

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МИХАЙЛИШИН ГАЛИНА ІВАНІВНА

УДК: 618.5-002-002.7-07/-08

ДИСЕРТАЦІЯ
МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА ІМУННІ ОСОБЛИВОСТІ БАКТЕРІАЛЬНОГО
ВАГІНОЗУ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

091 «Біологія»

09 «Біологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

_____ Михайлишин Г. І.

Науковий керівник: **Климнюк Сергій Іванович**, доктор медичних наук,
професор.

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Михайлишин Г. І. Мікробіологічні та імунні особливості бактеріального вагінозу та шляхи їх корекції.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія» (09 «Біологія»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертація присвячена вивченню видового складу мікробіоти вагіни і показників клітинної та гуморальної ланок імунітету при проміжному типі мікробіоти вагіни (ПТМВ) та бактеріальному вагінозі (БВ) у жінок репродуктивного віку, а також впливу диференційованого лікування із застосуванням штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 на досліджувані показники.

У дослідженні брали участь 115 жінок, зокрема 30 жінок з нормоценозом, 20 жінок з ПТМВ і 65 жінок з БВ, у яких вивчали особливості клінічного перебігу захворювання, гінекологічного та соматичного анамнезу, стан мікробіоти вагіни, наявність екстрагенітальної патології, використання попереднього медикаментозного лікування.

Для досягнення поставленої мети і завдань дослідження використано загальноклінічні методи (стандартизований огляд); клініко-анамнестичні (оцінка клінічних проявів проміжного типу мікробіоти вагіни та бактеріального вагінозу); бактеріоскопічні, бактеріологічні (видовий склад мікробіоти вагіни); метод проточної цитофлуориметрії (Т-лімфоцити, Т-хелпери/Т-індуктори, Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини, цитотоксичні клітини, НК-клітини В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА), функціональна активність імунних

комплексів); імунотурбідиметричний метод (IgM, IgG, IgA, IgE та фракції C3 і C4 комплементу); імуноферментний аналіз.

Встановлено, що при ПТМВ та БВ до лікування спостерігали порушення мікробної колонізації піхви, порівняно зі здоровими жінками. Бактеріологічне дослідження показало, що у жінок з ПТМВ та БВ порівняно з контролем відмічали істотно менше мікробне обсіменіння *Lactobacillus* spp. – на 25,00 % та 82,40 % відповідно ($p < 0,001$), *Bifidobacterium* spp. – на 26,90 % та 86,30 % відповідно ($p < 0,001$).

Разом з тим, мікробна концентрація *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. у групі жінок з БВ виявилася істотно меншою, порівняно з жінками із ПТМВ (на 76,47 % та 81,28 % відповідно, $p < 0,001$).

Проте спостерігали суттєве збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Рівень обсіменіння піхви *G. vaginalis* у групі жінок з ПТМВ та БВ був більшим порівняно з контролем – у 5,44 та 11,1 рази відповідно ($p < 0,001$); статистично вірогідно більшим виявилася мікробне обсіменіння піхви штамами *Bacteroides* spp. (у 2,31 та 3,32 рази відповідно, $p < 0,05$) та *Veillonella* spp. (у 4,75 рази, $p < 0,01$ та 5,00 рази відповідно, $p < 0,001$). Водночас мікробне обсіменіння піхви *G. vaginalis* та *Bacteroides* spp. у групі жінок із БВ, навпаки, було статистично вірогідно вищим, ніж у групі жінок із ПТМВ (у 2,04 рази та 43,72 % відповідно, $p < 0,05$). Вищим також виявилася мікробне обсіменіння *Peptostreptococcus* spp. – у 4,15 рази ($p < 0,01$).

Специфічними особливостями жінок із БВ, порівняно з контрольною групою (КГ), було істотне зростання мікробного обсіменіння *Eubacterium* spp. (на 74,40 %, $p < 0,001$), *Fusobacterium* spp. (у 5,35 рази, $p < 0,001$), *C. albicans* (у 2,89 рази, $p < 0,05$), *Mobiluncus* spp. (у 5,30 рази, $p < 0,001$) та поява *Corynebacterium* spp.

Крім того, характерною рисою мікробного обсіменіння піхви у жінок з ПТМВ та БВ була поява популяцій мікроорганізмів, не характерних для

нормоценозу, таких як: *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus* spp., *E. coli* та *S. haemolyticus*.

Таким чином, такі патологічні стани вагіни, як ПТМВ і БВ, супроводжуються порушенням кількісного та якісного складу мікробіоти піхви, порівняно з групою здорових жінок.

Визначено, що до початку лікування, порівняно з контрольною групою, у жінок з ПТМВ вагіни у крові відмічали статистично вірогідно більший вміст у крові NK-клітин (CD3, CD56+) на 31,90 %, а у жінок з БВ – на 15,00 %. Також у жінок з БВ нижчий на 16,14 % рівень Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) та на 3,30 % вищий вміст Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-). Вміст Т-супресорів (CD4-, CD8+) у крові жінок з БВ виявився статистично вірогідно нижчим, ніж при ПТМВ (на 19,37 %, $p < 0,001$). Показник ЗЛА в обох досліджуваних групах був нижчим, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У жінок з ПТМВ та БВ до лікування виявлено майже ідентичну спонтанну фагоцитарну активність лейкоцитів (ФАЛ), порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Показник індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) у жінок з ПТМВ та БВ був меншим на 6,56 %, ніж у групі контролю ($p > 0,05$). Також не виявлено істотних відмінностей і між групами жінок з ПТМВ та БВ ($p > 0,05$). Водночас відмічено статистично вірогідно нижчу проліферативну активність лімфоцитів (ПАЛ) у жінок з ПТМВ, ніж у групі контролю (на 9,28 %, $p < 0,05$), проте показник істотно не відрізнявся порівняно з БВ ($p > 0,05$).

Аналіз імунного статусу жінок досліджуваних груп показав, що у вмісті циркулюючих імунних комплексів (ЦК) середніх і дрібних у сироватці крові жінок з ПТМВ та БВ до лікування не було статистично значущих відмінностей, порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Разом з тим, вміст великих циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові виявився статистично вірогідно більшим у жінок з БВ порівняно з контролем (на 41,4 %, $p < 0,001$), та більшим порівняно з жінками з ПТМВ (на 59,26 %, $p < 0,001$).

Характерним для жінок з ПТМВ вагіни до лікування було зменшення

вмісту в сироватці крові IgM (на 16,97 %, $p < 0,05$), а при БВ – статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові Ig A (на 19,15 %, $p < 0,05$) та С4 компоненту комплементу (на 13,63 %, $p < 0,05$).

Бактеріологічне дослідження мікробіому вагіни після лікування показало значне статистично вірогідне зростання показників *Lactobacillus* spp. у жінок з ПТМВ на 36,03 %, а при БВ – у 3,5 раза ($p < 0,001$), порівняно з даними показниками до лікування. Після лікування в жінок з ПТМВ спостерігали статистично достовірне збільшення рівня обсіменіння *Bifidobacterium* spp. на 26,60 %, при БВ – у 4,00 раза ($p < 0,001$), що свідчить про доцільність застосування пробіотика зі штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у диференційованому лікуванні жінок порушення видового складу мікробіоти вагіни.

Після лікування у жінок з ПТМВ та БВ, порівняно з показниками до лікування, спостерігали зменшення грамнегативних анаеробних мікроорганізмів: *Bacteroides* spp. – на 69,77 % і на 84,14 % відповідно ($p > 0,05$); *Fusobacterium* spp. – на 79,31 % та 85,05 % відповідно. У жінок з ПТМВ після лікування відбулось зменшення щільності колонізації *G. vaginalis* порівняно з цим показником до лікування на 79,66 %, а у жінок з БВ – на 84,00 % ($p < 0,001$). Рівень обсіменіння грамнегативними *E. coli* у жінок з ПТМВ після лікування знизився на 50,00 %, а при БВ – на 89,09 % ($p > 0,05$). Популяційний рівень *Eubacterium* spp. після застосування пробіотикотерапії зменшився на 84,00 % порівняно з показниками до лікування у групі жінок з ПТМВ, на 81,82 % – при БВ. Щільність колонізації грамнегативними анаеробними коками *Veillonella* spp. у жінок з ПТМВ зменшилась на 78,95 % відносно показника до лікування, а з БВ – на 83,00 % ($p < 0,01$), що свідчить про доцільність застосування пробіотика зі штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у диференційованому лікуванні жінок порушення видового складу мікробіоти вагіни.

Отже, застосування пробіотикотерапії у пацієнтів з ПТМВ та БВ сприяє відновленню мікробіому вагіни та зменшенню рівня обсіменіння анаеробних

мікроорганізмів, що свідчить про доцільність застосування запропонованих програм диференційованого лікування додатково до лікування згідно з протоколом у жінок з ПТМВ і БВ.

Аналіз показників клітинної ланки імунітету після лікування порівняно з цими показниками до лікування показав, що у жінок з БВ у крові вміст Т-супресорних / Т-цитотоксичних клітини (CD4-, CD8+) зріс на 8,65 %, а NK-клітин (CD3-, CD56+) – на 7,76 %. Також у групі жінок з БВ спостерігали статистично достовірне зменшення ЦІК (середні) на 2,17 %, а ЦІК (дрібні) – на 1,53 % після лікування порівняно з цими показниками до лікування. У жінок з БВ рівень IgA статистично достовірно збільшився на 8,09 % ($p < 0,05$) після лікування порівняно з цим показником до лікування. Показник фагоцитарної активності нейтрофілів у жінок з ПТМВ став вищим на 5,84 % після лікування порівняно з показником до лікування, що свідчить про доцільність застосування пробіотика зі штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у диференційованому лікуванні жінок порушення видового складу мікробіоти вагіни.

Таким чином, після застосування пробіотикотерапії у пацієнтів з ПТМВ та БВ відбувається нормалізація імунного статусу, що свідчить про доцільність застосування запропонованих програм диференційованого лікування додатково до лікування згідно з протоколом у жінок з ПТМВ і БВ.

Наукова новизна отриманих результатів. Наведено додаткові відомості щодо видового складу мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ, а також поглиблено досліджено патологічні зміни складу колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ.

Отримано нові дані про рівні субпопуляцій лімфоцитів, показників функціональної активності імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вміст інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІFN- α , ІFN- γ у жінок з нормоценозом, ПТМВ та БВ.

Вперше було за допомогою ROC-аналізу проведено оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання з урахуванням зниження концентрації Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+). Площа під ROC-кривою становила $0,689 \pm 0,060$ з інтервалом довіри 95 %: 0,573 - 0,806 ($p=0,002$). На можливий розвиток захворювання вказувало значення Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) нижче за порогове значення статистики Юдена J (27,800).

Вперше з використанням аналізу ROC визначено ймовірність розвитку БВ залежно від зменшення ІЛ-4 згідно статистичному показнику Юдена (5,200).. Площа під кривою ROC складала $0,872 \pm 0,078$ з довірчим інтервалом 95%: 0,718 - 1,000 ($p=0,001$).

Вперше проведено прогностичну оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання від ІЛ-10. Площа під кривою ROC складала $0,867 \pm 0,080$ з довірчим інтервалом 95%: 0,710 - 1,000 ($p=0,002$). Якщо ІЛ-10 був менший за порогове значення ІЛ-10 (16,100). Чутливість і специфічність методу становили відповідно 83,3% і 80,0 %.

Вперше запропоновано застосування пробіотика “Діалак[®]” із вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв для корекції видового складу мікробіоти вагіни та нормалізації імунного статусу жінок репродуктивного віку з ПТМВ.

Вперше для відновлення та зменшення частоти рецидивів БВ та нормалізації імунного статусу жінок запропоновано застосування пробіотика “Діалак[®]” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв після застосування антибіотикотерапії.

Практичне значення одержаних результатів. Для корекції видового складу мікробіоти вагіни з метою зменшення щільності колонізації умовно-патогенної мікрофлори жінкам репродуктивного віку з ПТМВ рекомендовано застосовувати пробіотик з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально один раз на добу на ніч та по 1 капсулі перорально один раз на добу зранку протягом 10 днів.

Жінкам з БВ рекомендовано після застосування антибіотика метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом семи днів (згідно з протоколом) прийом пробіотика з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 за запропонованою схемою для нормалізації показників мікробіоти.

Ключові слова: мікробіом, умовно-патогенна мікрофлора, порушення, дисбіоз, антибіотики, інтерферон- α , В-клітини, Т-клітини, інтерлейкіни, цитокіни, антитіла класу М, бактеріальний вагіноз, проміжний тип мікробіоти вагіни, пробіотики.

ABSTRACT

Mykhailyshyn H. I. Microbiological and immune features of bacterial vaginosis and ways of their correction. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 091 «Biology» («Biology»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation is devoted to study the species composition of vaginal microbiota and indicators of cellular and humoral immunity in women of reproductive age with bacterial vaginosis (BV) and intermediate type of vaginal microbiota (ITVM), as well as to investigate the influence of differentiated treatment using the strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 on the studied indicators.

A total of 115 women participated in the study, including 30 with normal microbiota, 20 with ITVM, and 65 with BV. The study included an examination of the clinical course of the disease, gynecological and somatic history, vaginal microbiota status, presence of extragenital pathology, and previous medication use.

To achieve the set goal and research tasks, general clinical methods (standardized examination), clinical-anamnestic methods (assessment of clinical

manifestations of ITVM and BV), bacterioscopic, bacteriological (species composition of vaginal microbiota), flow cytometry method (T-lymphocytes, T-helpers / T-inductors, T-suppressors / T-cytotoxic cells, cytotoxic cells, NK cells, B-lymphocytes, monocytes/macrophages, general leukocytic antigen, functional activity of immune complexes), immunoturbidimetric method (IgM, IgG, IgA, IgE), immunoturbidimetric method (fraction C3 and C4 of complement), enzyme-linked immunosorbent assay were used.

It was established that in women with an intermediate type of vaginal microbiota (ITVM) and bacterial vaginosis (BV), there is a disturbance of vaginal microbial colonization compared to healthy women. Bacteriological research showed that women with ITVM and BV had significantly less vaginal colonization by *Lactobacillus* spp. – by 25.00 % and 82.40 %, respectively ($p < 0.001$), and *Bifidobacterium* spp. – by 26.90 % and 86.30 %, respectively ($p < 0.001$).

At the same time, the microbial concentration of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in the BV group was significantly lower compared to women with ITVM (by 76.47 % and 81.28 %, respectively, $p < 0.001$).

However, there was a significant increase in conditionally pathogenic microorganisms: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. The vaginal colonization level of *G. vaginalis* in women with ITVM and BV was higher compared to the control group – by 5.44 and 11.1 times, respectively ($p < 0.001$). The microbial colonization of the vagina by strains of *Bacteroides* spp. (2.31 and 3.32 times, $p < 0.05$) and *Veillonella* spp. (4.75 times, $p < 0.01$ and 5.00 times, $p < 0.001$) was also statistically significantly higher.

Meanwhile, the microbial colonization of the vagina by *Gardnerella vaginalis* and *Bacteroides* spp. in women with BV, on the contrary, was statistically significantly higher than in women with ITVM (by 2.04 times and 43.72 %, respectively, $p < 0.05$). Microbial colonization by *Peptostreptococcus* spp. was also higher by 4.15 times ($p < 0.01$).

Distinctive features of women with BV compared to the control group included a significant increase in microbial colonization by *Eubacterium* spp. (by

74.40 %, $p < 0.001$), *Fusobacterium* spp. (5.35 times, $p < 0.001$), *C. albicans* (2.89 times, $p < 0.05$), *Mobiluncus* spp. (5.30 times, $p < 0.001$), and the appearance of *Corynebacterium* spp.

In addition, a characteristic feature of vaginal microbial colonization in women with ITVM and BV was the appearance of populations of microorganisms such as *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus* spp., *E. coli*, and *S. haemolyticus*, which are not characteristic of normal microbiota.

Thus, pathological conditions of the vagina, such as ITVM and BV, are accompanied by a disruption of the quantitative and qualitative composition of vaginal microbiota compared to a group of healthy women.

It was determined that before the start of treatment, compared to the control, women with ITVM had a statistically significantly higher content of NK cells (CD3, CD56+) in the blood by 31.90 %, and in women with BV – by 15.00 %. Women with BV also had a significantly lower level of T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+) by 16.14 % and a higher content of T-lymphocytes (CD3+, CD19-) by 3.30%. The content of the general leukocytic antigen in both studied groups of women was lower compared to the control ($p < 0.05$). The content of T-suppressors (CD4-, CD8+) in the blood of women with BV was statistically significantly lower than in ITVM (by 19.37 %, $p < 0.001$).

