

Протизапальні та антиоксидантні ефекти рослинних компонентів у комплексній терапії гострого циститу у жінок

М. М. Кочуєва¹, І. І. Грек², Р. І. Цапенко³, Г. І. Кочуєв⁴, В. Б. Кушнір²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

³КНП «Консультативно-діагностичний центр» Оболонського району м. Києва

⁴Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Загальновідомо, що фітотерапія як метод лікування та профілактики захворювань з використанням лікарських рослин та їх екстрактів позитивно впливає не лише на окремо взятий орган, а й на весь організм в цілому.

Мета дослідження: аналіз протизапальних та антиоксидантних ефектів комбінованого рослинного засобу, до складу якого входять такі активні інгредієнти, як рицинова олія (*Castor oil*), α -пінен, олія м'яти перцевої (*Mentha piperita oil*), екстракт трави кропиви собачої звичайної (*Leonuri cardiacae*), олія ягід ялівцю (*Juniperus oil*), екстракт аммі зубної (*Ammi visnaga*), екстракт квітів ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*), у молодих жінок із гострим циститом (ГЦ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 50 амбулаторних хворих на ГЦ жінок віком від 18 до 35 років (середній вік – 25,9±6,1 року). Діагноз встановлювали на підставі скарг, результатів опитувальника оцінки симптомів гострого циститу (ACSS), даних анамнезу, фізикального дослідження та підтверджували лабораторними тестами, проводили клінічний та біохімічний аналізи крові, визначали показники імунного статусу.

Пацієнтки були розподілені на дві групи по 25 осіб у кожній. Групи були співставні за віком, вираженістю клінічної симптоматики та лабораторними показниками. Хворі контрольної групи отримували стандартний курс антибактеріальної терапії протягом 7 днів. Жінки групи втручання додатково приймали комбінований рослинний препарат у дозі 1 капсула двічі на день протягом 30 днів та потім ще 60 днів у дозі 1 капсула 1 раз на день.

Контрольні візити відбувалися через 7 днів після першого та через 1 та 3 міс від початку терапії. Протягом дослідження оцінювали динаміку скарг, результати опитувальника ACSS та лабораторних аналізів сечі, крові, визначали показники імунного статусу та параметрів системи оксидативний стрес–антиоксидантний статус.

Результати. Після курсу етіотропного лікування визначено, що середня тривалість симптомів ГЦ у пацієнток контрольної групи була в 1,67 разу довше, ніж у жінок групи втручання ($p<0,05$). Після місячного вживання рослинного комбінованого препарату спостерігалася стабілізація системи антиоксидантного захисту, а саме: показники оксидативного стресу у групі втручання відзначалася достовірно більш позитивною динамікою на відміну від контрольної групи ($p<0,01$); показники антиоксидантної системи досягли норми та мали достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). У групі втручання спостерігалася збільшення функціонального резерву фагоцитуючих клітин, визначалося виражене збільшення кількості клітин, здатних до фагоцитозу, поглинальна активність нейтрофілів була також значно більшою, ніж в контрольній групі ($p<0,05$).

Протягом 3-місячного профілактичного курсу лікування фітопрепаратом відсутність повторного захворювання зафіксовано у 96% пацієнток групи втручання на відміну від жінок контрольної групи, де відсутність реінфекції зареєстрована лише у 72% хворих ($p<0,05$).

Висновки. Застосування комбінованого рослинного препарату у дозі 1 капсула 2 рази на день додатково до стандартної терапії гострого циститу (ГЦ) у жінок достовірно скорочує тривалість клінічних симптомів і сприяє більш швидкому клініко-лабораторному одужанню. Через 30 днів застосування спостерігається нормалізація показників окиснювального стресу, антиоксидантного захисту та фагоцитарної активності нейтрофілів. Комплексна терапія ГЦ із включенням фітопрепарату протягом 3 міс асоціюється з достовірно меншою кількістю випадків реінфекції сечових шляхів порівняно з лікуванням без фітотерапії.

Ключові слова: фітопрепарат, імунітет, оксидативний стрес, гострий цистит, рецидиви.

Anti-inflammatory and antioxidant effects of plant components in complex therapy for acute female cystitis

М. М. Kochuieva, I. I. Hrek, R. I. Tsapenko, H. I. Kochuiev, V. B. Kushnir

It is well known that phytotherapy as a method of treatment and prevention of diseases with the use of medicinal plants and their extracts has a positive effect not only on the organ, but also on the whole body as a whole.

The objective: to analyze the anti-inflammatory and antioxidant effects of a combined herbal remedy, which includes such active ingredients as castor oil (*Castor oil*), α -pinene, peppermint oil (*Mentha piperita oil*), extract of common nettle grass (*Leonuri cardiacae*), juniper berry oil (*Juniperus oil*), Ammi dental extract (*Ammi visnaga*), chamomile flower extract (*Matricaria chamomilla*), in young women with acute cystitis (AC).

Materials and methods. 50 outpatient women with AC aged 18 to 35 years (average age – 25.9±6.1 years) took part in the study. The diagnosis was established on the basis of complaints, the results of the acute cystitis symptom score (ACSS), anamnesis data, physical examination and was confirmed by laboratory tests, clinical and biochemical blood tests were performed, and indicators of immune status were determined.

The patients were divided into two groups of 25 people each. The groups were comparable in terms of age, severity of clinical symptoms, and laboratory parameters. Patients of the control group received a standard course of antibacterial therapy for 7 days. Women in the main group additionally took the combined herbal preparation at a dose of 1 capsule twice a day for 30 days and then for another 60 days at a dose of 1 capsule once a day.

