*, не поступаючи тваринам, яких лікували таблетками «Мікожинакс», та наближались до показників тварин групи ІК. Але супозиторії «Меланізол» дещо поступалися за ефективністю супозиторіям «Клімедекс».

У групі тварин, для лікування яких застосовували плацебо, лікувального ефекту не було визначено.

Таким чином, супозиторії «Клімедекс» та «Меланізол» проявляють лікувальні властивості на тлі вагініту, обтяженого *E. coli*, що проявляється у збільшенні кількості заліза та підвищенні ЗЗЗЗ, обмежуючи доступність заліза для бактерій. Лікувальні властивості досліджуваних супозиторіїв проявляються за рахунок наявності у їхньому складі речовин, що володіють антибактеріальними, протигрибковими та проти-запальними властивостями [6, 7]: кліндаміцин, флуконазол, метронідазол, олія чайного дерева, олія обліпихова, дексаметазон.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що гемостаз заліза відіграє важливу роль у патогенезі вагінітів з мікстинфекцією, а його показники можуть бути застосовані для діагностики перебігу даної патології та її терапії.

2. Досліджувані супозиторії «Клімедекс» та «Меланізол» чинили лікувальний ефект на тлі вагініту, обтяженого *Escherichia coli*, зменшуючи

виділення з піхви, знижуючи рН та збільшуючи концентрацію заліза у сироватці крові, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ та трансферинового насичення порівняно з тваринами групи КП. Досліджувані супозиторії не поступалися референс-препарату вагінальним таблеткам «Мікожинакс» та перевершували за ефектом препарат порівняння супозиторії вагінальні «Гравагін». Супозиторії «Меланізол» дещо поступалися за ефективністю супозиторіям «Клімедекс».

3. Відновлення показників гемостазу заліза супозиторіями «Клімедекс» та «Меланізол» можна пояснити наявністю в їхньому складі речовин з антимікробними, протигрибковими та протизапальними властивостями.

4. Супозиторії вагінальні «Клімедекс» та «Меланізол» є перспективними для подальшого вивчення в якості засобів для лікування вагінітів з мікстинфекцією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Anti-biofilm Properties of *Peganum harmala* against *Candida albicans* / E. Aboualigalehdari, N. Sadeghifard, M. Taherikalani et al. // *Osong Public Health Res. Perspect.* – 2016. – Vol. 7, Issue 2. – P. 116–118. doi: 10.1016/j.phrp.2015.12.010
2. Increased vaginal pH in Ugandan women : what does it indicate? / G. G. Donders, A. Gonzaga, C. Marconi et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 35, Issue 8. – P. 1297–1303. doi: 10.1007/s10096-016-2664-2
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, Issue 9. – P. 4–8.
4. Bacteria capture iron from heme by keeping tetrapyrrol skeleton intact / S. Létoffé, G. Heuck, P. Delepelaire et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, Issue 28. – P. 11719–11724. doi: 10.1073/pnas.0903842106
5. Siderophore uptake in bacteria and the battle for iron with the host ; a bird's eye view / B. C. Chu, A. Garcia-Herrero, T. H. Johanson et al. // *Biometals.* – 2010. – Vol. 23, Issue 4. – P. 601–611. doi: 10.1007/s10534-010-9361-x
6. Засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань. Пат. 61038 України на корисну модель, МГЖ А 61 К 9/02, А 61 К 31/00, А 61 К 36/72, А 61 Р 15/02 / Степанова К. О., Должикова О. В., Малоштан Л. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Ярних Т. Г. – № u 2010 13780 ; заявл. 19.11.2010 ; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.
7. Протизапальний засіб у формі песаріїв з метронідазолом і олією чайного дерева. Пат. 96646 України на винахід, МПК (2011.01), А61К 9/02, А61К 31/4164, А61К 36/61, А61Р 15/00 / Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Малоштан Л. М., Степанова К. О. – № а 2010 01 134 ; заявл. 04.02.2010 ; опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
8. 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.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під. ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
10. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
11. Атраментова, Л. А. Статистические методы в биологии : учеб. для студ. высш. уч. зав. / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. – Горловка : Ліхтар, 2008. – 248 с.
12. Donders, G. G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis : aerobic vaginitis / G. G. Donders // *BJOG.* – 2002. – Vol. 109, Issue 1. – P. 34–43. doi: 10.1016/s1470-0328(02)00432-9
13. A Comparison of Lower Genital Tract Glycogen and Lactic Acid Levels in Women and Macaques : Implications for HIV and SIV Susceptibility / P. Mirmonsef, D. Gilbert, R. S. Veazey et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2012. – Vol. 28, Issue 1. – P. 76–81. doi: 10.1089/aid.2011.0071
14. Skaar, E. P. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts / E. P. Skaar // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6, Issue 8. – e1000949 p. doi: 10.1371/journal.ppat.1000949
15. Lipocalin 2 regulates intestine bacterial survival by interplaying with siderophore in a weaned piglet model of *Escherichia coli* infection / B.-X. Guo, Q.-Q. Wang, J.-H. Li et al. // *Oncotarget, Advance Publications.* – 2017. – 11 p. doi: 10.18632/oncotarget.18528
16. Озонотерапия в профилактике осложненной медицинской аборт у больных бактериальным вагинозом / А. В. Тюнина, Г. О. Гречканев, Т. М. Мотовилова и др. // *Мед. альманах.* – 2015. – № 4 (39). – С. 43–45.
17. Клиническое значение маркеров метаболизма железа : ферритин, трансферрин, гепсидин / И. П. Данилов, Л. А. Смирнова, Ж. М. Козич, З. И. Кравчук // *Здравоохранение.* – 2011. – № 9. – С. 30–33.