Before treatment, women with ITVM and BV showed practically identical spontaneous phagocytic activity of leukocytes compared to the control group ($p > 0.05$). The content of induced phagocytic activity of leukocytes in women with ITVM and BV was lower by 6.56 % compared to the control group ($p > 0.05$). There were no significant differences between the groups of women with ITVM and BV ($p > 0.05$). At the same time, there was a statistically significantly lower proliferative activity of lymphocytes in women with ITVM compared to the control group (by 9.28 %, $p < 0.05$), but it did not differ significantly from BV ($p > 0.05$).

Analysis of the immune status of the studied groups of women showed that the content of circulating medium and small immune complexes in the blood serum of women with ITVM and BV before treatment did not have statistically significant

differences compared to the control group ($p>0.05$). At the same time, the content of large circulating immune complexes in the blood serum was statistically significantly higher in the BV group compared to the control (by 41.4 %, $p<0.001$), and higher than in women with ITVM (by 59.26 %, $p<0.001$).

A characteristic feature of women with ITVM before treatment was reduction of IgM in the blood serum (by 16.97 %, $p<0.05$), and in BV – a statistically significant decrease in the content of Ig A (by 19.15 %, $p<0.05$) and the C4 component of complement (by 13.63 %, $p<0.05$).

Bacteriological examination of the vaginal microbiome after treatment compared to this indicator before treatment showed a statistically significant increase in *Lactobacillus* spp. in women with ITVM by 36.03 %, and with BV by 3.5 times ($p<0.001$). After treatment, a statistically significant increase in the level of insemination of *Bifidobacterium* spp. was observed with ITVM by 26.60 %, and with BV – by 4.00 times ($p<0.001$), which indicates the feasibility of using a probiotic with a strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 in the differentiated treatment of women with disorders of the species composition of the vaginal microbiota.

After the treatment of women with ITVM Among Gram-negative anaerobic microorganisms, a reduction of *Bacteroides* spp. had been by 69.77 %, with BV – by 84.14 %, ($p>0.05$), and *Fusobacterium* spp. – by 79.31 % and 85.05 %, respectively, compared to the indicators before treatment. In women with ITVM after treatment, *G. vaginalis* colonization density decreased by 79.66 % compared to this indicator before treatment, and in women with BV by 84.00% ($p<0.001$). The level of insemination with gram-negative rod-shaped *E. coli* in women with ITVM after treatment decreased by 50.00 %, and in women with BV – by 89.09 % ($p>0.05$). The population level of *Eubacterium* spp. after the use of probiotic therapy, it decreased by 84.00 % compared to the indicators before treatment in the group of women with ITVM, and in BV – by 81.82 %. The density of colonization by gram-negative anaerobic cocci *Veillonella* spp. in women with ITVM, it decreased by 78.95 % compared to the indicator before treatment, and in women with BV – by

83.00 % ($p < 0.01$), which indicates the feasibility of using a probiotic with a strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 in the differentiated treatment of women with disorders of the species composition of the vaginal microbiota.

Thus, after the use of probiotic therapy in patients with ITVM and BV, the restoration of the vaginal microbiome and a decrease in the level of insemination of anaerobic microorganisms are accompanied, which indicates the feasibility of using the proposed programs of differentiated treatment in addition to the treatment according to the protocol in women with ITVM and BV.

The analysis of indicators of the cellular link of immunity after treatment in comparison with these indicators before treatment showed that the content of T-suppressor / T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+) in the blood of women with BV increased by 8.65 %, and NK cells (CD3-, CD56+) – by 7.76 %. Also, in the group of women with BV, a statistically significant decrease in CIC (medium) by 2.17 % and CIC (small) by 1.53 % was observed after treatment compared to these indicators before treatment. In women with BV, the level of IgA increased statistically significantly by 8.09 % ($p < 0.05$) after treatment compared to this indicator before treatment. The indicator of phagocytic activity of neutrophils in women with ITVM became higher by 5.84 % after treatment compared to the indicator before treatment, which indicates the feasibility of using a probiotic with a strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 in the differentiated treatment of women with disorders of the species composition of the vaginal microbiota.

Thus, after the use of probiotic therapy in patients with ITVM and BV, the immune status is normalized, which indicates the feasibility of using the proposed programs of differentiated treatment in addition to treatment according to the protocol in women with ITVM and BV.

The scientific novelty of the obtained results. Additional information is provided on the species composition of vaginal microbiota in reproductive-aged women with normal microbiota, ITVM, and BV. Pathological changes in the concentration of conditionally pathogenic microorganisms in the vaginal microbiota

of reproductive-aged women with normal microbiota, ITVM, and BV are also investigated in depth.

New data on the levels of lymphocyte subpopulations, indicators of the functional activity of immune complexes, immunoglobulins, complement system indicators, content of interleukins IL-1, IL-4, IL-10, and IFN- α , IFN- γ in women with normal microbiota, ITVM, and BV are obtained.

For the first time, the dependence of the probable development of the disease on the decrease in the concentration of T-suppressors / T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+) was assessed using ROC analysis. The area under the ROC curve was 0.689 ± 0.060 with a 95% confidence interval: 0,573 - 0,806 ($p=0,002$). The threshold value of T-suppressors/T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+), which corresponds to the highest value of the Juden J statistic, is 27,800. If the content of T-suppressors / T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+) was lower than this value, it indicates the possible development of the disease. The sensitivity and specificity of the method were 70.6% and 70.0%, respectively.

For the first time, the probability of developing BD depending on IL-4 was determined using ROC analysis. The area under the ROC curve was 0.872 ± 0.078 with a confidence interval of 95%: 0,718 - 1,000 ($p=0,001$). The threshold value of the IL-4, which corresponds to the highest statistical value of the Juden index, is 5.200. If the IL-4 was less than this value, the disease was assumed. The sensitivity and specificity of the method were 88.9% and 80.0%, respectively.

For the first time, a prognostic assessment of the dependence of the probable development of the disease on IL-10 was performed. The area under the ROC curve was 0.867 ± 0.080 with a confidence interval of 95%: 0,710 - 1,000 ($p=0,002$). The threshold value of the IL-10, which corresponds to the highest Juden score, is 16.100. If the IL-10 was less than this value, the development of BV was assumed. The sensitivity and specificity of the method were 83.3% and 80.0%, respectively.

For the first time, correlation and regression analysis was performed in the study group with PTMV, and a direct correlation of significant strength between *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. ($R=0.501$) ($p<0.05$), a direct correlation

of moderate strength between *Eubacterium* spp. and *Bacteroides* spp. ($R=0.469$) ($p<0.05$), as well as a direct correlation of significant strength between *Fusobacterium* spp. and *Enterococcus* spp ($R=0.697$) ($p<0.05$), which indicates the interconnection of these indicators in PTMV.

For the first time, correlation and regression analysis was performed in the experimental group, which revealed a direct correlation of moderate strength between T-helper cells (CD4+, CD8-) and T cells (CD3+, CD19-) ($R=0.488$) ($p<0.05$), an inverse correlation of moderate strength - between T cells (CD3+, CD19-) and NK cells (CD3, CD56+) ($R=-0.445$) ($p<0.05$), inverse correlation of moderate strength - between B-lymphocytes (CD3-, CD19+) and NK cells (CD3-, CD56+) ($R=-0.313$) ($p<0.05$), a direct correlation of significant strength - between T-helper cells (CD4+, CD8-) and immunoregulatory index (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) ($R=0.692$) ($p<0.05$), the inverse correlation of significant strength - between T-suppressors/T-cytotoxic cells (CD4-, CD8+) and immunoregulatory index (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) ($R=-0.598$) ($p<0.05$).

For the first time, the use of the probiotic containing the strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 in the form of capsules and suppositories is proposed for correction of the species composition of vaginal microbiota and normalization of the immune status of reproductive-aged women with ITVM.

For the first time, the use of the probiotic with the strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280 in the form of capsules and suppositories is proposed for the restoration and reduction of the recurrence frequency of BV and normalization of the immune status of women after antibiotic therapy.

Practical significance of the obtained results. Women of reproductive age with ITVM are recommended to use the probiotic with the strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280, in the form of one intravaginal suppository per night and one oral capsule in the morning for 10 days, to correct the species composition of vaginal microbiota and reduce the density of colonization by conditionally pathogenic microflora.

Women with BV are recommended to use the antibiotic metronidazole 500

mg orally twice a day for seven days. After antibiotic therapy, to restore the species composition of microbiota and normalize its indicators, it is recommended to take the probiotic with the strain of live *Lactobacillus casei* IMB B-7280, in the form of one intravaginal suppository per night and one oral capsule in the morning for 10 days.

Keywords: microbiome, opportunistic pathogenic microflora, dysbiosis, antibiotics, interferon- α , B-cell, T-cell interleukins, bacterial vaginosis, intermediate type of vaginal microbiota, cytokines, disorders, probiotics, IgM.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:21-31. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258

2. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Маланчук ЛМ, Корда ІВ. Відновлення мікробіому вагіни при бактерійному вагінозі із застосуванням пробіотика Діалак. Інфекційні хвороби. 2020;4(102):18-23. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11460

3. Mykhailyshyn H, Klumnyuk S, Spivak M, Sverstiuk A, Lazarenko L. The Effect of Probiotic Therapy on the Vagina Microbiota and the Humoral Link of Immunity in Bacterial Vaginosis. Microbiological Journal. 2023;22;85(3):32-47. doi: 10.15407/microbiolj85.03.032 **SCOPUS**

4. Михайлишин ГІ. Аналіз Т-клітинної ланки імунітету в жінок з порушенням мікробіоти вагіни під впливом комплексного лікування. Медична та клінічна хімія. 2023;25(3):144-50. doi: 10.11603/mcch.2410-681x.2023.i3.14122

5. Михайлишин ГІ. Вплив бактерійного вагінозу на розвиток порушень клітинної ланки імунітету у жінок репродуктивного віку. Інфекційні хвороби. 2023;4(114):52-57. doi: 10.11603/1681-2727.2023.4.14163

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Лазаренко ЛМ, Михайлишин ГІ, Бабенко ЛП, Климнюк СІ, Полова ЖМ, Глущенко ОМ, Співак МЯ. Ефективність супозиторіїв з пробіотичним штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280 при дисбіозах піхви. В: Матеріали наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології; 5 листопада 2019 р. Вінниця: Нова Книга; 2019. с. 90-91.

7. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Лазаренко ЛМ, Співак МЯ. Вивчення мікробіоти вагіни при різних нозологічних формах захворювань та шляхи її відновлення. В: Матеріали наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології; 2019 листоп. 5; Київ. Вінниця: Нова Книга; 2019. с. 92-93

8. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Маланчук ЛМ. Вивчення мікробіоценозу піхви у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали науково-практичної конференції Довкілля і здоров'я; 2019 квіт. 25-25; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 125-127.

9. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Сучасний підхід до лікування бактеріального вагінозу із застосуванням пробіотика з вмістом штаму *L. casei* IMB B-7280. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна

інтеграція в концепції здоров'я людини», 2020 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 128.

10. Михайлишин Г, Маланчук Л. Особливості впливу пробіотика Діалак на бактеріальний вагіноз. В: Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 230.

11. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ. Дослідження мікробіому вагіни у жінок з проміжним типом бактеріального вагінозу. В: Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині; 2021 берез. 26; Харків. Харків; 2021. с. 80.

12. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ. Особливості мікробіому вагіни при бактеріальному вагінозі. В: Матеріали XII міжнародної науково-практичної інтернет-конференції Сучасний рух науки; 2021 квіт. 1-2; Дніпро. Дніпро; 2021. с. 178.

13. Михайлишин Г. Стан клітинного імунітету при бактеріальному вагінозі. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 295.

14. Mykhailyshyn H, Klymnyuk S, Spivak M, Lazarenko L. Peculiarities of vaginal microbioma and indicators of immune factors in bacterial vaginosis. In: Conference materials of the III young scientists conference Youth and modern problems of microbiology and virology; 2021 November 9-11; Kyiv. Kyiv; 2021. с. 24.

15. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Застосування пробіотика Діалак при бактеріальному вагінозі та його вплив на показники гуморального та клітинного імунітету. В: Матеріали XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Довкілля і здоров'я; 2022 квіт. 21-23; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 58.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Корекція мікробіому вагіни пероральною та капсульною формою пробіотика “Діалак” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у жінок з дисбіозом після застосування антибіотикотерапії. В: Климнюк СІ, ред. Моніторинг антибіотикорезистентних штамів при соматичній та інфекційній патології у осіб різного віку: монографія. Тернопіль: Осадца ЮВ.; 2023. с. 142-157.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні аспекти виникнення та механізми розвитку бактеріального вагінозу (огляд літератури)	29
1.1 Сучасні уявлення про особливості мікробіоти вагіни та характеристики видового мікробіологічного складу, функції та значення	29
1.2 Дисбіотичні порушення мікробіоти вагіни та критерії її оцінки. Поняття бактеріального вагінозу	33
1.3 Стан імунної системи у жінок з бактеріальним вагінозом	39
1.4 Сучасні принципи та методи лікування бактеріального вагінозу	42
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	45
2.1 Дизайн дослідження	45
2.2 Мікробіологічні методи дослідження	51
2.3 Методи дослідження імунного статусу	54
2.3.1 Дослідження субпопуляції лімфоцитів у крові проводили за допомогою проточної цитофлуориметрії	54
2.3.2 Вивчення показників функціональної активності імунних комплексів за допомогою проточної цитофлуориметрії	54
2.3.3 Визначення імуноглобулінів за допомогою імунотурбідиметричного методу	55
2.3.4 Визначення наступних компонентів системи комплементу за допомогою імунотурбідиметричного методу	55
2.3.5 Визначення вмісту інтерлейкінів IL-1,IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ	55
2.4 Статистичні методи дослідження	56

Розділ 3 Особливості видового складу мікробіоти жінок із проміжним типом мікробіоти вагіни та бактеріальним вагінозом до лікування	58
3.1 Патологічні зміни та видовий склад мікробіоти вагіни у досліджуваних жінок	58
3.2 Кореляційний аналіз між досліджуваними мікроорганізмами різних груп	74
Розділ 4 Особливості клітинної та гуморальної ланки імунітету у жінок з проміжним типом мікробіоти вагіни та бактеріальним вагінозом до лікування	82
4.1 Стан клітинного імунітету	82
4.2 Стан гуморального імунітету у досліджуваних групах	93
4.3 Кореляційний аналіз показників імунної системи	97
4.4 Аналіз вмісту цитокінів у досліджуваних групах	111
Розділ 5 Динаміка мікробного обсіменіння піхви та показників імунограми у жінок із проміжним типом мікробіоти вагіни та бактеріальним вагінозом при диференційованому лікуванні із застосуванням штаму живих <i>Lactobacillus casei</i> IMB B-7280	123
5.1 Вплив диференційованого лікування у досліджуваних групах на показники видового складу мікробіоти піхви, та оцінка його ефективності	123
5.2 Оцінка ефективності впливу запропонованих диференційованих програм лікування у досліджуваних групах жінок за показниками імунограми	136
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	167
Висновки	174
Список використаних джерел	178
Додатки	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВ	–	бактеріальний вагіноз;
ДЛ_БВ	–	до лікування бактеріальний вагіноз;
ДЛ_ПТ	–	до лікування проміжний тип;
ЗЛА	–	Загальний лейкоцитарний антиген;
КГ	–	контрольна група;
ПАЛ	–	проліферативна активність лімфоцитів;
ПЛ_БВ	–	після лікування бактеріальний вагіноз;
ПЛ_ПТ	–	після лікування проміжний тип;
ПТМВ	–	проміжний тип мікробіоти вагіни;
РБТЛ	–	реакція бласттрансформації лімфоцитів
ФАЛ	–	фагоцитарна активність лейкоцитів;
ФАН	–	фагоцитарна активність нейтрофілів;
ЦК	–	циркулюючі імунні комплекси;
CD	–	Cluster of differentiation.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вагінальна мікробіота – це частина мікробіому людини, яка була вперше описана Альбертом Дедерлейном у 1892 році з домінуванням лактобактерій. Вона характеризується поліморфною ендogenous мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої залежить від впливу ендogenous та екзогенних факторів, порушення якого призводить до виникнення інфекційно-запального процесу. При патологічних станах такі взаємини, можуть порушуватися, і це є принциповий фактор ризику для розвитку найбільш поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту: БВ, кандидозного, протозойного та неспецифічного вагінітів. Досить часто зустрічаються змішані інфекційні захворювання піхви [16, 42, 49, 118, 137].