Follow-up visits were in 7 days after the first and 1 and 3 months after the start of therapy. During the study, the dynamics of complaints, the results of the ACSS questionnaire and laboratory analyzes of urine and blood were evaluated, and indicators of immune status and parameters of the oxidative stress-antioxidant status system were determined.

Results. After a course of etiotropic treatment it was determined that the average duration of AC symptoms in patients of the control group was 1.67 times longer than in women of the main group ($p<0.05$). After a month of using the combined herbal preparation, stabilization of the antioxidant protection system was observed, namely: indicators of oxidative stress in the main group were significantly more positive than in the control group ($p<0.01$); indicators of the antioxidant system reached the norm and had significant differences compared to the control group ($p<0.05$). In the main group, an increase in the functional reserve of phagocytic cells was observed, a pronounced increase in the number of cells capable of phagocytosis was determined, and the absorptive activity of neutrophils was also significantly greater than in the control group ($p<0.05$).

During the 3-month prophylactic course of treatment with the herbal preparation, the absence of recurrent disease was found in 96% of patients in the main group, in contrast to women in the control group, where the absence of reinfection was determined in only 72% of patients ($p<0.05$).

Conclusions. The use of a combined herbal preparation in a dose of 1 capsule 2 times a day in addition to the standard therapy of acute cystitis (AC) in women reliably shortens the duration of clinical symptoms and promotes faster clinical and laboratory recovery. After 30 days of use there is a normalization of indicators of oxidative stress, antioxidant protection and phagocytic activity of neutrophils. Complex therapy of AC with the inclusion of herbal medicine for 3 months is associated with significantly fewer cases of reinfection of the urinary tract compared to treatment without herbal therapy.

Keywords: *herbal medicine, immunity, oxidative stress, acute cystitis, relapses.*

Інфекції сечовивідних шляхів – найбільш поширені бактеріальні інфекції, які вражають людську популяцію [1–3]. Гострі цистити значно частіше розвиваються у жінок. Проте у здорових жінок сечовий міхур має виражену резистентність, яка обумовлена низкою антибактеріальних механізмів, що діють постійно й ефективно, – гормонально залежним виробленням захисних мукоідів слизовою оболонкою, глікозаміноглікановим шаром, секреторним IgA, що виробляється лімфоїдною тканиною підслизових структур. Крім того, сеча може містити специфічні та неспецифічні інгібітори росту бактерій, а неушкоджений уротелій має значну антиколонізаційну та фагоцитарну активність [4–6].

Жоден патологічний стан не розвивається без збільшення активних форм кисню з наростанням оксидативного стресу та системної запальної відповіді. Оксидативний стрес в організмі людини, як стан дисбалансу між оксидантними та антиоксидантними процесами, може бути як причиною, так і наслідком багатьох захворювань. У зв'язку з цим визначення маркерів окисного стресу та запалення, а також їх антагоністів, – протизапальних маркерів та факторів антиоксидантного захисту, може мати важливе значення при оцінюванні перебігу багатьох як інфекційних, так і неінфекційних, патологій. При інфекційних захворюваннях запальні процеси та порушення у системі оксидативний стрес – антиоксидантний захист (ОС–АОЗ) розвиваються більш стрімко і при досягненні високої активності спричинюють довготривалі негативні наслідки [7–10].

Інфекції сечової системи, зокрема і гострий цистит (ГЦ), спостерігаються у всіх вікових групах. Це захворювання є не тільки серйозною медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою, актуальність якої зумовлена збільшенням числа хворих з латентним перебігом (асимптомна бактеріурія), її прогресуючим характером, періодичними змінами мікробного спектра

та досить частими рецидивами. За наявності провокуючих факторів захворювання схильне до рецидиву, особливо за відсутності адекватної терапії та профілактики [11–16]. Оскільки тривале застосування антибіотиків та уроантисептиків з протирецидивною метою обмежене (особливо коли немає явних та однозначних факторів ризику), актуальним є вивчення можливості застосування з цією метою рослинних препаратів.

Однією з основних переваг фітотерапії є мінімальна кількість побічних реакцій та небажаних лікарських взаємодій, а також можливість тривалого застосування. Позитивним є те, що антибактеріальні ефекти фітопрепаратів не спричиняють дисбактеріозів. Водночас є також ефект синергізму, а саме – здатність посилювати дію одного компонента фітопрепарату іншим. На цьому принципі заснований склад фітозборів та багатокомпонентних рослинних засобів.

Комбінований продукт рослинного походження Флавія містить такі активні інгредієнти, як рицинова олія (*Castor oil*), α -пінен, олія м'яти перцевої (*Mentha piperita oil*), екстракт трави кропиви собачої звичайної (*Leonuri cardiacae*), олія ягід ялівцю (*Juniperus oil*), екстракт аммі зубної (*Ammi visnaga*), екстракт квітів ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*). Флавія є додатковим джерелом біологічно активних речовин рослинного походження, зокрема келіну і віснагіну, які містять аммі зубна.

Рослинний комплекс Флавія має антибактеріальні властивості, які проявляються у трьох механізмах дії.

- *антибіотико-потенціюючий.* Альфа-пінен підвищує чутливість до антибіотиків більш ніж у 500 разів завдяки підвищенню проникності клітинної мембрани *E.coli* [32] та пригніченню ефлюксних pomp (не дає бактерії вивести антибіотик з клітини) [31–33]. М'ята [34, 35], ромашка [37] та рицинова олія [36, 38] збільшують проникність клітинних мембран бактерій для антибіотика.