References

1. Aboualigalehdari, E., Sadeghifard, N., Taherikalani, M., Zargoush, Z., Tahmasebi, Z., Badakhsh, B., Pakzad, I. (2016). Anti-biofilm Properties of *Peganum harmala* against *Candida albicans*. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 7 (2), 116–118. doi: 10.1016/j.phrp.2015.12.010
2. Donders, G. G., Gonzaga, A., Marconi, C. et al. (2016). Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35 (8), 1297–1303. doi: 10.1007/s10096-016-2664-2
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. Létoffé, S., Heuck, G., Delepelaire, P. et al. (2009). Bacteria capture iron from heme by keeping tetrapyrrol skeleton intact. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106 (28), 11719–11724. doi: 10.1073/pnas.0903842106
5. Chu, B. C., Garcia-Herrero, A., Johanson, T. H. et al. (2010). Siderophore uptake in bacteria and the battle for iron with the host; a bird's eye view. *Biometals*, 23 (4), 601–611. doi: 10.1007/s10534-010-9361-x

6. Stepanova, K. O., Dolzhikova, O. V., Maloshtan, L. M., Levachkova, Yu. V., Chushenko, V. M., Yarnykh, T. G. (2011). Zasiб u formi pesariiv dlia likuvannia infektsiino-zapalnykh hinekoloichnykh zakhvoriuvan. *Patent 61038 Ukrainy na korysnu model, MGJ A 61 K 9/02, A 61 K 31/00, A 61K 36/72, A 61 P 15/02*. № u 2010 13780; declared 19.11.2010; published 11.07.2011, № 13.
7. Yarnykh, T. H., Levachkova, Yu. V., Maloshtan, L. M., Stepanova, K. O. (2011). Protyzapalniy zasiб u formi pesariiv z metronidazolom i oliiieu chainoho dereva. *Patent 96646 Ukrainy na vynakhid, MPK (2011.01), A61K 9/02, A61K 31/4164, A61K 36/61, A61P 15/00*. № a 2010 01 134; declared 04.02.2010; published 25.11.2011, № 22.
8. Rybolovlev, Yu. R., Rybolovlev, R. S. (1979). *Doklady AN SSSR, 247 (6)*, 1513–1516.
9. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 528.
10. Kamyshnikov, V. S. (2000). Spravochnik po kliniko-biokhimeskoi laboratornoi diagnostike: v 2 t. Minsk : Belarus, 1, 495.
11. Atramentova, L. A., Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii*. Gorlovka : Likhtar, 248.
12. Donders, G. G., Vereecken, A., Bosmans, E. et al. (2002). Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG, 109 (1)*, 34–43. doi: 10.1016/s1470-0328(02)00432-9
13. Mirmonsef, P., Gilbert, D., Veazey, R. S., Wang, J., Kendrick, S. R., Spear, G. T. (2012). A Comparison of Lower Genital Tract Glycogen and Lactic Acid Levels in Women and Macaques: Implications for HIV and SIV Susceptibility. *AIDS Research and Human Retroviruses, 28 (1)*, 76–81. doi: 10.1089/aid.2011.0071
14. Skaar, E. P. (2010). The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog, 6*, e1000949. doi: 10.1371/journal.ppat.1000949
15. Guo, B.-X., Wang, Q.-Q., Li, J.-H. et al. (2017). Lipocalin 2 regulates intestine bacterial survival by interplaying with siderophore in a weaned piglet model of Escherichia coli infection. *Oncotarget, Advance Publications, 11*. doi: 10.18632/oncotarget.185280
16. Tiunina, A. V., Grechkanov, G. O., Motovilova, T. M. et al. (2015). *Meditcinskii almanakh, 4 (39)*, 43–45.
17. Danilov, I. P., Smirnova, L. A., Kozich, Zh. M., Kravchuk, Z. I. (2011). *Zdravookhranenie, 9*, 30–33.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Должикова О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет

Dolzhikova O. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy

Должикова Е. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет

Малоштан Л. М., доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет

Maloshtan L. M., Doctor of Biology (Dr. habil.), professor, head of the Department of Physiology and Human Anatomy, National University of Pharmacy

Малоштан Л. Н., доктор біологічних наук, професор, заведуюча кафедрою фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет

Єрьоменко Р. Ф., доктор біологічних наук, доцент, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет

Yeriyomenko R. F., Doctor of Biology (Dr. habil.), associate professor, head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy

Еременко Р. Ф., доктор біологічних наук, доцент, заведуюча кафедрою клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12, кафедра клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Тел. +38(057) 706 47 87. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com

Mailing address: 12, Kulikovska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy.

Тел. +38(057) 706 47 87. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Куликовская, 12, кафедра клинической лабораторной диагностики НФаУ.

Тел. +38(057) 706 47 87. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com

Надійшла до редакції 11.09.2017 р.