БВ у жінок слід розглядати як мультисистемне захворювання. Воно супроводжується залученням до патологічного процесу всіх ланок нейроендокринної, центральної і вегетативної нервової системи, сечовидільної, імунної, обміну речовин. Це призводить до порушення специфічних функцій жіночого організму (менструальної, статевої, репродуктивної), виникнення синдрому тазових болів і генералізації процесу [16, 56, 115, 116].

Основна роль у розвитку БВ відводиться неспроможності клітинного імунітету, коли макроорганізм не забезпечує негайної відповіді при підвищенні різних умовно-патогенних мікроорганізмів, які є обов'язковою складовою здорового організму будь-якої людини. Саме за їх допомогою формується певний мікробіом, що обумовлює становлення імунітету і місцевих захисних сил організму та формується певне середовище [42].

Сьогодні медицина стикається з проблемою формування патологічних мікробіоценозів піхви, через лікування таких захворювань як уреaplазмоз, мікоплазмоз, гарднерельоз; нехтуванням необхідністю відновлення еубіозу піхви після протимікробної та антимікотичної терапії; прагненням досягнення

стерильності піхви в акушерстві та оперативній гінекології; використанням медикаментів без доказової бази; захопленням необґрунтованою глюкокортикоїдною терапією з подальшим розвитком імунодепресії у хворих. Діагностування інфекцій піхви за останні роки якісно змінилося. Новий етап досліджень супроводжується переоцінкою всього симптомокомплексу, який пов'язаний з цією патологією [42, 43, 154].

Означені питання стали підставою для проведення даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Особливості формування резистентності у представників умовно-патогенної флори в умовах здоров'я і патології» (номер держреєстрації 0122U000035)

Мета дослідження: вивчити видовий склад мікробіоти вагіни і показники клітинної та гуморальної ланки імунітету при ПТМВ та БВ у жінок репродуктивного віку, а також дослідити вплив диференційованого лікування із застосуванням штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 на досліджувані показники.

Завдання дослідження:

1. Вивчити видовий склад мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ.
2. Вивчити рівні субпопуляцій лімфоцитів, показники функціональної активності імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вміст інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ у жінок з нормоценозом, ПТМВ та БВ.
3. Провести аналіз впливу диференційованого лікування із застосуванням метронідазолу та пробіотика “Діалак[®]” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв на видовий склад мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з ПТМВ та БВ.

4. Дослідити вплив диференційованого лікування метронідазолом та пробіотиком “Діалак[®]” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв на рівні субпопуляцій лімфоцитів, показників функціональної активності імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вмісту інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ у жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ.

Об’єкт дослідження – нормоценоз, проміжний тип мікробіоти вагіни та бактеріальний вагіноз.

Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу ПТМВ та БВ, параметри видового складу мікробіоти вагіни рівні субпопуляцій лімфоцитів, показників функціональної активності імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вміст інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ , а також динаміка даних показників під впливом запропонованого диференційованого лікування.

Методи дослідження – загальноклінічні методи (стандартизований огляд); клініко-анамнестичні (оцінка клінічних проявів проміжного типу мікробіоти вагіни та бактеріального вагінозу); бактеріоскопічні, бактеріологічні (видовий склад мікробіоти вагіни), метод проточної цитофлуориметрії (Т-лімфоцити, Т-хелпери / Т-індуктори, Т-супресори / Т-цитотоксичні клітини, цитотоксичні клітини, НК-клітини В-лімфоцити, моноцити / макрофаги, ЗЛА, функціональна активність імунних комплексів); імунотурбідиметричний метод (IgM, IgG, IgA, IgE; фракції С3 і С4 комплементу); імуноферментний аналіз (IL1, IL4, IL10, фактор некрозу пухлин α (TNF α) та γ -інтерферон (γ -INF)); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Наведено додаткові відомості щодо видового складу мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ, а також поглиблено досліджено патологічні зміни складу колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ.

Отримано нові дані про рівні субпопуляцій лімфоцитів, показників функціональної активності імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вміст інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ у жінок з нормоценозом, ПТМВ та БВ.

Вперше було проведено оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання з урахуванням зниження концентрації Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) за допомогою ROC-аналізу. Площа під ROC-кривою становила $0,689 \pm 0,060$ з інтервалом довіри 95 %: 0,573 - 0,806 ($p=0,002$). Порогове значення Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), що відповідає найвищому значенню статистики Юдена J, становить 27,800. Якщо вміст Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) був нижчим за дане значення, це вказує на можливий розвиток захворювання. Чутливість та специфічність методу складала 70,6 % та 70,0 %, відповідно.

Вперше визначено ймовірність розвитку БВ залежно від IL-4 з використанням аналізу ROC. Площа під кривою ROC складала $0,872 \pm 0,078$ з довірчим інтервалом 95%: 0,718 - 1,000 ($p=0,001$). Порогове значення IL-4, яке відповідає найвищому статистичному показнику Юдена, становить 5,200. Якщо IL-4 був менший за це значення, передбачалася хвороба. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 88,9% і 80,0%.

Вперше проведено прогностичну оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання від IL-10. Площа під кривою ROC складала $0,867 \pm 0,080$ з довірчим інтервалом 95%: 0,710 - 1,000 ($p=0,002$). Порогове значення IL-10, яке відповідає найвищому показнику Юдена, становить 16,100. Якщо IL-10 був менший за це значення, передбачалася розвиток БВ. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 83,3% і 80,0 %.

Вперше проведено кореляційний та регресійний аналіз у досліджуваній групі з ПТМВ, та виявлено прямий кореляційний зв'язок значної сили між *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. ($R=0,501$) ($p<0,05$), прямий кореляційний зв'язок помірної сили між *Eubacterium* spp. і *Bacteroides* spp. ($R=0,469$) ($p<0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок значної сили між

Fusobacterium spp. і *Enterococcus* spp ($R=0,697$) ($p<0,05$), що свідчить про взаємовплив цих показників при ПТМВ.

Вперше проведено кореляційний та регресійний аналіз у дослідній групі, який виявив прямий кореляційний зв'язок помірної сили між Т-хелперами (CD4+,CD8-) та Т-клітинами (CD3+,CD19-) ($R=0,488$) ($p<0,05$), зворотній кореляційний зв'язок помірної сили – між Т-клітинами (CD3+, CD19-) і НК-клітинами (CD3-, CD56+) ($R=-0,445$) ($p<0,05$), зворотній кореляційний зв'язок помірної сили – між В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) і НК-клітинами (CD3-, CD56+) ($R=-0,313$) ($p<0,05$), прямий кореляційний зв'язок значної сили – між Т-хелперами (CD4+, CD8-) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+). ($R=0,692$) ($p<0,05$), зворотній кореляційний зв'язок значної сили – між Т-супресорами/Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8 +) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+). ($R=-0,598$) ($p<0,05$).

Вперше запропоновано застосування пробіотика “Діалак[®]” із вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв для корекції видового складу мікробіоти вагіни та нормалізації імунного статусу жінок репродуктивного віку з ПТМВ.

Вперше для відновлення та зменшення частоти рецидивів БВ та нормалізації імунного статусу жінок запропоновано застосування пробіотика “Діалак[®]” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв після застосування антибіотикотерапії.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано жінкам репродуктивного віку з ПТМВ для корекції видового складу мікробіоти вагіни з метою зменшення щільності колонізації умовно-патогенної мікрофлори застосовувати пробіотик з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально один раз на добу на ніч та 1 капсулі перорально один раз на добу зранку протягом 10 днів.

Рекомендовано жінкам з БВ застосовувати антибіотик метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом семи днів. Після антибіотикотерапії для відновлення видового складу мікробіоти та нормалізації її показників

рекомендовано прийом пробіотика з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально один раз на добу на ніч та 1 капсулі перорально один раз на добу зранку протягом 10 днів.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист № 75-2021: Климнюк СІ, Маланчук ЛМ, Михайлишин ГІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Бубнов РВ. Застосування пробіотика Діалак з вмістом штаму *Lactobacillus casei* IMB B-7280 при бактеріальних вагінозах. Київ; 2021. 3 с.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практику жіночої консультації № 1 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», жіночої консультації КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» м. Тернопіль, а також у навчальний процес на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології і на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувачки. Здобувачка особисто визначила напрямок наукової роботи, провела патентно-інформаційний пошук за проблематикою дослідження, сформувала структуру і дизайн дослідження; самостійно виконала мікробіологічне дослідження патологічного матеріалу, провела аналіз отриманих лабораторних результатів, провела статистичну обробку даних і підсумувала результати наукової роботи, сформулювала висновки і практичні рекомендації, виконала впровадження отриманих результатів у практику закладів охорони здоров'я і до навчального процесу.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції «Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології» (м. Вінниця, 5 листопада 2019 р.); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 25-25 квітня 2019 р.); XXIV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.); науково-практичній міжнародній дистанційній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (м. Харків, 26 березня 2021р.); на XII міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасний рух науки» (м.

Дніпро 1-2 квітня 2021 р.); XXV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2020 р.); the III young scientists conference «Youth and modern problems of microbiology and virology» (Київ, 9-11 листопада 2021 р.); на XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 21–23 квітня 2022 р.)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях України (одна – у виданні, що індексується у SCOPUS), 9 публікацій у матеріалах науково практичних конференцій, один розділ монографії.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 208 сторінках і містить анотацію, вступ, шість розділів, висновки, список використаних джерел, що налічує 194 наукові праці (80 – кирилицею, 114 – латиницею), додатки. Дисертація ілюстрована 111 рисунками і 57 таблицями. Список використаних джерел і додатки викладено на 30 сторінці.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ ТА МЕХАНІЗМИ
РОЗВИТКУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення про особливості мікробіоти вагіни та характеристики видового мікробіологічного складу, функції та значення

Перше повідомлення про дослідження мікробіоти вагіни було у 1886 році професором Д. О. Оттом. Згодом у 1887 році було запропоновано поняття самоочищення піхви, а в 1892 році вчений Додерлейн провів дослідження мікрофлори статевих органів. У 1928 році вперше були виділені анаеробні бактерії із піхвового вмісту [45, 62, 99, 193].

Нормальний мікробіом – це сукупність мікробіоти, яка займає свої екологічні ніші в організмі людини: на шкірі, слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, слизова і супроводжують людину протягом всього життя [4, 10, 71].

Мікробіота вагіни знаходиться між собою в різноманітних взаємовідносинах. Видовий склад мікробіоти вагіни залежить від статевого дозрівання, менопаузи та вагітності, вікової категорії, а, особливо від ступеня колонізації епітелію слизової оболонки піхви, та відображає вплив на нього чинників внутрішнього і зовнішнього середовища. Особливістю нормальної мікробіоти статевих шляхів жінок є різноманіття її видового складу, обумовленого облігатними та факультативними анаеробами і в значно меншій мірі, аеробними і мікроаерофільними мікроорганізмами [6, 8, 30, 32, 38, 92, 121, 123, 124, 127, 141, 193, 200].

За своїм популяційним складом мікробіота піхви поділиться на резидентну і транзиторну. Резидентна мікробіота локалізується на епітеліальних клітинах слизової оболонки одразу після народження дитини за рахунок материнської мікробіоти, та в препубертатному періоді, після

активації репродуктивної системи. Вона виконує захисну функцію, забезпечує відносну сталість мікробіоти органу та її відновлення після захворювань і медикаментозного лікування. Транзиторна мікробіота піхви утворюється з мікробів, які постійно надходять ззовні або з інших біотопів організму. У нормі рівень колонізації мікроорганізмів в піхві, як правило, не виходить за межі 10^8 - 10^9 КУО/мл піхвового вмісту. Вона представлена в основному грампозитивними мікроорганізмами [12, 70, 71, 115, 163].

Згідно із сьогоднішніми уявленнями розрізняють чотири типи мікробіоти вагіни: нормоценоз, носійство, дисбіоз (вагіноз), вагініт. Для оцінювання стану мікрофлори піхви Е. Ф. Кіра (2012) розробив класифікацію вагінальної мікробіоти, у якій представлена мікроскопічна характеристика 4 типів нозологічних форм мікробіоти вагіни: нормоценозу, проміжного типу, дисбіозу і вагініту [43, 133].

Нормоценоз характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофлори, спор і міцелію дріжджеподібних грибів, наявністю поодиноких лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин. Подібна картина відображає типовий стан нормального біотопу піхви.

Проміжному типу притаманна помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок. Виявляють поодинокі лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини. Він є пороговим типом, часто спостерігається у здорових жінок і рідко супроводжується скаргами та клінічними проявами.

Бактеріальний вагіноз (БВ) або дисбіоз піхви, супроводжується незначною кількістю або повною відсутністю лактобактерій, рясною поліморфною грамнегативною і грампозитивною паличкоподібною та коковою мікрофлорою, та наявністю «ключових клітин». Кількість лейкоцитів варіабельна, відзначається відсутність або незавершеність фагоцитозу.

Для вагініту характерна полімікробна картина мікробіологічного препарату з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин,

запальний тип мазка та відзначається виражений фагоцитоз [35, 37, 39, 43, 53, 71].

Мікробіота вагіни змінюється залежно від фази менструального циклу. На ферментацію глікогену впливає гормональний статус жінки у різні фази менструального циклу, внаслідок чого формується власна мікробіота піхви. Епітелій піхви виконує захисну функцію і забезпечує колонізаційну резистентність до впливу патогенних мікроорганізмів [14, 15, 16, 17, 21, 71, 121, 153, 193]. Естрогени сприяють проліферації піхвових епітеліоцитів та продукції глікогену, який накопичується у поверхневих епітеліальних клітинах, вивільняється, і під впливом *Lactobacillus spp.*, розкладається до молочної кислоти, що зумовлює створення кислого середовища вагінального вмісту (рН 3,8–4,5). Кількість анаеробних і аеробних мікроорганізмів вища у фолікулярну фазу, ніж лютеїнову і залежать від функції вагінального епітелію. Рівень лактофлори залишається постійним. Слід зазначити, що у формуванні кислого значення рН піхвового середовища беруть участь як представники індигенної мікрофлори (лактобактерії, біфідобактерії), так і піхвові епітеліоцити організму господаря [7, 8, 11, 43, 44, 58, 62, 70, 85, 127, 129, 150, 163].

Lactobacillus spp., як основні представники мікрофлори вагіни запобігають виникненню вагінальної інфекції. Вони пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів шляхом продукування молочної кислоти, бактеріоцинів які є низькомолекулярними білками та забезпечують руйнування мембрани патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, грибів [1, 11, 38, 193] Забезпечують продукцію вітамінів, лізоциму, активацію цитокінів, поверхнево-активні речовини, H_2O_2 та інші антимікробні компоненти [141, 200]. Захисна функція *Lactobacillus spp.* також здійснюється за рахунок утворення різноманітних біологічно активних речовин, до яких належать гліколіпіди, ліпопептиди, полісахаридно-білкові комплекси, фосфоліпіди, жирні кислоти та нейтральні ліпіди, що пригнічують ріст патогенів, перешкоджаючи адгезії умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів на епітеліальні клітини. Імуностимулюючий ефект

лактобактерій проявляється в активації макрофагів, накопиченні фагоцитів, синтезі цитокінів і підвищенні рівня імуноглобулінів [1, 7, 11, 66, 129].

Проте надмірну кількість лактобактерій пов'язують з цитолітичним вагінозом, тоді стан різних мікробів під час прогресування БВ впливає на його клінічну картину та патогенез захворювання [139].

З розвитком молекулярних технологій, розуміння популяційної різноманітності та складності вагінальної мікробіоти розширилося. Серед понад 200 видів *Lactobacillus* spp., які стоять за номенклатурою в піхві знайдено понад 20 видів іншої флори. На сьогодні виділяють п'ять основних варіантів мікробної колонізації лактобацил на слизовій оболонці піхви, характерних для жінок репродуктивного віку:

Варіант I характеризується домінуванням лактофлори з переважанням *Lactobacillus crispatus*;

при варіанті II спостерігається домінування лактофлори з переважанням *L. gasseri*;

при варіанті III домінує лактофлора, але з переважанням *L. iners*;

варіант IV є дисбіотичним типом з переважанням облигатних анаеробів (полімікробна асоціація облигатних і факультативних анаеробів *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp.);

варіант V характеризується домінуванням лактофлори з переважанням *L. jensenii* [43, 75, 119, 154, 167, 168].