- власна антибактеріальна дія компонентів. Ефірні олії м'яти [1, 35], ялівцю [40], екстракт аммі зубної [39], пустирника [41] та рицинова олія [42] руйнують різні шари цитоплазматичної мембрани та дестабілізують мікробну мембрану *E.coli*. Антимікробні пептиди рицинової олії та α -пінен створюють пори в бактеріальній клітинній мембрані (зокрема *E.coli*), що призводить до осмолісису бактерії [32, 42].
- дія проти біоплівки бактерій, що досягається завдяки м'яті [43, 44] та ромашці [24].

Аммі у складі Флавії покращує гуморальний імунітет та стимулює продукцію антитіл В-клітинами, тобто має імуностимулюючу дію [17, 45, 46]. Така активність може бути корисна для нейтралізації та елімінації деяких антигенів, особливо при імунodefіцитах [46].

Олія м'яти у складі Флавії впливає на кальцієві канали та спричиняє спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи сечовивідних шляхів [47]. Діуретичною дією володіє ялівець, який стимулює діурез з другого дня вживання, збільшуючи виділення сечі без втрати електrolітів [27].

Протизапальна дія Флавії забезпечується завдяки ялівцю та α -пінену, які знижують утворення ІЛ-1 β , ІЛ-6 та TNF- α у макрофагах [27, 31], а ромашка запобігає підвищенню рівнів ІЛ-6, TNF- α та С-реактивного білка у крові [23].

Мета дослідження: вивчення протизапальних та антиоксидантних ефектів комбінованого рослинного препарату Флавія у молодих жінок із ГЦ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було залучено 50 пацієнок віком від 18 до 35 років (середній вік – 25,9 \pm 6,1 року) з ГЦ. Усі жінки перебували на амбулаторному лікуванні. Тривалість захворювання на момент включення у дослідження становила від кількох годин до 5 діб. У всіх хворих епізод ГЦ стався уперше в житті.

Критерії включення до дослідження:

- вік від 18 до 35 років,
- наявність клінічних проявів циститу та відповідного анамнезу захворювання,
- відсутність обструктивних уropатій та нейрогенних розладів сечовипускання,
- відсутність алергічних реакцій на антибіотики,
- відсутність вагітності та менструації,
- тривалість захворювання – до 5 діб з моменту виникнення симптомів,
- інформована згода пацієнтки.

Діагноз встановлювали на підставі скарг, результатів опитувальника ACSS, даних анамнезу, фізикального дослідження та підтверджували протягом наступних днів лабораторними тестами (загальний аналіз сечі, посів сечі на мікрофлору, аналіз сечі за Нечипоренком).

Усім досліджуваним проводили клінічний та біохімічний аналізи крові, визначали показники імунного статусу (циркулюючі імунні комплекси – ЦІК, фагоцитарне число – ФЧ, фагоцитарний індекс – ФІ, індекс завершеності фагоцитозу – ІЗФ, визначення спонтанного і стимульованого відновлення нейтрофілами нітросинього тетразолію – НСТсп та НСТст).

Для оцінювання параметрів системи ОС–АОЗ використовувались наступні параметри сироватки крові:

- рівні активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) та дієнових кон'югатів (ДК),
- активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КАТ),
- загальна антиоксидантна активність (ЗААК).

Лабораторні дослідження проводили на першому візиті, через 7 та 30 діб.

Перед початком терапії пацієнти були випадковим чином розподілені у дві групи спостереження по 25 осіб. Обидві групи були співставні за віком, вираженістю клінічної симптоматики та лабораторними показниками. Жінки першої групи (група контролю) в якості лікування отримували стандартний емпіричний курс антибактеріальної терапії протягом 7 днів з використанням нітрофурантоїну у дозі 100 мг 4 рази на добу. Пацієнтки другої групи (група втручання) додатково приймали комбінований рослинний препарат Флавія у дозі 1 капсула 2 рази на день протягом 30 днів та потім ще 60 днів у дозі 1 капсула 1 раз на день.

Контрольні візити відбувалися через 7 днів після першого (з метою визначення безпосередніх результатів лікування) та через 1 та 3 міс від початку терапії. Для визначення швидкості регресії симптоматики та динаміки впливу захворювання на якість життя пацієнтів пропонувалося кожного дня протягом етіотропної терапії (7 діб) заповнювати опитувальник оцінки симптомів гострого циститу – ACSS (частина В). Дослідження систем імунного запалення проводили двічі – до початку лікування та через 30 діб, а ОС-АОЗ тричі – до початку лікування, на 7 та 30 дні.

Терапевтичний ефект у процесі лікування оцінювали після антибіотикотерапії, через 30 діб спостереження та за кінцевим результатом через 90 діб. Одним із основних показників ефективності лікування вважали відсоток рецидивів та повторних захворювань протягом 3 міс. Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою пакета програм Microsoft Office 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваних хворих спостерігалися наступні клініко-лабораторні прояви захворювання:

- дизуричні розлади фіксували у всіх хворих (ургентні позиви – 96%, печіння при сечовипусканні – 100%, відчуття відсутності повного випорожнення – 90%);
- больовий синдром (біль внизу живота) фіксували у 42 (84%) пацієнок;
- лейкоцитурія у загальному клінічному аналізі сечі та при дослідженні за Нечипоренком (більше 2000 лейкоцитів у мл) відзначалася у 100% хворих;
- еритроцитурія (3 і більше еритроцитів у полі зору у клінічному аналізі сечі та понад 1000 еритроцитів в 1 мл за Нечипоренком) зафіксовано у 28 (56%) хворих;
- лейкоцитоз крові та підвищення ШОЕ більш ніж 15 мм/год було виявлено у 17 (34%) пацієнок;
- підвищення рівня С-реактивного протеїну зафіксовано у 14 (28%) хворих;

Водночас біохімічні показники крові (білірубін, сечовина, креатинін, електроліти, цукор) не мали відхилень від норми у всіх досліджуваних. Субфебрильна температура протягом перших днів зафіксована у 5 (10%) пацієнток. Середній загальний бал за опитувальником ACSS за типовими симптомами становив $14,3 \pm 4$ бала, а за розділом якості життя – $5 \pm 2,9$ бала, що свідчило про високу вираженість симптомів ГЦ та їх суттєвий вплив на повсякденну та соціальну активність пацієнток.