Біфідобактерії є важливою популяцією мікробіоти, вони є інтенсивними кислотопродуцентами, мають різноманітний спектр природної антибіотикорезистентності, створюють низький рН піхви, та забезпечують синтез амінокислот і вітамінів, які активно використовує макроорганізм в конструктивному метаболізмі. Вони захищають слизову оболонку вагіни від токсинів, перешкоджають розпаду секреторного IgA, стимулюють утворення інтерферону, продукування бактеріоцинів, накопичення лізоциму та забезпечують участь у створенні та підтримці колонізаційної резистентності в

піхві. Мають інгібуючий ефект щодо *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *G. vaginalis* [7, 38].

У жінок репродуктивного віку, крім лакто- та біфідобактерій, зустрічаються анаеробні грамнегативні палички роду *Fusobacterium* spp. і грамнегативні коки роду *Veillonella* spp. Серед транзиторних мікроорганізмів вагіни частіше за інших виділяють коагулазонегативні стафілококи і, в першу чергу, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*. У меншій кількості зустрічаються популяції *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp. Порівняно рідко (менш, ніж у 10% обстежених) виявляють *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *E. coli* та інші коліформні бактерії. Загальна частота транзиторних мікроорганізмів в нормі не перевищує 3-5% від всього пулу мікробіоти вагіни. Кількість цих мікроорганізмів обернено пропорційна ступеню колонізації піхви лактобацилами. У здорових жінок репродуктивного віку в мікробіоті вагіни присутні понад 40 видів лактобацил, які формують 95-98% всіх популяцій, які колонізують піхву. Тому виділення домінуючого мікроорганізму неможливе, оскільки до вагінальної мікробіоти в середньому входять 5–6 асоціантів. [7, 27, 28, 31, 43, 70, 71, 100, 103, 108, 122, 198].

1.2 Дисбіотичні порушення мікробіоти вагіни та критерії її оцінки.
Поняття бактеріального вагінозу

При дослідженні мікрофлори піхви у 1955 р. Gardner і Dukes був виділений новий мікроорганізм *Gardnerella vaginalis*, а дисбіотичне захворювання отримало сучасну назву – бактеріальний вагіноз [62, 192].

БВ – полімікробне захворювання при відсутності запального процесу, пов'язане з дисбіозом біотопу піхви та високим рівнем *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., і різким зниженням вмісту або

відсутністю *Lactobacillus* spp., які є основними представниками мікробіоти піхви у жінок репродуктивного віку [78, 82, 99, 104, 116, 161, 166, 167]. БВ трактується як самостійне захворювання, що характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом, при відсутності у них патогенних збудників і ознак запалення слизової оболонки. У міжнародній класифікації хвороб це захворювання належить до розділу «Вагініти», та було виокремлене з групи так званих неспецифічних вагінітів на пропозицію наукової групи King Holmes, на 19 міжнародній конференції з проблеми «Vaginella», яка відбулася у Стокгольмі у 1984 р. Згідно з рекомендаціями ВООЗ за (2005 р.), БВ належить до ендогенних інфекцій репродуктивного тракту жінок. МКБ-10 не виділяє БВ у самостійне захворювання, тому статистично його відносять до незапальних захворювань піхви [27, 34, 50, 81, 94, 127, 156, 157, 164].

Відсутність виразної запальної реакції при БВ припускає використання терміну "вагіноз", а не "вагініт", або "дисбіоз піхви". Часто БВ має безсимптомний перебіг (24–25 %). У свою чергу, бактеріальна умовно патогенна флора завдяки високій ферментативній і літичній активності створює умови для проникнення грибів у тканини [44, 57, 161, 171].

Зміни вагінальної мікробіоти при дисбіозі розвиваються від нормоценозу через проміжний тип до вираженого дисбіозу, крайній ступінь якого проявляється власним симптомокомплексом, і має чітку мікробіологічну характеристику. Порушення мікробіоти може бути різним і може стосуватися як виду асоціантів, так і кількісного складу, які викликають якісні й кількісні зміни популяцій мікробіоти, знижуючи протиінфекційні захисні бар'єри, та сприяючи розмноженню опортуністичних мікроорганізмів [23, 26, 30, 68, 110, 120, 171, 187].

У 2005 році були визначені та запропоновані поняття компенсованого та декомпенсованого дисбіозу піхви. Компенсований дисбіоз – це стан, який характеризується відсутністю скарг, патологічних змін, відсутністю або зниженням кількості лактобацил при бактеріоскопії піхвового вмісту, наявністю невеликої кількості опортуністичних мікроорганізмів. Частота цього інфекційного незапального синдрому коливається в межах 12–80 % і

часто завершується кандидозом [52, 77, 82, 83]. За умови декомпенсованого дисбіозу у жінок з'являється дискомфорт та посилення виділень із піхви, у 35 % жінок діагностують запальні захворювання статевих органів. У 10–30 % вагітних жінок при бактеріоскопії виявляють перехідний тип біоценозу, при якому збільшується кількість анаеробної флори [52, 70].

У дослідженні Паттерсона, Alves та інших було виявлено, що під час витіснення *Lactobacillus spp.*, *G. vaginalis* має велику схильність до утворення біоплівки [109, 153], в асоціації з *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, з бактеріями виду *Mycoplasma hominis*, рідше – *Ureaplasma urealyticum*. При тестуванні на клітинах HeLa ці види мали значно нижчу здатність до адгезії та індукції утворення біоплівки, ніж *G. vaginalis* [90, 91, 154, 155, 163, 194, 198]. Це дозволяє бактеріям, вбудованим у біоплівку БВ, виживати в суворих умовах. Клітини біоплівки утвореної *G. vaginalis* суттєво змінюють свої профілі експресії генів, що може сприяти формуванню колективної антимікробної резистентності, персистенції біоплівки БВ, сприяти прогресуванню рецидивів БВ та виявляти високу стійкість до 5-нітроїмідазолів [56, 57, 81, 105, 130, 139, 156, 165].

Одним із клінічних проявів БВ є неприємний запах виділень типу „гнилої риби” або позитивний аміно-тест, що обумовлено присутністю метиламін, диметиламін, триметиламін, кадаверин, путресцин. Анаеробні мікроорганізми стимулюють продукцію сірководню, метил меркаптану (при розпаді сірковмісних амінокислот – цистеїну, цистину, метіоніну). У результаті розпаду ароматичних амінокислот синтезуються такі сполуки, як фенілетиламін, тирамін, триптамін, крезол, фенол, скатол, індол, які цитотоксично впливають на епітеліальні клітини. Згідно з останніми дослідженнями, нітрозаміни, які є продуктами метаболізму облигатних анаеробних мікроорганізмів є коферментами канцерогенезу і є однією з причин розвитку раку шийки [45].

Підвищений інтерес науковців та практиків до БВ зумовлений фактом його значного поширення у поєднанні з урогенітальним кандидозом, який без

сумніву, є вагомим чинником розвитку інфекцій жіночої статеві системи, а у разі вагітності, акушерських та перинатальних ускладнень збільшує частку загрози переривання вагітності, невиношування, передчасного розриву плодових оболонок, плацентарною дисфункцією, інфікуванням плода. БВ є клінічним синдромом, що може виникнути при кандидозі і трихомоніазі. За цих умов мікроорганізми стають агресивними і викликають запальний процес, який має тяжкий і тривалий перебіг [13, 33, 36, 54, 57, 61, 62, 68, 83, 120, 122, 131].

Відмічено, що у жінок з БВ в два рази підвищений ризик зараження ВІЛ [166], в 1,5–2 рази вищий ризик хламідійної інфекції і гонореї, в 9 разів – трихомоніазу і в 2 рази – інфікування вірусом папіломи людини 2-го типу порівняно з жінками без БВ. ВІЛ-позитивні жінки з БВ мають втричі вищий ризик передачі цього вірусу [117, 131, 172, 196]. Внаслідок тривалих дисбіотичних порушень піхви дуже часто розвивається цервіцит, ендометрит, міометрит, сальпінгіт, оофорит, інфекції сечовивідних шляхів. Умовно патогенна мікрофлора піхви є етіологічним фактором післяопераційних тазових інфільтратів, дисплазії та раку шийки матки за рахунок збільшення неспоруючих анаеробних мікроорганізмів [8, 25, 54, 83, 92, 156, 184, 185].

Опортуністичні мікроорганізми проникаючи в навколоплідні води розмножуються в них, призводячи до розвитку хоріоамніоніту, спричинюючи внутрішньоутробне зараження плода та розвиток післяпологових гнійно септичних ускладнень у новонародженого та матері. Крім того, багато метаболітів дисбіозної флори, зокрема фосфоліпаза А₂, синтезована бактероїдами й пептострептококами, зумовлюють розвиток пологової діяльності при будь якому терміні вагітності, спричиняючи передчасний розрив плодового міхура та передчасні пологи [8, 24, 29, 59, 60, 131, 132, 160, 166, 168, 191].

БВ не передається статевим шляхом. Такої передачі не відбувається через те, що мікроорганізми, які приймають участь в розвитку БВ, належать до умовно патогенних. Також необхідно взяти до уваги неспецифічні

механізми захисту слизових оболонок, які елімінують невідповідні для даної ділянки мікроорганізми та секреторні імуноглобуліни. [36, 91]. Проте, згідно з останніми даними, є підтвердження передачі БВ статевим шляхом. *G.vaginalis* виділяли з уретри та шкіри статевих органів чоловіків-партнерів жінок з БВ. Високий рівень вагінальної бактеріальної конкордантності у жінок, які мають секс з жінками, додатково підтверджує припущення про те, що БВ може передаватися статевим шляхом [95].

При БВ загальне число бактерій в біоматеріалі порівняно з нормоценозом різко збільшується, кількість КУО/мл досягає, від 10^9 - 10^{12} в мл. Починається елімінація нормальної мікробіоти піхви (зникають або зменшується ступінь колонізації лактобактеріями 10^4 КУО/ мл і нижче). Співвідношення анаеробів і аеробів досягає 100: 1 або 1000: 1. Кількість *Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp, *Mobiluncus* spp. зростає в 10000 разів, а *G. vaginalis* – в 1000 разів [38, 84, 88, 120, 164, 177, 195].

У розвитку дисбіозу вагіни можна виділити декілька фаз, які змінюють одна одну). Перша – латентна характеризується зменшенням кількості лактобактерій і невеликим збільшення представників анаеробної флори. Ця фаза не викликає дисфункції вагіни, і виникає як реакція здорового організму на вплив несприятливих факторів.

Друга фаза – пускова фаза характеризується вираженим дефіцитом *Lactobacillus* spp, дисбалансом кількісного та якісного співвідношення мікроорганізмів вагіни, з незначними клінічними проявами. Функціональні розлади нечіткі, частіше транзиторні. Відмічається підвищення рН піхви на тлі зниження кількості *Lactobacillus* spp. (на 2-3 порядки) і розмноження анаеробних представників, або грибів роду *Candida* та ін..

Третя фаза – фаза агресії, яка характеризується збільшенням кількості опортуністичних мікроорганізмів та виділенням їх факторів агресії (гемолізину, капсули, адгезивність та ін.), продуктів метаболізму, що призводить до виникнення запальних процесів слизової оболонки вагіни. Клінічно такий стан супроводжується дискомфортом: свербіжем, збільшенням

виділень. Мікробіологічно ця фаза визначається збільшенням грампозитивних і грамнегативних поліморфних бактерій, зменшенням популяції *Lactobacillus spp.* (10^2 - 10^3 КУО г/мл), збільшення на 3-4 порядку умовно-патогенних бактерій і грибів.

Четверта фаза – дисбіотична. Мікроскопічно вона характеризується відсутністю *Lactobacillus spp.*, появою великої кількості грамваріабельної поліморфної мікрофлори. Можуть переважати монопопуляції *G. vaginalis*, *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, грибів роду *Candida* та ін. Ці мікроорганізми починають домінувати в мікробіоценозі перевищуючи 10^6 - 10^8 КУО г/мл. [38, 123]. Експертна рада європейського керівництва з тактики ведення вагінальних виділень (2018), розробленого Міжнародним союзом з боротьби проти ІПСШ, International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) ВОЗ, рекомендує як найкращий сучасний тест для діагностики БВ мікроскопію з використанням критеріїв Хей-Айсон. Відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою БВ, а також вагітні групи високого ризику за відсутності скарг і явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерсько-гінекологічної патології [172, 179, 180].

Діагностика та підтвердження діагнозу БВ в сучасній клінічній практиці потерпіла значну кількість змін і базується на виявленні відповідних критеріїв (критерії Amsel, 1983). Критерії Amsel доречні в ситуації, коли є можливість проведення мікроскопічного дослідження. Для постановки діагнозу необхідна наявність мінімум трьох з нижчезазначених ознак [94]:

виділення: однорідні, сірувато-білі, що покривають стінки піхви тонкою плівкою;

pH піхви > 4,5;

позитивний амінний тест з 10%-го розчину гідроксиду калію (КОН) до зразка вагінальних виділень;

наявність ключових клітин в мазку (в даний час розцінюється як єдиний і достовірний критерій БВ [16, 27, 30, 38, 57, 93, 131, 139, 178, 183, 195].

Аналізуючи мікроскопію мазка, використовують шкалу Nugent – систему бальної оцінки, основану на підрахунку бактерій у мазку, пофарбовану за Грамом. При сумі 7-10 балів діагностують «бактеріальний вагіноз», 4-6 – проміжний стан флори, а ≤ 3 балів – норму [38, 195]. Методи секвенування гена 16S рРНК для діагностики та ідентифікації біомаркерів вагінального мікробіому підтвердило і точність шкали Nugent у діагностиці БВ [91, 120, 162, 174, 178].

Отже, діагноз ґрунтується на клінічних критеріях Амсея та/або фарбуванні за Грамом за шкалою Nugent. Ці методи широко застосовують в усьому світі протягом трьох десятиліть, а шкала Nugent вважається «золотим стандартом» інструментів діагностики БВ [93].

1.3 Стан імунної системи у жінок з бактеріальним вагінозом

Нормальна мікробіота забезпечує постійне антигенне подразнення імунної системи, і викликає утворення нормальних антитіл в низьких титрах. На сьогодні можна вважати, що місцевий імунітет вносить найбільш суттєвий внесок у збереження нормального стану мікробіоти піхви. У формуванні імунного захисту беруть участь також і такі гуморальні фактори як лактоферин та лізоцим, які підвищують фізіологічні функції імуноглобулінів [38, 69, 120, 196].

Зміни видового складу мікробіоти піхви у 20-80 % пацієток призводять до порушень місцевого імунітету, а також гуморальної та клітинної ланок імунітету. До цих змін відносять: цілість слизової оболонки піхви, конкурентну взаємодію патогенних мікроорганізмів з нормальною мікробіотою, слабко кисле рН вагінального вмісту, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити та інше [38, 60, 71, 153]. Згідно з однією з гіпотез, важливим фактором виникнення БВ є неспроможність місцевого імунітету, коли в

слизовій не виробляються антитіла класу sIgA, специфічні до гемолітичного токсину *G. vaginalis* [18, 19, 22, 72, 109, 140, 193, 198]. Слизова оболонка вагіни має здатність до самоочищення, блокує дію неспецифічної мікробіоти як ініціюючого кофактору в етіології БВ, таким чином попереджуючи альтерацію, зміну концентрації глікогену та герметизації покривного епітелію, а також розвитку вторинного місцевого імунодефіциту клітинних та гуморальних імунних реакцій [69, 197].

Однак, ряд мікроорганізмів та їх фактори агресії, які отримали можливість активно розмножуватися при БВ виявляють негативну дію на функції імунної системи піхви [38].

Одним із основних факторів розвитку БВ є пошкодження муцинового шару сіалідазою, яка продукується *Prevotella* spp. і пролідази які ферментують *Mobiluncus* spp. і *G. vaginalis*. Руйнування муцину підвищує адгезивність бактерій та призводить до відкріплення раніше адгезійних на епітеліоцитах бактерій [86, 129]. sIgA перешкоджають мікроорганізмам проникати в глибокі шари тканин, блокують адгезію мікроорганізмів до епітеліальних клітин бар'єру, нейтралізують їх біологічну активність, активують систему комплементу та поглинання мікроорганізмів фагоцитами. Особливе значення надається дефензінам – мультифункціональним катіонним пептидам, які руйнують бактерії. Однак, ряд мікроорганізмів, які отримали можливість активно розмножуватися при БВ, проявляють негативну дію на функціонування імунної системи піхви [38, 121, 197].

Епітеліальний бар'єр, який регулюється цитокінами, утворює цитокінову сітку в статевих шляхах жінки, а модуляція цитокінової осі залежить від різноманітних інфектів; генетичного поліморфізму цитокінових генів, стресу, харчування, екологічних факторів, які роблять свій внесок у кількісні відмінності у величині та профілі цитокінової відповіді [69, 87, 88, 182]. При відсутності системної і місцевої запальної реакції у жінок з БВ, виявляють підвищення рівня прозапальних цитокінів IL1 α і IL1 β , L-8, IL-12, IL-18, TNF α та IFN γ , а також більшу частоту активованих CD4 + Т-клітин і

Th17 клітин. Збільшення у 10-20 разів рівня IL1 β відбувається зі збільшенням кількості *G. vaginalis* [20, 63, 85, 87, 118, 122, 135, 151, 183, 188]. Тривала присутність нейтрофілів у піхві може призвести до пошкодження тканин і запалення, як це спостерігається при деяких ППСШ [87].

При проміжному типі нормоценозу ще немає вираженої дії на весь організм, тому суттєвих змін одиниць рівнів сироваткових імуноглобулінів не відбувається. Такі зміни в концентрації імуноглобулінів в сироватці крові, часто не виходять за межі фізіологічної норми і відстають за часом від періоду захворювання і виявляють при будь - якому запальному процесі Найбільші зміни патологічного осередку виникають саме в місці своєї локалізації [87].

При БВ, порівняно з нормоценозом, відмічено зростання концентрації у цервікальному секреті IgG та IgA, а також появи IgM при одночасній депресії синтезу секреторного sIgA, що вказує на порушення механізмів синтезу епітеліальними клітинами секреторного компоненту [3, 43, 69, 125, 172].

Важливе значення в розвитку ряду патологічних процесів, в тому числі запалення, мають рецептори вродженої імунної системи: Toll - подібні рецептори. Вони забезпечують інтегруючу й регулюючу роль в активації і реалізації вродженої імунної відповіді на мікробні патогени, розпізнаючи консервативні молекулярні зразки різних патогенів, включаючи віруси, бактерії, гриби, збільшують місцевий синтез цитокінів, простагландинів, хемокінів і протимікробних пептидів, що запускає механізм реалізації запальної відповіді [125, 136, 186]

Пробіотики впливають на імунну систему через Toll -подібні рецептори (TLR), при взаємодії з якими вони посилюють імунну відповідь, індукують режим толерантності, здійснюється регуляція кластерів диференціації (CD80, CD83, CD86) [38, 96, 107, 136, 188, 197, 201].

У жінок з гормональною віковою дисфункцією адаптивні зміни при БВ перебігають в умовах їх «імунної невидимості», та проявляються зменшенням абсолютної кількості лейкоцитів, відносної кількості моноцитів і лімфоцитів,

може формуватися вторинний імунодефіцитний стан, з активацією аутоімунних процесів [63, 64].

1.4 Сучасні принципи та методи лікування бактеріального вагінозу

Серед жінок репродуктивного віку бактеріальний вагіноз діагностують із частотою від 4 до 87 %, і, незважаючи на терапевтичні заходи, рецидиви його діагностують у 80 % протягом 9–12 місяців після завершення терапії. У 24-50 % випадків БВ має безсимптомний перебіг, у 86,6 % жінок – зі скаргами на патологічні виділення. Вважають, що зараз майже у кожній жінки хоча б один раз діагностували клінічні прояви БВ, причому переважно в осіб репродуктивного віку, що обґрунтовує соціальну та медичну значимість даної проблеми [2, 3, 46, 47, 67, 111, 113, 172, 177]

Хоча БВ може самостійно зникати приблизно у третини жінок, для лікування класично застосовують двоетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками [74, 98, 133, 171, 198].

Експертна рада європейського керівництва з тактики ведення вагінальних виділень, розробленого IUSTI ВОЗ (2021), Аномальні вульвовагінальні виділення (2023) рекомендує 5–7-денний курс місцевого або перорального метронідазолу або 7-денний курс інтравагінального кліндаміцину, як першу лінію терапії неускладненого БВ в жінок у залежності від особистого вибору й обставин. Ефективність лікування при одноразовому прийомі препарату нижча, ніж за тривалого лікування. Пероральне застосування метронідазолу впродовж 7 днів має значно вищу ефективність, ніж його одноразовий прийом (88 % проти 54 % наприкінці лікування і 82 % проти 62 % через 3–4 тижні після завершення терапії). Рада рекомендує використання метронідазолу інтравагінального як найкращий сучасний метод лікування персистуючого і рецидивного БВ у жінок. Проте частота рецидивів протягом шести місяців після лікування становить 76 %, ймовірно, через

стійкість до антибіотиків патогенних бактерій та утворення їх біоплівки [1, 5, 38, 46, 47, 48, 64, 74, 95, 98, 113, 114, 120, 128, 141, 153, 164, 172, 189, 195].

Згідно з визначенням ВООЗ, пробіотики – це апатогенні бактерії, які мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори. Основні ефекти пробіотичних препаратів можна розділити на імунологічні та неімунологічні. До імунологічних механізмів позитивного впливу належать наступні: активізація локальних макрофагів для збільшення презентації антигенів В-лімфоцитам; збільшення синтезу секреторного імуноглобуліну А місцево і системно; модулювання вмісту цитокинових профілів. Серед неімунологічних ефектів виділяють зміну локального рН для створення несприятливого середовища для розвитку патогенів; продукцію бактеріоцинів для пригнічення патогенної мікрофлори; усунення супероксидних радикалів; стимуляцію продукції епітеліального муцину; покращення функціонування інтестинального бар'єра; конкуренцію за адгезію з патогенами; модифікацію патогенних бактеріальних ендотоксинів [1, 5, 45, 70, 169, 173].

У серії рандомізованих, клінічних досліджень Асоціації наукових медичних спільнот Німеччини доведено використання вагінальних супозиторіїв та пероральних препаратів *Lactobacillus* spp. на другому етапі лікування БВ, що забезпечує відновлення мікробіоти вагіни та знижують частоту рецидивів БВ приблизно на 50 % [1, 66, 73]. Обґрунтування перорального вживання *Lactobacillus* spp. послужило непрямим доказом нинішнього розуміння того, що бактерії товстої кишки можуть переміщатися у піхву. Жінки з БВ мають меншу ймовірність колонізації прямої кишки та піхви *Lactobacillus crispatus*, різновидом *Lactobacillus* spp, який часто відсутній у вагінальній мікробіоті жінок з БВ. Використання методів гібридизації ДНК показало однакові генетичні типи лактобактерій у прямій кишці та піхві [9, 40, 80, 95, 111, 170, 198].

Лікування захворювань репродуктивної системи жінок, препаратами, які містять *Lactobacillus* spp, суттєво відображається на показниках

неспецифічного протиінфекційного захисту: стимулюються проліферація В-лімфоцитів, реакції Т-клітинного імунітету, збільшується активність природних кілерів, продукція сироваткових імуноглобулінів та інтерферонів. Хоча немає єдиної думки щодо застосування пробіотичних препаратів для профілактики БВ [6, 7, 9, 40, 66, 201].

Отже, проаналізовано та узагальнено сучасні літературні дані щодо кількісного та якісного видового складу мікробіоти вагіни в нормі та при патології. При БВ спостерігається зниження або повна відсутність лактобактерій на фоні появи або збільшення кількості умовно-патогенної та патогенної анаеробної флори.

Традиційними препаратами вибору для лікування БВ є метронідазол та кліндаміцин, проте після застосування даних препаратів можливі рецидиви БВ, що потребує пошуку додаткових препаратів для корекції мікробіоти вагіни та зниження частоти рецидивів після лікування.

Згідно з результатами сучасних досліджень, ефективними препаратами для відновлення мікробіоти вагіни при БВ є пробіотики, зокрема ті, що містять штами *Lactobacillus* spp.

Отже, БВ може виступати як кофактор розвитку підвищеного ризику розвитку коморбідних гінекологічних патологій та сприяти прогресуванню чи виникненню онкопроліферативних змін шийки матки та ВІЛ інфекції у жінок репродуктивного віку, що потребує подальших досліджень для покращення ефективності лікувальних комплексів, які застосовують для терапії БВ.

Оптимальним для лікування та профілактики дисбіотичних порушень піхви є використання лактобактерій місцевого застосування, що дозволяє забезпечити рівномірний розподіл, вивільнення та всмоктування речовин, тривалий контакт із слизовою піхви та є зручним для пацієнта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості формування резистентності у представників умовно-патогенної флори в умовах здоров'я і патології» (номер держреєстрації 0122U000035).

Тема і план дисертації були затверджені Вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університету ім. І. Я. Горбачевського» (протокол № 18 від 4 грудня 2018 року).

Клініко-лабораторні та наукові дослідження проводились протягом 2019–2022 рр. у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» (філія жіночої консультації), КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР в консультативній жіночій консультації та медичній лабораторії «Сінево».

Обстеження та проведення превентивної терапії у жінок проводили відповідно до міжнародних етичних вимог ВООЗ (правила GCP-Good Clinical Practice), із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи та згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, Сеул, 2008) та відповідного наказу МОЗ України № 2264 від 15.12.2022 р. про затвердження Стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення».

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, що засвідчено висновком комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01 листопада 2023 року).

Дослідження проведено відповідно до мети і завдань дисертаційної роботи та передбачало декілька етапів.

Наукове дослідження передбачало такі напрямки:

- вивчення гінекологічного статусу жінок контрольної й основних груп за допомогою збору скарг, анамнезу та клінічного обстеження;
- бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження виділень з піхви та цервікального каналу жінок контрольної й основних груп дослідження;
- застосування диференційованого лікування для відновлення та нормалізації видового складу мікробіоти вагіни;
- визначення особливостей клітинної ланки імунітету до та після лікування;
- вивчення функціональної активності показників гуморальної ланки імунітету до та після лікування;
- аналіз результатів лікування;
- статистична обробка результатів досліджень на персональному комп'ютері в електронних таблицях Microsoft Excel для Windows 2010 з використанням прикладних програм.

На першому етапі дослідження проведено обстеження 115 жінок щодо особливостей клінічного перебігу захворювання, гінекологічного та соматичного анамнезу, стану мікробіоти вагіни, наявності екстрагенітальної патології, використання попереднього медикаментозного лікування.

Критеріями включення у дослідження були:

- вік жінок від 18 до 45 років;
- підтвердження діагнозу «нормоценоз вагіни», «проміжний тип мікробіоти» та «бактеріальний вагіноз».

- інформаційна згода на проведення дослідження;

Критеріями виключення були:

- гострі чи хронічні запальні захворювання органів малого тазу;
- інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСП) – ВІЛ, сифіліс, гонорея, хламідіоз, трихомоноз, генітальний герпес;
- використання будь-яких антибіотиків протягом місяця, що передувало обстеженню;
- використання вагінальних спринцювань або місцевих засобів протягом останніх двох тижнів;
- наявність хронічних захворювань: цукровий діабет, аутоімунні захворювання, онкогенні захворювання, алкогольна та наркотична залежність, усі хронічні захворювання у стадії декомпенсації;
- наявність вагітності та лактації;
- відмова від участі у дослідженні.

Після мікробіологічного дослідження протягом 2019-2022 рр з вивченням видового популяційного складу мікробіоти вагіни та її колонізаційного рівня, було сформовано відповідні групи обстежень: група контролю з нормоценозом вагіни (n= 30), друга група з проміжним типом мікробіоти (n= 20), третя група з бактеріальним вагінозом (n= 65).

Клініко-лабораторне обстеження включало соматичний та репродуктивний анамнез, менструальна, статеві і репродуктивні функції, наявність перенесених гінекологічних захворювань й оперативних втручань, хронічні захворювання, алкогольна та наркотична залежність. Гінекологічний статус жінок визначався на підставі огляду зовнішніх статевих органів, з оглядом вагіни, шийки матки та цервікального каналу. Обстеження жінок передбачало дослідження вагінальних виділень до та через три дні після завершення диференційованого лікування, а також показників імунограми до та через місяць після початку лікування.

Бактеріальний вагіноз діагностували за наявності мінімум трьох критеріїв Amsel R. et al. (1983), які підтверджені працями таких вчених, як

Anukam K. et al. (2006), Baloglu E. et al. (2003), Bradshaw C. S. et al. (2006), Ефимов Б. А., Тютюнник В. Л. (2008), Livengood C. H. (2009), Bohbot J. M. et al. (2010):

- виділення: однорідні, білі, сірувато-білі, що покривають стінки піхви тонкою плівкою;
- рН піхви > 4,5;
- позитивний амінний тест при появі рибного запаху після нанесення краплі КОН 10 % до зразка вагінальних виділень;
- наявність ключових клітин

На другому етапі вивчали особливості клітинного імунітету: Т-клітини (CD3+, CD19-), Т-хелпери (CD4+, CD8-); Т-супресори / Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+); Імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8- / CD4-, CD8+); Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+); В-лімфоцити (CD3-, CD19+); Моноцити/Макрофаги (CD14); ЗЛА (CD45); Фагоцитарна активність нейтрофілів (спонтанна); Фагоцитарна активність нейтрофілів (індукована); фагоцитарний індекс, проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, ЦІК (великі, середні та дрібні). Також визначали стан гуморального імунітету: ІgА, ІgМ, ІgG, ІgЕ, С3С компоненту, С4 компоненту.

Третій етап дослідження включав диференційоване лікування пацієнок досліджуваних груп. Жінкам другої групи для відновлення мікробіоти вагіни та нормалізації її показників застосовували тільки пробіотик з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально один раз на добу на ніч та 1 капсулі перорально один раз на добу зранку протягом 10 днів.

У жінок з БВ застосовували згідно з протоколом лікування антибіотик метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом семи днів. Після антибіотикотерапії для відновлення видового складу мікробіоти та нормалізації її показників пацієнти приймали пробіотик з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально один раз на добу на ніч та 1 капсулі перорально один раз на добу зранку протягом 10 днів.

Дослідження видового складу мікробіоти піхви проводили до початку

лікування та на третій день після завершення лікування. Показники імунного статусу визначали до початку лікування та через місяць після початку лікування.

Для лікування жінок з БВ призначалась антибактеріальна терапія. Препаратом вибору для лікування БВ ми обрали метронідазол згідно з протоколом лікування аномальних вульвовагінальних виділень. Пробиотик “Діалак®” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 застосовували у вигляді капсул та супозиторіїв для корекції та відновлення мікробіоти вагіни в двох основних досліджуваних групах.

Препарат Метронідазол (metronidazole) належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Таблетки білого або білого з жовтувато зеленуватим відтінком кольору. Одна таблетка містить метронідазолу 250 мг. До препарату чутливі: *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella* spp., *Veillonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambliа intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. Нечутливі штами мікроорганізмів: *Propionibacterium* spp, *Actinomyces*, *Mobiluncus* spp.

Штам *Lactobacillus casei* IMB B-7280 є непатогенний, нетоксичний, генетично однорідний; не піддавався мутагенним впливам та генетичним трансформаціям. Є нерухливим, має паличкоподібну форму, не утворює спор, позитивно фарбується за Грамом; факультативний анаероб, каталазонегативний.

Біологічну нешкідливість (безпечність) штаму доведено за 100 % виживаністю експериментальних тварин та відсутністю прояву будь-яких клінічних ознак гострої та хронічної інтоксикації (зміни дихання та рухової активності; судом; офтальмологічних та серцево-судинних симптомів; порушення тону м'язів тощо), імунотоксичності, а також дерматонекротичності. При застосуванні цього штаму у тварин не виявлено

ознак пошкодження тканинних та клітинних структур внутрішніх органів (головного мозку, міокарда серця, печінки, нирок, мезентеріальних лімфатичних вузлів, тонкої та товстої кишок), а також змін гематологічних та біохімічних показників крові; лактобактерії із внутрішніх органів та периферичної крові не висівались.

Корисні властивості штаму обумовлені структурними компонентами клітинної стінки, а також його високою здатністю до синтезу молочної кислоти, перекису водню та антибіотикоподібних речовин. Має високу адгезивність до епітеліоцитів та антагоністичну активність стосовно музейних та клінічних штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: стафілококів, стрептококів, кандид, псевдомонад, кишкової палички тощо. Ефективно пригнічує ріст патогенних стафілококів, а також нормалізує склад мікробіоти кишківника та сечостатевої системи *in vivo* за експериментальної стафілококової інфекції. Штам володіє широким спектром імуномодулювальної дії: балансує продукцію цитокінів Th1 - (інтерлейкіну-12, інтерферону- γ) та Th2-(інтерлейкіну-4) типу, а також змінює особливості вродженого та набутого імунітету на локальному та системному рівнях, що встановлено на різних моделях інфекційно-запальних процесів.