Були виділені основні збудники захворювання:

- *E. coli* – у 37 (74%);
- *St. saprophyticus* – у 3 (6%);
- *Proteus spp.* – в 1 (2%);
- *Klebsiella spp.* – у 3 (6%);
- *E. faecalis* – у 6 (12%).

Показники перекисного окислення ліпідів свідчили про досить виражений оксидативний стрес (середні рівні ТБК-АП – $4,95 \pm 1,15$ мкмоль/л; ДК – $21,92 \pm 2,72$ ммоль/л) та пригнічення антиоксидантних (АО) систем крові (середні показники КАТ – $2,91 \pm 0,51$ од/л и СОД – $3,05 \pm 0,54$ од/л).

Стан імунного статусу вказував на активний перебіг інфекційного процесу, що проявлялося у підвищенні рівнів ЦІК ($114 \pm 21,73$), ФІ ($76 \pm 7,36\%$) та ФЧ ($3,05 \pm 0,54$). Також визначали підвищення показників кисневозалежного метаболізму та фагоцитозу нейтрофілів периферичної крові – НСТсп становив $17,08 \pm 6,95$ кл., а НСТст – $47,9 \pm 14,56$ кл. Однак досить низькі показники ІЗФ ($1,01 \pm 0,07$) та індексу стимуляції (ІС) тесту з нітросинім тетразолієм ($3,3 \pm 1,74$) вказували на недостатність функціонального стану фагоцитуючих клітин (зниження метаболічного потенціалу з утворенням активних форм кисню фагоцитів та виснаження кисневих механізмів бактерицидних можливостей цих клітин).

Після проведення курсу етіотропного лікування у пацієнток обох груп не виявлено клінічних та лабораторних ознак циститу. Після порівняльній характеристиці двох режимів терапії спостерігали достовірне скорочення терміну зникнення симптоматики ГЦ у пацієнток групи втручання, які отримували у комплексному лікуванні Флавію. Згідно з щоденними даними опитувальника ACSS (протягом 7 днів антибактеріальної терапії), наприкінці 3-ї доби терапії у групі втручання відсутність дизуричних розладів зафіксовано у 22 (88%) пацієнток, а в контрольній групі – лише у 12 (48%) жінок ($p < 0,01$). Середня тривалість симптомів ГЦ у контрольній групі була в 1,67 раза довше, ніж у групі втручання (рис. 1).

Оскільки сама антибактеріальна терапія є одним із факторів розвитку та посилення окисного стресу [28–30], то не дивно, що через 7 днів лікування показники ліпопероксидації не зазнали суттєвих змін та не мали достовірних відмінностей між обома групами та з рівнями на початку терапії. Проте у групі пацієнток, які отримували Флавію, відзначено тенденцію до зниження окисного стресу. Середній рівень відсотка динаміки ТБК-АП становив $-3,48 \pm 7,28\%$. У пацієнток контрольної групи, які отримували стандартну терапію, він мав тенденцію до збільшення і становив $1,81 \pm 9,18\%$.

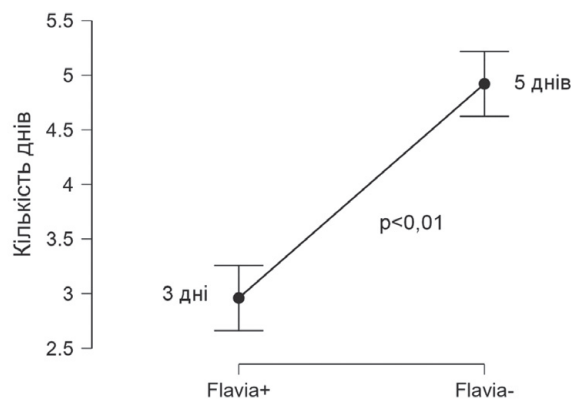


Рис. 1. Середня тривалість симптомів гострого циститу у групах порівняння

Антиоксидантні властивості крові у хворих жінок з ГЦ після 7-денного курсу лікування також не мали достовірних відмінностей від таких на початку терапії та між групами порівняння, але динаміка у групах була різноспрямованою. У пацієнтів контрольної групи динаміка рівнів КАТ, СОД та ЗААК мала тенденцію до зниження, у той час як у пацієнток групи втручання спостерігали позитивну динаміку (рис. 2). Ознаки фагоцитарної та киснезалежної мікробіцидної активності нейтрофілів за період стандартного лікування між групами порівняння були співставними, однак відсоток динаміки показника резерву мікробіцидної активності нейтрофілів крові (індексу стимуляції – ІС) у тесті з нітросинім тетразолієм був достовірно вищим у пацієнтів групи втручання ($12,44 \pm 17,04\%$), що було ознакою незадовільного стану бактерицидної властивості клітин контрольної групи ($-4,01 \pm 32,24\%$) ($p = 0,01$).

Наступний плановий скринінг через 30 днів від початку терапії мав на меті насамперед відслідкувати рецидиви і динаміку стану фагоцитарної та АО систем. За 30-денний період спостереження у контрольній групі пацієнток, які приймали Флавію, не зафіксовано жодного випадку рецидивів (повторна поява симптомів захворювання протягом 10 днів від моменту діагностики та початку лікування) та повторних випадків ГЦ (реінфекції). В основній групі у 5 (20%) пацієнток було зафіксовано випадки реінфекції.

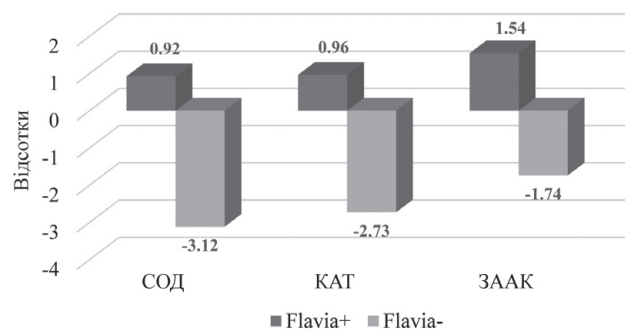


Рис. 2. Відсоток динаміки показників антиоксидантного захисту після 7-денної терапії (СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ЗААК – загальна антиоксидантна активність)

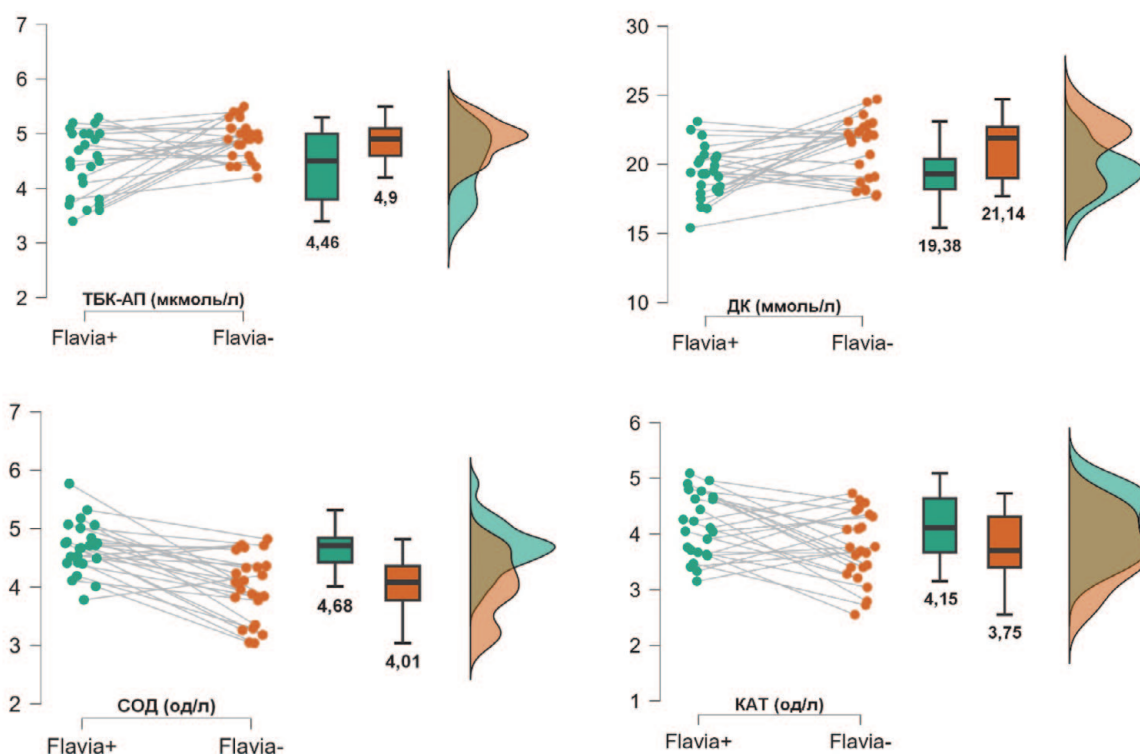


Рис. 3. Порівняння середнього рівня показників перекисного окиснення ліпідів (ТБК-АП та ДК) та АОЗ (СОД та КАТ) між досліджуваними групами через 1 міс спостереження по кожному параметру (р<0,05)

За результатами додаткового бакпосіву сечі у всіх випадках реінфекції збудником була *E. coli*. Цим хворим було призначено препарати цефподоксиму – 200 мг 2 рази на день протягом 7 днів та Флавію за схемою, яку отримували пацієнти групи втручання.

Після місячного вживання рослинного комбінованого препарату Флавія спостерігалася стабілізація системи ОС–АОЗ. Показники ОС у групі втручання мали достовірно більшу позитивну динаміку на відміну від контрольної групи (р<0,01) та у більшості досліджуваних визначалися у межах норми; показники антиоксидантної системи досягли норми та мали достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (р<0,05), що свідчило про потужний антиоксидантний ефект препарату Флавія (рис. 3).

Найкращу відповідь на 30-денний курс Флавією мали показники метаболічної (мікробіоцидної) та фагоцитарної активності нейтрофілів. Зокрема у повному обсязі відновилася активність НАД(Ф)Н оксидази та функція «респіраторного вибуху», про що свідчили показники стимульованого НСТ-тесту. Після стимуляції нейтрофілів трипсином динаміка показника кількості позитивних клітин у групі втручання була вище в 1,34 рази, що було ознакою збільшення функціонального резерву фагоцитуючих клітин. Динаміка індексу стимуляції також підтверджувала більший резерв бактерицидної активності нейтрофілів у групі пацієнтів, які приймали Флавію. Ці дані також можна розцінювати як ознаку слабкої стимуляції нейтрофілів в контрольній групі стандартної терапії та недостатнього відновлення клітинного метаболізму, який

забезпечує кисневий вибух – основний механізм протимікробного захисту.