Капсульна форма пробіотика “ДІАЛАК[®]” з вмістом штаму *L. CASEI IMB B-7280* (ТУУ 10.822960512097-0.04.2015), виробництво ІМВ НАНУ, м. Київ, Україна. Молочнокислі бактерії, що входять до складу Діалаку[®], ефективно знижують, рівень холестерину в крові та впливають на імунну систему активують фактори вродженого імунітету, а також продукцію інтерферонів й інших цитокінів, здатних підвищувати опірність організму до інфекційних та інших хвороб. Ефективно пригнічують ріст мікроскопічних грибів.

Четвертий етап досліджень базувався на вивченні видового складу мікробіоти вагіни та клітинного та гуморального імунітету після лікування.

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Сінево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001-2021; ліцензія МОЗ України АЕ № 34709124 від 18.03.2021 р.

2.2 Мікробіологічні методи дослідження

Мікробіологічні дослідження були виконані в Лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України Свідоцтво про технічну компетентність №002/18 від 26 вересня 2018 року.

Мікробіологічні методи дослідження передбачали такі види: бактеріоскопічний і бактеріологічний.

Забір матеріалу проводили з дотриманням таких основних правил, як:

- перед забором матеріалу пацієнтка не проводила інтимний туалет, та не мала статевих відносин протягом доби;
- забір матеріалу проводили в першій фазі менструального циклу, після завершення місячних;
- матеріал для дослідження забирали в день звернення пацієнтки;
- забір матеріалу здійснюватися до початку антибактеріальної терапії;
- вагінальний секрет забирали стерильним аплікатором із середовищем Amies (Китай) зі стінок піхви.
- ідентифікація збудників включала бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження.

Для забору матеріалу з цервікального каналу використовували стерильне дзеркальце, щоб забезпечити доступ до шийки матки. Видаливши слиз і секрет із гирла цервікального каналу тампоном, одноразовою стерильною гінекологічною щіткою - Цитобраш на глибині 1-1,5 см., відібрали матеріал і транспортувати в лабораторію.

pH вагінального середовища визначали при огляді пацієнток з нанесенням матеріалу на тест-смужки REEF IVPH-504 (Китай. ТОВ "Окіра"). Різні рівні pH призводять до різних відтінків та яскравості кольорів, вказуючи на рівень pH на кольоровій шкалі. Колір отриманий на pH ми порівнювали з кольоровою шкалою. Рівень pH у здорових жінок коливається від 3,8 до 4,5,

що свідчить про нормальне функціонування власної системи захисту вагіни. Також для експрес-діагностики БВ використовували аміно-тест. Для цього біоматеріал наносили на предметне скло та додавали краплю розчину КОН 10%. Інтенсивність “рибного” запаху при застосуванні аміно-тесту оцінювали від 1 до 4 в плюсі. При негативному тесті запах відсутній, + -слабкий запах на відстані до 20 см, ++ - запах, що відчувається на відстані до 50 см, +++- виражений запах, що відчувається на відстані до 1м, ++++ -інтенсивний запах, що відчувається на відстані більше 1 м.

Бактеріологічний метод включав посів досліджуваного матеріалу на живильні середовища для вивчення популяційного складу мікроорганізмів. Для кількісного визначення бактеріальної флори посів на щільні поживні середовища здійснювали методом серійних розведень. Для вивчення мікробіоти піхви застосовували наступні поживні середовища: кров'яний агар (Biolife Italiana S.r.l., Італія), сольовий агар (Biolife Italiana S.r.l., Італія) для *Staphylococcus*, цукровий бульйон й сироватковий агар (Biolife Italiana S.r.l., Італія) для *Streptococcus*, середовище для лактобактерій (Biolife Italiana S.r.l., Італія), Біфідум середовище (ТОВ ФАРМАКТИВ, Україна), тіогліколеве середовище та Вільсона-Блера для анаеробів (Biolife Italiana S.r.l.), середовище Сабуро (ТОВ ФАРМАКТИВ, Україна) – для грибів роду *Candida*; середовище Ендо (Biolife Italiana S.r.l.) – для ентеробактерій. Зразки, які вносили в середовище Вільсона-Блера та тіогліколевий бульйон, інкубували при +37⁰ С протягом 48 год в анаеробних умовах у герметичних боксах GENbox («BioMerieux», Франція) з використанням газогенеруючих пакетів для створення анаеробних умов – GENboxanaer («BioMerieux», Франція). Зразки, які вносили в інші поживні середовища, інкубували в термостаті при + 37⁰ С протягом 24 год, а в середовище Сабуро – до 5 діб, при t 24⁰С. Після культивування оцінювали ріст колоній, вивчали їх морфологію, забарвлення, консистенцію, розмір, наявність гемолізу. Кількісний підрахунок проводили шляхом визначення колонієутворюючих одиниць (КУО/мл) в одному мілілітрі секрету піхви. Мікроорганізми забарвлювали за Грамом розглядали під

мікроскопом SEO-SCAN 100 M з імерсійною системою. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили на основі морфологічних, культуральних, біохімічних й антигенних властивостей згідно з класифікацією Д. Х. Берджі (2009).

Стан «нормоценозу» згідно з результатами мікробіологічних досліджень діагностували при домінуванні *Lactobacillus* spp., відсутністю грамнегативної мікрофлори та грибкових представників, наявності поодиноких лейкоцитів та «чистих» епітеліальних клітин. Колонізаційна щільність представників умовно-патогенної флори становила 10^1 - 10^3 КУО/мл. і не більше трьох морфотипів. У жінок цієї групи були відсутні скарги на патологічні виділення і дискомфорт в області вагіни. Під час огляду патологічних змін не було виявлено. Стан нормоценозу було підтверджено клініко-лабораторними критеріями Амсея – виявляли не більше двох критеріїв.

Проміжний тип мікробіоти вагіни визначався помірною кількістю лактобактерій, наявністю грампозитивних коків, грамнегативних паличок кількість яких не перевершувала 3-4 морфотипи 10^1 - 10^3 КУО/мл.

БВ характеризувався невеликою кількістю або відсутністю лактобактерій. Виділяли значну кількість поліморфних грамнегативних, грампозитивних паличкоподібних та кокоподібних представників мікробіоти з домінування анаеробних мікроорганізмів, «ключових клітин». Кількість лейкоцитів була варіабельною.

При БВ у мазках виявляли велику кількість факультативно-анаеробної флори: *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* та анаеробних мікроорганізмів: *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., та *Veillonella* spp., *Prevotella* spp як ні при якій іншій патології. Високим ступенем мікробного обсіменіння вважали, якщо щільність колонізації становила 10^5 – 10^{10} КУО/мл та більше. У жінок цієї були присутні скарги на патологічні виділення білого, сірого кольору, із неприємним запахом і дискомфортом в області вагіни. Результати численних досліджень показують, що велике значення у

виникненні патологічного стану має не абсолютна кількість мікроорганізмів, а співвідношення чисельності різних груп умовно-патогенних представників та представників нормоценозу.

2.3 Методи дослідження імунного статусу

Для дослідження гуморальної та клітинної ланки імунітету, використовували венозну кров в кількості 10 мл, яку набирали до лікування та через місяць після лікування.

2.3.1 Дослідження субпопуляції лімфоцитів у крові проводили за допомогою проточної цитофлуориметрії

Визначали рівні таких імунологічних клітин: Т-лімфоцити (CD3+, CD19- (%)), референтні значення 54-83 %; Т-хелпери / Т-індуктори (CD4+, CD8- (%)), референтні значення 26-58 %; Т-супресори / Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+ (%)) референтні значення 21-35 %; цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+ (%)), референтні значення 3-8 %, НК-клітини (CD3-, CD56+ (%)), референтні значення 5-15 %; В-лімфоцити (CD3-, CD19+ (%)), референтні значення 5-14 %; моноцити / макрофаги (CD14 (%)), референтні значення 6-13 %; загальний лейкоцитарний антиген (, CD45 (%)), референтні значення 95-100.

Імунорегуляторний індекс визначали шляхом відношення Т-хелперів / Т-індукторів (CD4+, CD8-) / Т-супресори / Т-цитотоксичні клітини (CD4, CD 8+) (%), референтні значення 1.2-2.3 %.

2.3.2 Вивчення показників функціональної активності імунних комплексів за допомогою проточної цитофлуориметрії

Фагоцитарну активність нейтрофілів НСТ-тест за допомогою спонтанної активності, референтні значення 80.0-125.0 оптичних одиниць; індукованою активністю, референтні значення 150.0-380.0 оптичних одиниць;

фагоцитарним індексом, референтні значення 1.5-3.0 оптичних одиниць; проліферативною активністю лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А., референтні значення 1.2-1,68 оптичних одиниць; циркулюючими імунними комплексами (ЦК) великі, референтні значення до 20 оптичних одиниць; ЦК середні, референтні значення 60.0-90.0 оптичних одиниць; ЦК дрібні, референтні значення 130.0-160.0 оптичних одиниць.

2.3.3 Визначення імуноглобулінів за допомогою імунотурбідиметричного методу

Було визначено рівні IgM референтні значення 0.40-2.30 г/л., IgG референтні значення 7.00-16.00 г/л., IgA (референтні значення 0.70-16.00 г/л. Рівень Ig E визначали методом ECLIA (Імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією, аналіз референтних значень до 100 МО/мл) (Аналізатор і тест-система Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія)).

2.3.4 Визначення компонентів системи комплементу за допомогою імунотурбідиметричного методу:

Комплемент (С3Скомпонент), референтні значення 0,9-1,8 г/л.; комплемент (С4компонент), референтні значення від 0,1-0,4 г/л. Аналізатор і тест-система Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

2.3.5 Визначення вмісту інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ

Визначали такі цитокіни: 1 (IL1), 4 (IL4), 10 (IL10), фактор некрозу пухлин α (TNF α) та γ -інтерферон (γ -INF) в крові і вагінальній рідині за допомогою методу СВА (FACSCalibur, BD Sciences; BD Sciences).

2.4 Статистичні методи дослідження

При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше 0,05. Кількісні показники оцінювали на нормальність за Шапіро–Уїлка. Кількісні показники, що мали нормальний розподіл, описували за допомогою середнього значення (M), стандартної похибки ($M \pm m$) або стандартного відхилення (SD), де також оцінювали довірчий інтервал на рівні 95% (95% CI) для середнього). Кількісні показники, що мали ненормальний розподіл, описувалися за допомогою медіани (Me) нижнього та верхнього кватилей ($Q1 - Q3$). Категоріальні дані описувалися за допомогою абсолютних та відносних частот.

Порівняння двох груп за кількісним показником, який має нормальний розподіл, при умові рівності дисперсій виконували за допомогою t -тесту Стьюдента.

Коли отримані дослідження мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду для порівняння груп використовували непараметричні статистичні методи: U -критерій Манна-Уїтні (для незалежних груп) і критерій Вілкоксона (для залежних груп).

Порівняння трьох або більше груп за кількісним показником, який має нормальний розподіл, виконували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу, а як *post-hoc* метод використовували тест Тьюкі (з умовою рівних дисперсій).

Порівняння трьох або більше груп за кількісним показником, розподіл якого відрізнявся від нормального, виконували за допомогою тесту Крускала-Уолліса, а також однофакторний дисперсійний аналіз Велча, як *post-hoc* метод використовували критерій Данна з корекцією за методом Холма.

Аналіз ROC використовували для оцінки діагностичної ефективності кількісних показників у передбаченні категоріального результату. Оптимальне значення порогу для кількісного показника оцінювали за допомогою статистики Юдена.

Напрямі та сила зв'язку між двома кількісними показниками оцінювали за допомогою кореляційного коефіцієнта Пірсона (у випадку нормального розподілу змінних). Напрямі та сила зв'язку між двома кількісними показниками оцінювали за допомогою кореляційного коефіцієнта Спірмена.

Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили за шкалою Чеддока, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними значеннями, враховуючи ступені свободи. Значущість коефіцієнту кореляції оцінювали згідно з критеріями: менше 0,30 – слабкий зв'язок, 0,30-0,49 – помірний, 0,50-0,69 – значний, 0,70-0,89 – сильний, 0,90 і вище – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерних програм для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA[®] 10.0» (StatSoft Inc., США) та IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23.0.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ВИДОВОГО СКЛАДУ МІКРОБІОТИ ЖІНОК ІЗ ПРОМІЖНИМ ТИПОМ МІКРОБІОТИ ВАГІНИ ТА БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ ДО ЛІКУВАННЯ

Умовно-патогенні мікроорганізми, які входять до складу мікробіоти вагіни, знаходяться між собою в різноманітних взаємовідносинах, забезпечуючи його формування та існування. Склад мікробіоти вагіни залежить від багатьох факторів: статевого дозрівання, менопаузи та вагітності, віку, а особливо від ступеня колонізації епітелію слизової оболонки піхви, та відображає вплив на нього чинників внутрішнього і зовнішнього середовища. Видові зміни мікроорганізмів та їх колонізаційний рівень призводять до виникнення запальних процесів, отже до різноманітних захворювань. [37, 139, 141, 142, 193].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження, було вивчити видовий склад мікробіоти вагіни, особливості клітинної та гуморальної ланки імунітету при ПТМВ та БВ у жінок репродуктивного віку, а також дослідити вплив диференційного лікування із застосуванням штаму живих *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280, які входять до складу пробіотика “Діалак”.

3.1 Патологічні зміни та видовий склад мікробіоти вагіни у досліджуваних жінок

Для оцінки мікробіоти піхви, насамперед проводили мікроскопію вагінального мазка, за яким оцінювали стан мікробіоти, враховуючи наступні показники: характер епітелію, наявність лейкоцитів, якісний і кількісний склад умовно-патогенних мікроорганізмів.

За результатами мікробіологічного дослідження протягом 2019-2022 рр. щодо вивчення популяційного складу мікробіоти вагіни було сформовано відповідні групи обстежених: група контролю з нормоценозом вагіни, n= 30;

друга група - проміжний тип мікробіоти; n= 20 і третя група - бактеріальний вагіноз, n= 65.

В усіх досліджуваних жінок стан мікробіоти вагіни підтверджували критеріями Amsel і видовим складом бактерій.

Необхідно звернути увагу на те, що всі обстежувані жінки з ПТМВ і БВ перенесли такі запальні захворювання протягом останнього року: кольпіт, цервіцит, кандидоз та урогенітальні захворювання сечостатевої системи (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Перенесені гострі інфекційні захворювання.

Захворювання	ПТМВ		БВ	
	К-ть	%	К-ть	%
Кольпіт	11	55,00	28	43,08
Цервіцит	6	30,00	29	44,61
Кандидоз	1	5,00	7	10,77
Захворювання сечостатевої системи	2	10,00	1	1,54

Патологічні виділення із слизових оболонок досліджували за допомогою аміно-тесту при додаванні розчину КОН 10%. У жінок з нормоценозом був відсутній запах “тухлої риби” і цей показник був негативним. У другій та третій групах виділення були з неприємним запахом “тухлої риби”. Інтенсивність запаху спостерігалась у 100% жінок з БВ та у 25% з ПТМВ ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

pH метрію вагінального секрету досліджували за допомогою тест-смужок REEF IVPH-504, на які наносили досліджуваний матеріал і спостерігали за зміною кольору. pH 3,8-4,5 свідчить, що є можливість ефективно уникнути колонізації слизової піхви патогенними мікроорганізмами та запобігти виникненню вагінальних інфекцій.

Таблиця 3.2 – Аміно-тест у досліджуваних групах жінок

Показник		Нормоценоз, (n=30)		Проміжний тип, (n=20)		Бактеріальний вагіноз, (n=65)	
		К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%
Аміно-тест	+	-	-	5	25	-	-
	++	-	-	-	-	5	7,70
	+++	-	-	-	-	32	49,23
	++++	-	-	-	-	28	43,08

У жінок з нормоценозом та ПТМВ рівень вагінального рН був кислим у діапазоні 3,8-4,5 та відповідав жовто-зеленому кольору індикатора. Незважаючи на збільшення рівня колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів (*Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp), на тлі нормальної концентрації лактобактерій у жінок з ПТМВ рівень рН був у межах норми. Збільшення колонізації біотопу умовно-патогенними мікроорганізмами може супроводжується зміною рН вагіни, розвитком дисбіозу вагіни, при відсутності лікування. У жінок третьої групи колір смужки був зелено-блакитним, що відповідає підвищеному рівню рН (>4,5), у порівнянні з нормоценозом і відповідає клінічній картині БВ (рис. 3.1).