Порівняльна оцінка показників фагоцитозу групи втручання свідчить, що у них вже після 30 діб застосування Флавії відзначалося підвищення показників фагоцитарної активності достовірно більше проти контрольної групи. Зокрема фіксували виражене збільшення кількості клітин, здатних до фагоцитозу, поглинальна активність нейтрофілів була також значно більшою, ніж в контрольній групі. Здатність нейтрофілів повноцінно перетравлювати патоген була також вищою у пацієнтів, які протягом місяця приймали Флавію, що також підтверджувалося результатами НСТст-тесту (таблиця).

Через 90 діб спостереження оцінювали частоту рецидивів та реінфекції. Порівняння ефективності стан-

Порівняння середніх показників фагоцитарної активності нейтрофілів та НСТ-тесту у хворих на гострий цистит після 1 міс спостереження

Показник	Група втручання, n=25	Група контролю, n=25	р
ФЧ, %	3,49±0,35	3,17±0,42	0,004
ФІ	81,04±6,82	76,8 ±6,14	0,02
ІЗФ	1,16±0,05	1,11±0,06	0,003
НСТсп, %	9,48±2,04	9,84±2,59	0,49
НСТст, %	63,84±8,9	47,64±7,41	<0,001
ІС	6,96±1,37	5,09±1,24	<0,001

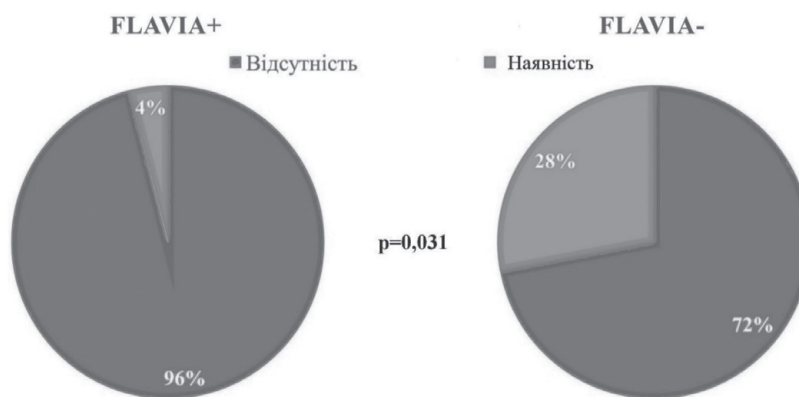


Рис. 4. Порівняння показника наявності рецидивів та реінфекцій протягом 3 міс спостереження у досліджуваних групах

дартної терапії та стандартної терапії у поєднанні з Флавією за критерієм «наявності рецидивів циститу та реінфекцій» представлено на рис. 4. Наведені дані свідчать про достовірне зниження частоти рецидивів циститу та реінфекцій у пацієнтів, які отримували Флавію з метою профілактичного лікування протягом 3 міс порівняно з пацієнтами, які не отримували Флавію ($p < 0,05$). Протягом 3-місячного профілактичного курсу лікування Флавією відсутність повторного захворювання зафіксовано у 96% пацієнтів групи втручання (лише в однієї жінки був зареєстрований епізод реінфекції) на відміну від контрольної групи, де відсутність реінфекції зареєстрована лише у 72% хворих протягом аналогічного періоду спостереження. Рецидиви не зареєстровані у жодної пацієнтки груп дослідження.

Отже, призначення комплексного фітопрепарату Флавія жінкам з ГЦ асоціюється з більш швидким клініко-лабораторним одужанням і профілактикою рецидивів та реінфекції, зниженням активності системної запальної відповіді, гармонізацією систем ОС та АОЗ, стимуляцією клітинної ланки імунної системи у вигляді підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування хворими на гострий цистит (ГЦ) жінками комбінованого рослинного препарату Флавія

у дозі 1 капсула двічі на день додатково до стандартної терапії, навіть протягом тижня, достовірно скорочує тривалість клінічних симптомів і сприяє більш швидкому клініко-лабораторному одужанню.

2. Вживання комплексного фітопрепарату Флавія протягом місяця додатково до стандартної антибактеріальної терапії ГЦ у молодих жінок супроводжується статистично більш значущою позитивною динамікою показників окислювального стресу та антиоксидантного захисту.

3. Найбільш чутливою до комплексної терапії ГЦ з використанням Флавії є система фагоцитарного захисту, яка демонструє достовірно більшу динаміку саме показників фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, індексу завершеності фагоцитозу, стимульованого відновлення нейтрофілами нітросинього тетразолію та індексу стимуляції вже через 30 днів застосування.

4. Комплексна терапія гострого циститу із включенням фітопрепарату Флавія протягом 3 міс асоціюється з відсутністю рецидивів захворювання та достовірно меншою кількістю випадків реінфекції сечових шляхів порівняно з лікуванням без включення фітотерапії.

5. Рослинний комплекс Флавія – це рослинний уроантисептик з потужними імуномодуючими властивостями для ефективного лікування гострих та рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, який потенціює дію антибіотиків.