Стан вагінальної мікробіоти досліджували до початку лікування у жінок без ознак інфекційно-запального процесу та у жінок із симптомами БВ. Далі порівнювали отримані результати з аналогічними даними при нормоценозі, щоб оцінити зміни популяційного біотопу для різних нозологічних форм мікробіоти вагіни з метою формування досліджуваних груп.

У жінок контрольної групи були відсутні скарги на патологічні виділення, дискомфорт в області вагіни, відсутність патологічних змін на слизових оболонках під час гінекологічного огляду ($p < 0,05$) (табл. 3.3). Стан нормоценозу характеризувався присутністю лактобацил на рівні 10^7 - 10^{10}

КУО/мл (100,00 %) та біфідобактерій, які теж висівались у 100,00% жінок. Щільність колонізації представників умовно-патогенної флори була не більше 10^1 - 10^2 КУО/мл (табл. 3.4).

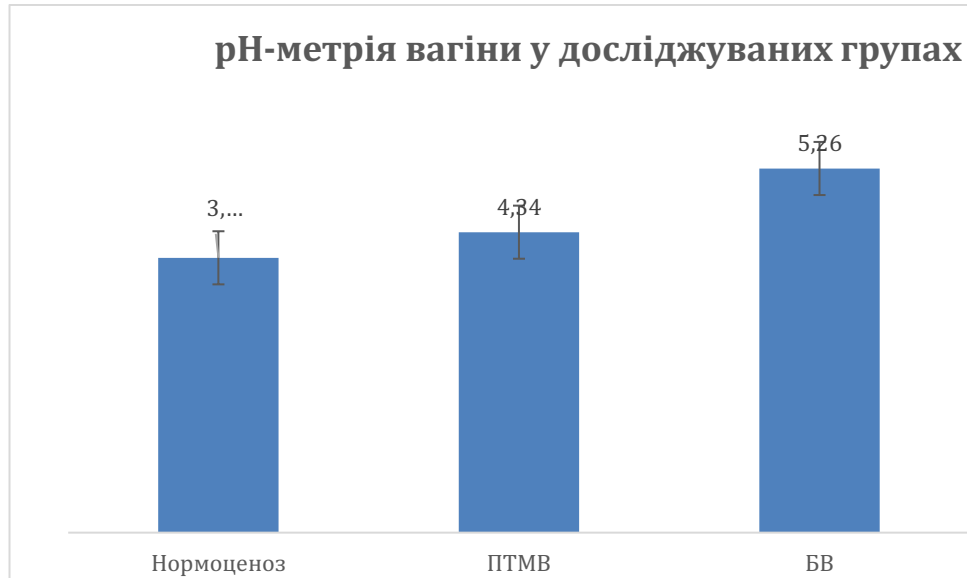


Рисунок 3.1 – Показники рН вагіни в досліджуваних групах до лікування

Таблиця 3.3 – Скарги жінок у досліджуваних групах.

Показник		Нормоце- ноз (n=30)		Проміжний тип (n=20)		Бактеріальний вагіноз (n=65)		p
		К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
Колір виділень із піхви	білий	-	-	15	75	27	41,54	<0,05
	сірий	-	-	1	5	30	46,15	<0,05
	жовтий					8	12,31	<0,05
Відчуття дискомфорту в області геніталій		-	-	12	60	64	98,47	<0,05
Свербіж та печія		-	-	-	-	55	84,62	-

У жінок другої групи мікробіота вагіни була представлена помірною кількістю лактобацил в концентрації 10^5 - 10^{10} КУО/мл в усіх обстежуваних (100,00 %). У той же час спостерігали тенденцію до зростання кількості

умовно-патогенної флори в концентрації що не перебільшувала 10^5 КУО/мл. Відмічали дискомфорт в ділянці вагіни у 70,00 % жінок з ПТМВ, крім того у них були присутні незначні патологічні виділення у 80,00 %. У цих обстежуваних виявляли поодинокі лейкоцити під час мікроскопії, та відзначали відсутність патологічних змін на слизових оболонках під час гінекологічного огляду ($p < 0,05$) (табл.2).

У всіх жінок третьої групи патологічні виділення були з специфічним запахом “тухлої риби” та присутні скарги на дискомфорт в області вагіни. Виділяли поодинокі лейкоцити з відсутністю запального процесу та поверхневими епітеліоцитами з “ключовими клітинами”. У жінок цієї групи спостерігали протилежну картину у порівнянні з нормоценозом (табл. 2). При БВ відмічено відсутність або низьку концентрацію лактобацил, що сприяло росту анаеробних мікроорганізмів. У мікробіоті переважали такі види: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. в концентрації від $(2,00 \pm 0,33)$ до $(6,34 \pm 0,38)$ КУО/мл (табл. 3.4).

Було вивчено спектр мікрофлори 115 жінок репродуктивного віку за допомогою бактеріоскопічного та бактеріологічного методів досліджень, отримали якісну і кількісну оцінку вагінальної мікробіоти та дослідили видовий склад аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів у групах обстежуваних жінок.

Видовий вміст слизової піхви у жінок другої групи супроводжувався появою поодиноких умовно-патогенних кокоподібних та паличкоподібних мікроорганізмів з наявністю лактобацил. У пацієток третьої групи відмічено зростання умовно-патогенної мікрофлори факультативно-анаеробного та анаеробного походження з відсутністю лактобацил або їх низьким популяційним рівнем.

При зверненні до гінеколога у жінок другої та третьої груп мікрофлора вагінального секрету була змішаною у 100,00 %.

Таблиця 3.4 – Мікробне обсіменіння піхви хворих із ПТМВ та БВ до лікування ($M \pm m$), КУО/мл

Показник	Контрольна група, (n=30)	Друга група, (n=20)	Третя група, (n=75)	p
<i>Lactobacillus</i> spp.	9,07 ± 0,26	6,80 ± 0,22*	1,60 ± 0,10*	<0,001
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,43 ± 0,21	4,70 ± 0,25*	0,88 ± 0,13*	<0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,57 ± 0,18	2,95 ± 3,75*	6,34 ± 0,38*	<0,001
<i>Eubacterium</i> spp.	0,47 ± 0,16	1,10 ± 0,45	2,18 ± 0,33*	>0,05
<i>Bacteroides</i> spp.	0,93 ± 0,19	2,15 ± 0,44*	3,09 ± 0,32*	>0,05
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,40 ± 0,15	1,45 ± 0,50*	2,14 ± 0,33*	>0,05
<i>Mobiluncus</i> spp.	0,27 ± 0,13	0,35 ± 0,20	2,12 ± 0,32*	<0,001
<i>Candida albicans</i>	0,06 ± 0,04	0,50 ± 0,22*	0,78 ± 0,19*	>0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	0,47 ± 0,18	0,90 ± 0,36	0,97 ± 0,25	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	0,33 ± 0,16	0,20 ± 0,20	0,11 ± 0,08	>0,05
<i>Veillonella</i> spp.	0,40 ± 0,14	1,60 ± 0,41*	2,00 ± 0,33*	>0,05
<i>Neisseria</i> spp.	0,00	0,10 ± 0,10	0,09 ± 0,08	>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,00	0,40 ± 0,28	1,66 ± 0,36	<0,01
<i>E. coli</i>	0,00	0,25 ± 0,25	0,55 ± 0,22	>0,05
<i>S. haemolyticus</i>	0,00	0,55 ± 0,27	0,37 ± 0,17	>0,05
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,00	0,00	0,35 ± 0,15	-

Примітка. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$); p – вірогідність відмінностей показників хворих на ПТМВ та БВ.

Найчастіше при БВ та ПТМВ спостерігали двох або трьох компонентні асоціації мікроорганізмів, які включали: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp.

Бактеріологічне дослідження вагінальних виділень обстежуваних жінок показало (рис. 3.2), що у хворих на ПТМВ та БВ, порівняно з контролем,

відмічали істотно менше мікробне обсіменіння піхви різними видами *Lactobacillus* spp. на 25,02 та 82,36 % відповідно ($p < 0,001$). Разом з тим, популяційний рівень *Lactobacillus* spp. у групі хворих на БВ вагіни виявився істотно меншим, порівняно з групою хворих на ПТБВ на 76,47 % ($p < 0,001$) (див. табл. 3.4).

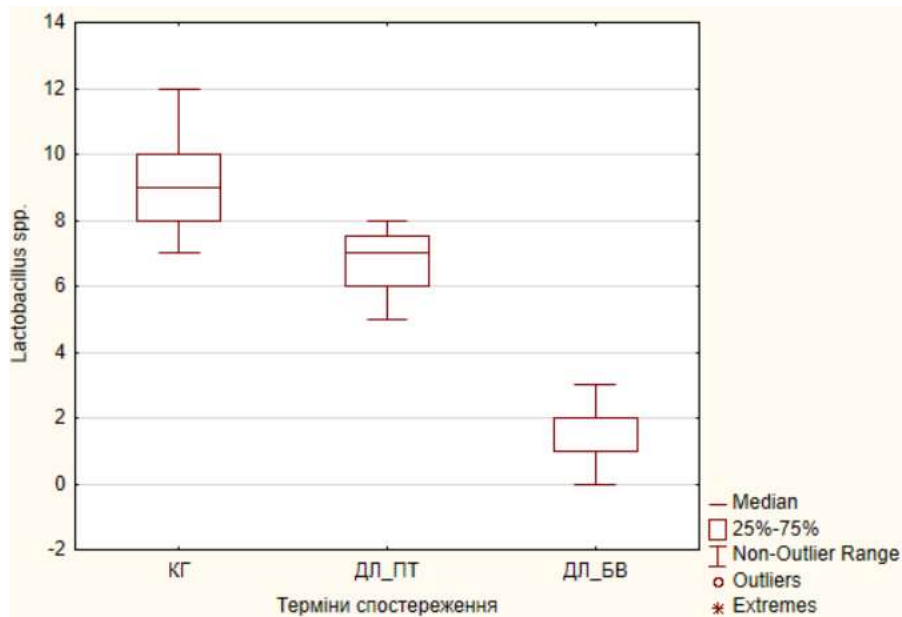


Рисунок 3.2 – Щільність колонізації *Lactobacillus* spp., lg КУО/мл

В останні роки в літературних джерелах звертають увагу на адгезивні та колонізаційні властивості лактобактерій, які вкривають стінку вагіни, перешкоджаючи прикріпленню інших мікроорганізмів, формуючи феномен колонізаційної резистентності [7].

Концентрація *Bifidobacterium* spp. у виділеннях піхви у хворих з ПТМВ та БВ, порівняно з контролем, була менша на 26,90 та 86,31 % відповідно ($p < 0,001$). У той же час, кількість *Bifidobacterium* spp. у групі хворих на БВ була істотно меншою, порівняно з особами з ПТМВ на 81,27 % ($p < 0,001$) (табл. 3.4, рис. 3.3). Зменшення кислотопродуцентних біфідобактерій забезпечує зниження природної резистентності слизової оболонки вагіни.

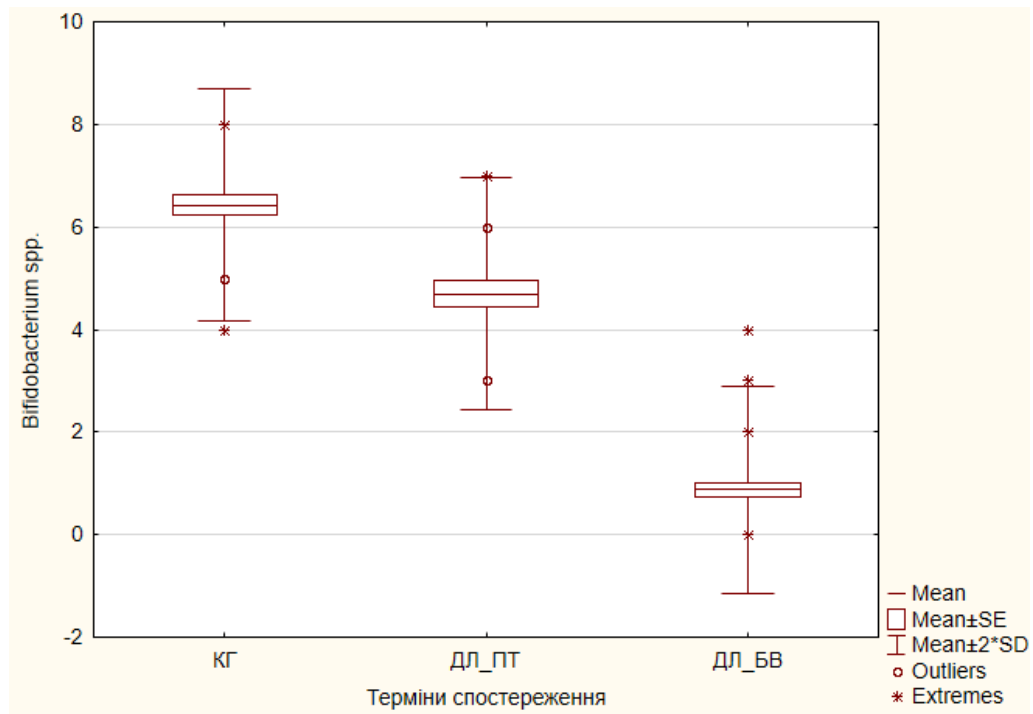


Рисунок 3.3 – Щільність колонізації *Bifidobacterium* spp., lg КУО/мл

Дослідження показали, що при зниженні концентрації *Lactobacillus* spp. відбувається збільшення обсіменіння видом *Gardnerella vaginalis*. Мікробне обсіменіння піхви даним мікроорганізмом в групах жінок з ПТМВ та БВ, у порівнянні з контрольною групою (КГ), зростало – на 4,17 та 10,12 % відповідно ($p < 0,001$). В той же час, щільність колонізації *Gardnerella vaginalis* у групі хворих на БВ, була більшою, ніж у групі хворих на ПТМВ на 12,24 % ($p < 0,001$) (табл. 3.4, рис. 3.4).

Привертає увагу той факт, що у другій та третій обстежуваних групах порівняно з контролем, істотно також більшим виявилось мікробне обсіменіння піхви анаеробними *Eubacterium* spp. на 1,65 % та 4,63 % ($p > 0,05$). Відповідно при порівнянні показників другої та третьої груп у жінок теж спостерігали аналогічну тенденцію до підвищення кількості цих бактерій у жінок з БВ, у порівнянні з ПТМВ на 98,19 % ($p > 0,05$) (табл. 3.4, рис. 3.5).