Відомості про авторів

Кочуєва Марина Миколаївна – д-р мед. наук, проф., професор кафедри терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

Грек Іван Ігорович – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

Цапенко Роман Іванович – лікар-уролог, КНП «Консультативно-діагностичний центр» Оболонського району м. Києва; тел.: (067) 574-61-81

Кочуєв Геннадій Іванович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики – сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

Кушнір Василь Борисович – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна; тел.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0545-6838

Information about the authors

Kochuieva Maryna M. – MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

Hrek Ivan I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

Tsapenko Roman I. – MD, Urologist, Municipal Non-Commercial Enterprise “Consultative and Diagnostic Center”, Kyiv; tel.: (067) 574-61-81

Kochuiev Hennadii I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

Kushnir Vasyl B. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0545-6838

ПОСИЛАННЯ

- Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann Int Med.* 2017;167(7):49-64. doi: 10.7326/AITC201710030.
- Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 2020;11(2):e00218-20. doi: 10.1128/mBio.00218-20.
- Chenoweth CE. Urinary Tract Infections: 2021 Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):857-70. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.003.
- Jackson AR, Ching CB, McHugh KM, Becknell B. Roles for urothelium in normal and aberrant urinary tract development. *Nat Rev Urol.* 2020;17(8):459-68. doi: 10.1038/s41585-020-0348-2.
- Dalghi MG, Montalbetti N, Caratino MD, Apodaca G. The Urothelium: Life in a Liquid Environment. *Physiol Rev.* 2020;100(4):1621-705. doi: 10.1152/physrev.00041.2019.
- Williams NA, Barnard L, Allender CJ, Bowen JL, Gumbleton M, Harrah T, et al. Evidence of Nonuniformity in Urothelium Barrier Function between the Upper Urinary Tract and Bladder. *J Urol.* 2016;195(3):763-70. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.066.
- Ener K, Keske M, Aldemir M, Özcan MF, Okulu E, Özyayar A, et al. Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: preliminary results of a randomised study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(8):1297-302. doi: 10.1007/s11255-015-1021-1.
- Allameh Z, Salamzadeh J. Use of antioxidants in urinary tract infection. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(2):79-85. doi: 10.4103/2279-042X.179567.
- Ciragil P, Kurutas EB, Gul M, Kilinc M, Aral M, Guven A. The effects of oxidative stress in urinary tract infection during pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):309-11. doi: 10.1155/MI.2005.309.PM
- Xu Z, Elrashidy RA, Li B, Liu G. Oxidative Stress: A Putative Link Between Lower Urinary Tract Symptoms and Aging and Major Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:812967. doi: 10.3389/fmed.2022.812967.
- Lala V, Leslie SW, Minter DA. Acute Cystitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>.
- Frazier RL, Huppman AR. Educational Case: Acute Cystitis. *Acad Pathol.* 2020;7:2374289520951923. doi: 10.1177/2374289520951923.
- Hernández-Hernández D, Ortega-González Y, Padilla-Fernández B, Gutiérrez-Hernández PR, Castro-Díaz DM. Management of Acute Cystitis in the Era of COVID-19. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2023;18(1):10-5. doi: 10.1007/s11884-022-00677-0.
- Amayun I. Adherence to recent antibiotic guidelines for acute uncomplicated cystitis. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2021;33(11):879-85. doi: 10.1097/JXX.0000000000000526.
- Aragona SE, Ciprandi G; Study Group on Urinary Infections: Vasciaveo L, Cantelmi M, Ciavolino G, et al. Acute uncomplicated cystitis management in clinical practice: a nationwide survey. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(3):1097-101. doi: 10.23812/21-159-L.
- Kulchavenya E. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? *Ther Adv Urol.* 2018;10(9):257-62. doi: 10.1177/1756287218783644.
- Khalil N, Bishr M, Desouky S, Salama O. Ammi Visnaga L., a Potential Medicinal Plant: A Review. *Molecules.* 2020;25(2):301. doi: 10.3390/molecules25020301.
- Bhagavathula AS, Mahmoud Al-Khatib AJ, Elnour AA, Al Kalbani NM, Shehab A. Ammi Visnaga in treatment of urolithiasis and hypertriglyceridemia. *Pharmacognosy Res.* 2014;7(4):397-400. doi: 10.4103/0974-8490.167894.
- Kamal FZ, Stanciu GD, Lefter R, Cotea W, Niculaua M, Ababei DC, et al. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Ammi visnaga L. Essential Oil. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):347. doi: 10.3390/antiox11020347.
- Ji S, Fattahi A, Raffel N, Hoffmann I, Beckmann MW, Ditttrich R, et al. Antioxidant effect of aqueous extract of four plants with therapeutic potential on gynecological diseases; Semen persicae, Leonurus cardiaca, Hedyotis diffusa, and Curcuma zedoaria. *Eur J Med Res.* 2017;22(1):50. doi: 10.1186/s40001-017-0293-6.
- Semwal P, Rauf A, Olatunde A, Singh P, Zaky MY, Islam MM, et al. The medicinal chemistry of Urtica dioica L.: from preliminary evidence to clinical studies supporting its neuroprotective activity. *Nat Prod Bioprospect.* 2023;13(1):16. doi: 10.1007/s13659-023-00380-5.
- Flórez M, Cazón P, Vázquez M. Antioxidant Extracts of Nettle (Urtica dioica) Leaves: Evaluation of Extraction Techniques and Solvents. *Molecules.* 2022;27(18):6015. doi: 10.3390/molecules27186015.
- El Mihaoui A, Esteves da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (Matricaria chamomilla L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life (Basel).* 2022;12(4):479. doi: 10.3390/life12040479.
- Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(10):1284. doi: 10.3390/ph15101284.
- Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (Mentha x piperita L.)-A review. *Phytotherapy research: PTR.* 2020;34(9):2088-139. doi: 10.1002/ptr.6664.
- Markowska-Szczupak A, Wesolowska A, Borowski T, Soloducha D, Paszkiewicz O, Kordas M, et al. Effect of pine essential oil and rotating magnetic field on antimicrobial performance. *Sci Rep.* 2022;12(1):9712. doi: 10.1038/s41598-022-13908-5.
- Gonçalves AC, Flores-Félix JD, Coutinho P, Alves G, Silva LR. Zimbro (Juniperus communis L.) as a Promising Source of Bioactive Compounds and Biomedical Activities: A Review on Recent Trends. *Int J Molecular Sci.* 2022;23(6):3197. doi: 10.3390/ijms23063197.
- Mourzena Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. Novel Methods to Identify Oxidative Stress-Producing Antibiotics. *Methods Mol Biol.* 2021;2296:249-61. doi: 10.1007/978-1-0716-1358-0_15.
- Mourzena Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. Oxidative Stress-Generating Antimicrobials, a Novel Strategy to Overcome Antibacterial Resistance. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5):361. doi: 10.3390/antiox9050361.
- Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, MacDonald IC, Martell JD, Takahashi N, et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(20):E2100-9. doi: 10.1073/pnas.1401876111.
- Salehi B, Upadhyay S, Erdogan OI, Kumar JA, Jayaweera S, et al. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules.* 2019;9(11):738. doi: 10.3390/biom9110738.
- Leite-Sampaio NF, Gondim CNFL, Martins RAA, Siyadatpanah A, Norouzi R, Kim B, et al. Potentiation of the Activity of Antibiotics against ATCC and MDR Bacterial Strains with (+)- α -Pinene and (-)-Borneol. *Biomed Res Int.* 2022;2022:8217380. doi: 10.1155/2022/8217380.
- Fontes M, de Araújo B. Potential Antibacterial Action of α -Pinene. *Med Sci Forum.* 2022;12:11.
- Marwa C, Fikri-Benbrahim K, Ouyahia D, Farah A. African peppermint (Mentha piperita) from Morocco: Chemical composition and antimicrobial properties of essential oil. *J Adv Pharm Technol*

- Res. 2017;8(3):86-90. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_11_17.
35. Muntean D, Licker M, Alexa E, Popescu I, Jianu C, Buda V, et al. Evaluation of essential oil obtained from *Mentha piperita* L. against multidrug-resistant strains. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2905-2914. doi: 10.2147/IDR.S218141.
36. Hajrah N, Abdul WM, Sabir J, Al-Garni SMS, Sabir M, El-hamidy SMA, et al. Anti-bacterial activity of *Ricinus communis* L. against bacterial pathogens *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* as evaluated by Transmission electron microscopy. *Biotechnol Biotechnol Equipment* 2018;32(3):686-91. doi: 10.1080/13102818.2018.1451778.
37. Gamze G. Antimicrobial and toxicity profiles evaluation of the Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil combination with standard antimicrobial agents. *Ind Crops & Products* 2018;120:279-85.
38. Jeyaseelan EC, Jashothan PT. In vitro control of *Staphylococcus aureus* (NCTC 6571) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) by *Ricinus communis* L. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(9):717-21. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60216-0.
39. Feirouz B, Salima KG. Antibacterial Activity and Chemical Composition of *Ammi visnaga* L. Essential Oil Collected from Boumerdes (Algeria) During Three Periods of the Plant Growth. *J Essential Oil Bearing Plants.* 2014;17(6):1317-28. doi: 10.1080/0972060X.2014.912164.
40. Bouyahyaoui A, Bahri F, Romane A, Höferl M, Wanner J, Schmidt E, et al. Antimicrobial Activity and Chemical Analysis of the Essential Oil of Algerian *Juniperus phoenicea*. *Nat Prod Commun.* 2016;11(4):519-22.
41. Tahmouzi S, Chodsi M. Optimum extraction of polysaccharides from motherwort leaf and its antioxidant and antimicrobial activities. *Carbohydrate Polymers* 2014;112:396-403. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.06.024.
42. Al-Mamun MA, Akter Z, Uddin MJ, Ferdous KM, Hoque KM, Ferdousi Z, et al. Characterization and evaluation of antibacterial and antiproliferative activities of crude protein extracts isolated from the seed of *Ricinus communis* in Bangladesh. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:211. doi: 10.1186/s12906-016-1185-y.
43. Haindongo N, Anyogu A, Ekwelibelem O, Anumudu C, Onyeaka H, et al. Antibacterial and antibiofilm effects of garlic (*Allium sativum*), ginger (*Zingiber officinale*) and mint (*Mentha piperita*) on *Escherichia coli* biofilms. *Food Sci Applied Biotechnol.* 2021;4(2):166-76. doi: 10.30721/fsab2021.v4.i2.146.
44. Sandasi M. Peppermint (*Mentha piperita*) inhibits microbial biofilms in vitro. *South African J Botany.* 2011;77:80-5.
45. Daoudi A, Aarab L, Abdel-Sattar E. Screening of immunomodulatory activity of total and protein extracts of some Moroccan medicinal plants. *Toxicol Ind Health.* 2013;29(3):245-53. doi: 10.1177/0748233711430972.
46. Ez-zahir A, Lahna A, Marnissi F, Oudghiri M, Naya A. Immuno-Modulatory, Anti-Psoriatic Effects and Furanochromone (Khellin and Visnagin) Contents of *Ammi Visnaga* (L.) Hydroethanolic Extract. *Biomed Pharmacol J.* 2022;15(3):1623-35. doi: 10.13005/bpj/2500.
47. Anokhina GA. The role of dietary nutrition and phytotherapy in the prevention and treatment of CKD. *Kidneys Phytother Urol Nephrol.* 2013;2:36-41.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2024. – Дата першого рішення 25.03.2024. – Стаття подана до друку 22.04.2024