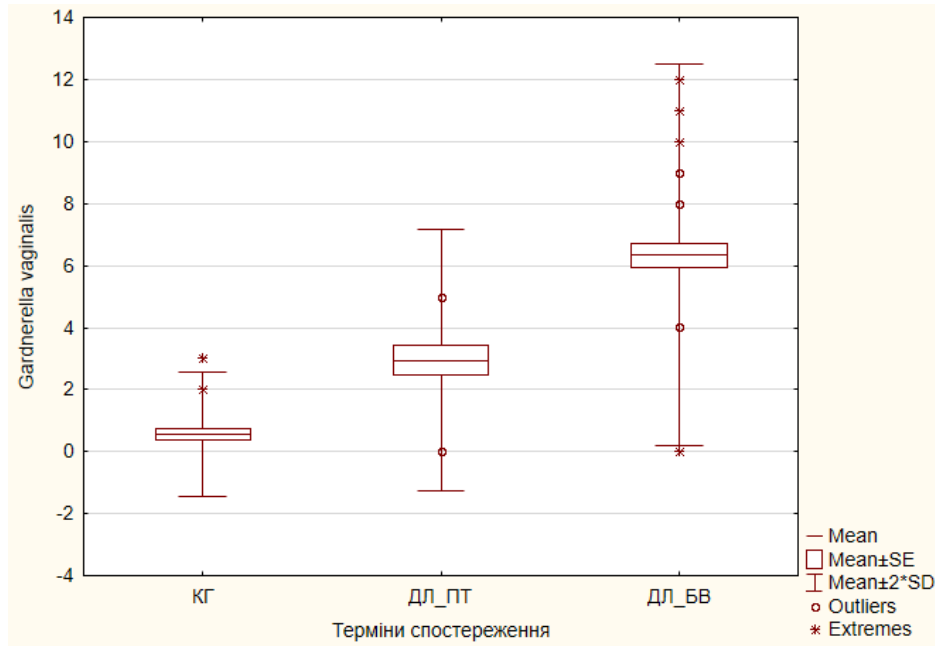


Рисунок 3.4 – Щільність колонізації *Gardnerella vaginalis* Ig КУО/мл

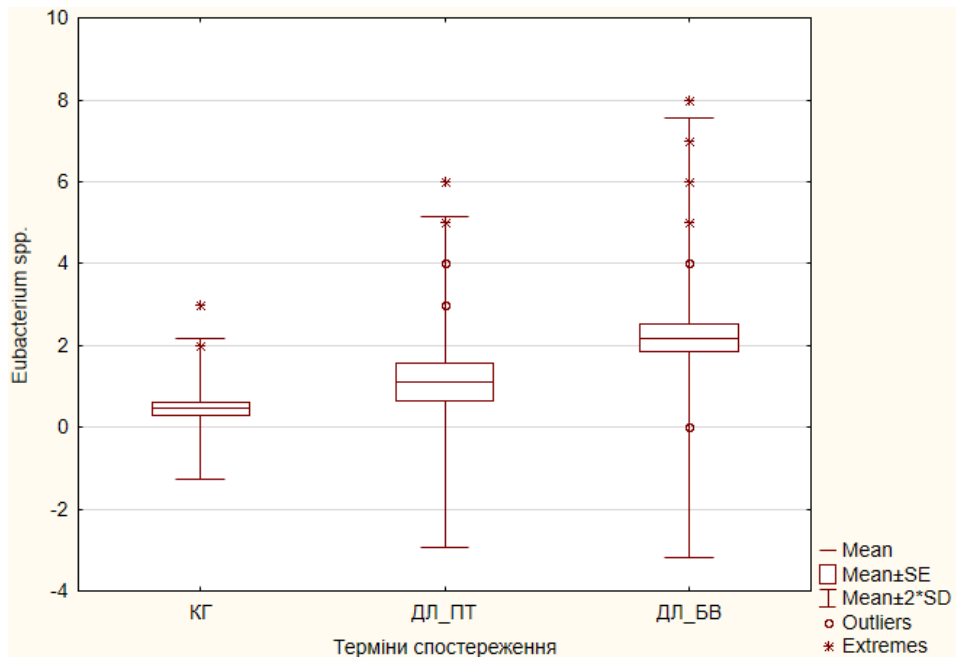


Рисунок 3.5 – Щільність колонізації *Eubacterium* spp., Ig КОУ/мл

Bacteroides spp. висівали у 55,00 % жінок, у низькій щільності колонізації. Доведено, що збільшення їх популяції призводить до виникнення запального процесу. У досліджуваних групах хворих, порівняно з контрольною, статистично вірогідно більшим виявилось мікробне обмінення піхви штамами *Bacteroides* spp. у 1,31 та 2,31 раза відповідно ($p > 0,05$). У жінок

з БВ цей показник був вищим на 43,72 %, в порівнянні з показниками жінок ПТМВ ($p>0,05$) (табл. 3.4, рис. 3.6).

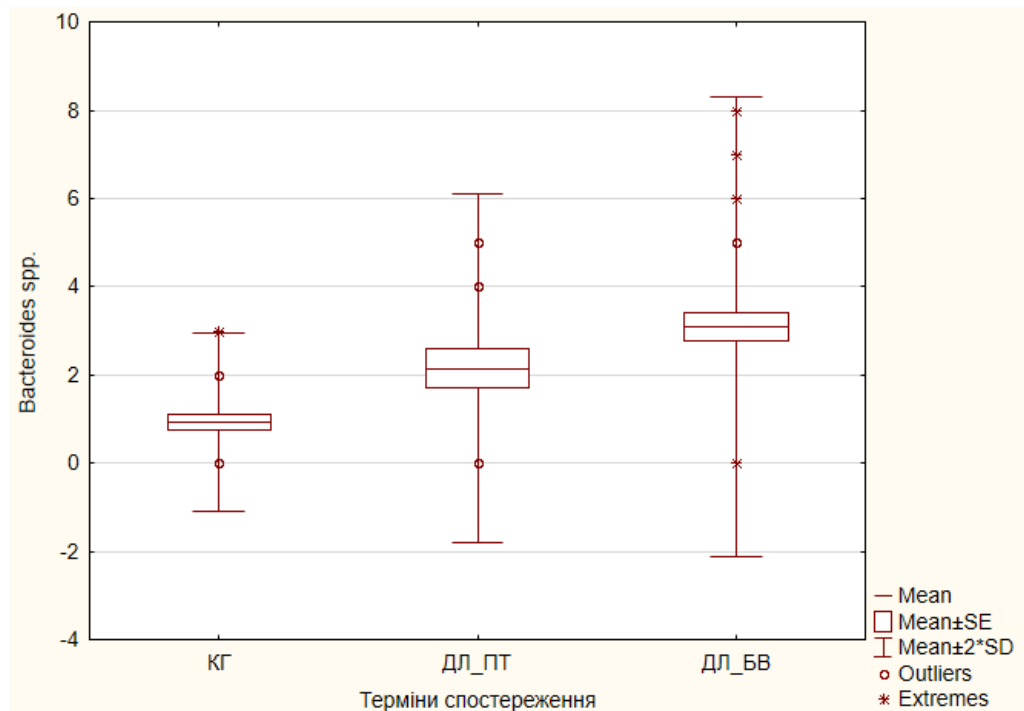


Рисунок 3.6 – Щільність колонізації *Bacteroides* spp., lg КУО/мл

У 10,00 % жінок з нормоценозом було виявлено штами факультативно-анаеробних мікроорганізмів *Enterobacterium* spp. У жінок з ПТМВ щільність колонізації цими бактеріями була більшою на 3,93 %, а при БВ на 6,66 %, ніж у контрольній групі (табл. 3.4, рис. 3.7).

У пацієток другої та третьої груп відмічали статистично вірогідне збільшення мікробного обсіменіння слизової вагіни штамом *Mobiluncus* spp. у 1,29 та 7,85 раза, відповідно у порівнянні з КГ ($p<0,001$). У жінок з БВ цей показник був вищим у 6,08 раза, у порівнянні з ПТМВ (табл. 3.4, рис. 3.8).

Candida albicans висівали у підвищеній кількості у жінок з ПТМВ на 7,33 % та при БВ на 12,00 %, у порівнянні з групою контролю ($p>0,05$). У жінок з нормоценозом дріжджові гриби було виділено тільки у 2 жінок (6,67% всіх пацієнтів КГ), проте щільність колонізації була в межах норми ($<10^1$ КУО/мл)

та не перевищувала допустимі показники, які характерні для нормоценозу ($<10^4$ КУО/мл) (рис. 3.9).

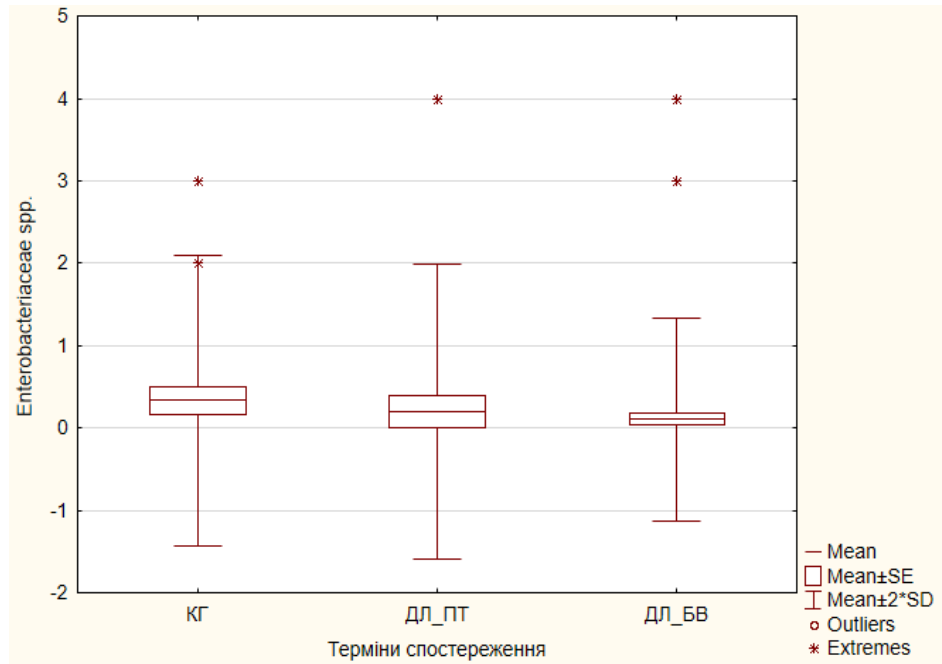


Рисунок 3.7 – Щільність колонізації *Enterobacterium* spp., lg КУО/мл

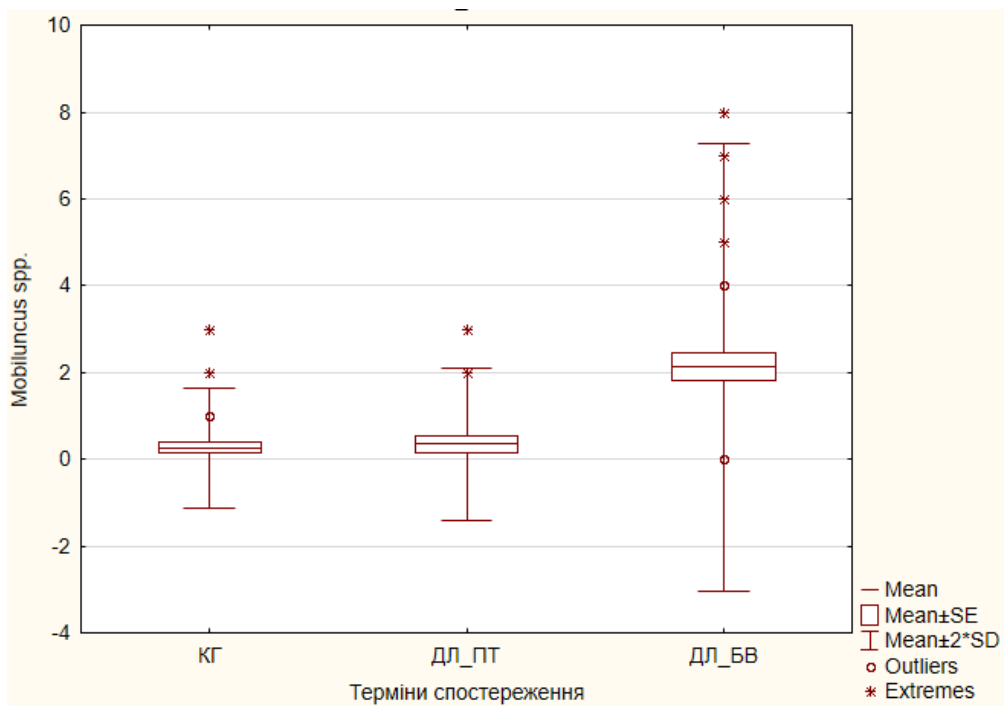


Рисунок 3.8 – Щільність колонізації *Mobiluncus* spp., lg КУО/мл

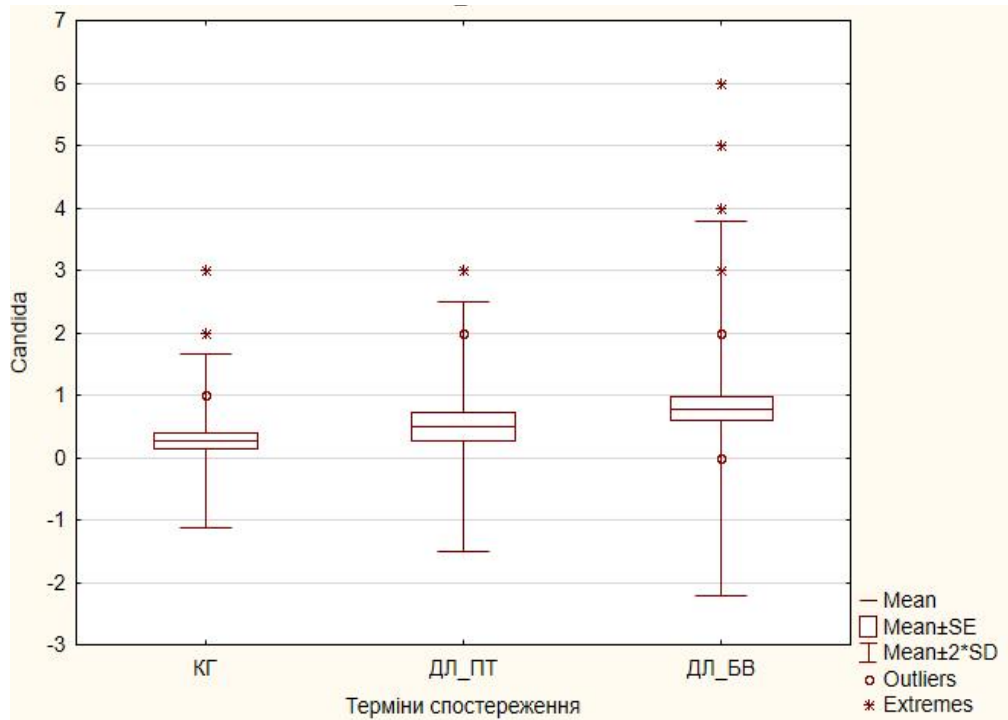


Рисунок 3.9 – Щільність колонізації *Candida albicans*, lg КУО/мл

В усіх обстежуваних групах при вивченні видового популяційного складу мікроорганізмів було висіяно штами *Enterococcus* spp. Середній показник щільності колонізації цим видом у групі з нормоценозом становив $(0,47 \pm 0,18)$ КУО/мл. У порівнянні з контрольною групою, у жінок з ПТМВ та БВ він був більшим у 1,91 та 2,06 раза відповідно. Порівнюючи популяційний рівень *Enterococcus* spp. у другій та третій групі, спостерігали незначне підвищення його рівня у жінок з БВ на 1,07 % (табл. 3.4, рис. 3.10).

Неспороутворюючі умовно-патогенні, облігатно-анаеробні мікроорганізми *Veillonella* spp. та *Fusobacterium* spp. колонізували слизову оболонку піхви всіх груп обстежуваних. Грамнегативна енаеробна кокоподібна *Veillonella* spp., розкладаючи продукти обміну вуглеводів сприяла підвищенню рН вагіни, і це сприяло збільшенню щільності колонізації умовно-патогенної флори. У жінок з нормоценозом *Veillonella* spp. виділяли у 8 жінок (26,67 %) в концентрації $<10^3$ КУО/мл. У жінок з ПТМВ цей показник був вищим, порівняно з КГ, у 4,75 раза ($p < 0,01$) та 5,00 разів ($p < 0,001$) ніж у пацієнток з БВ (табл. 3.4, рис. 3.11).

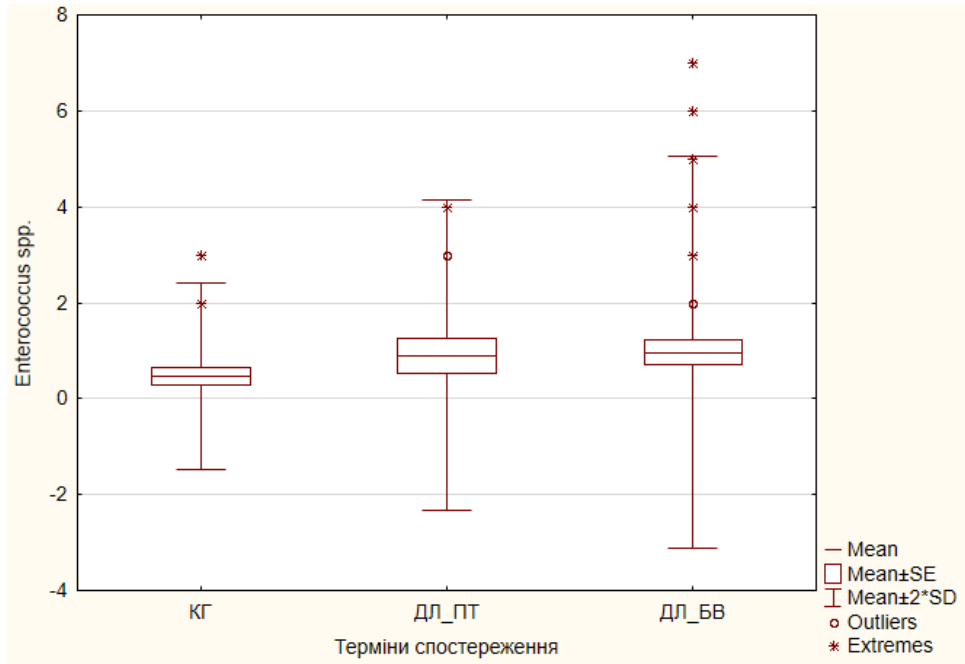


Рисунок 3.10 – Щільність колонізації *Enterococcus* spp., lg КУО/мл

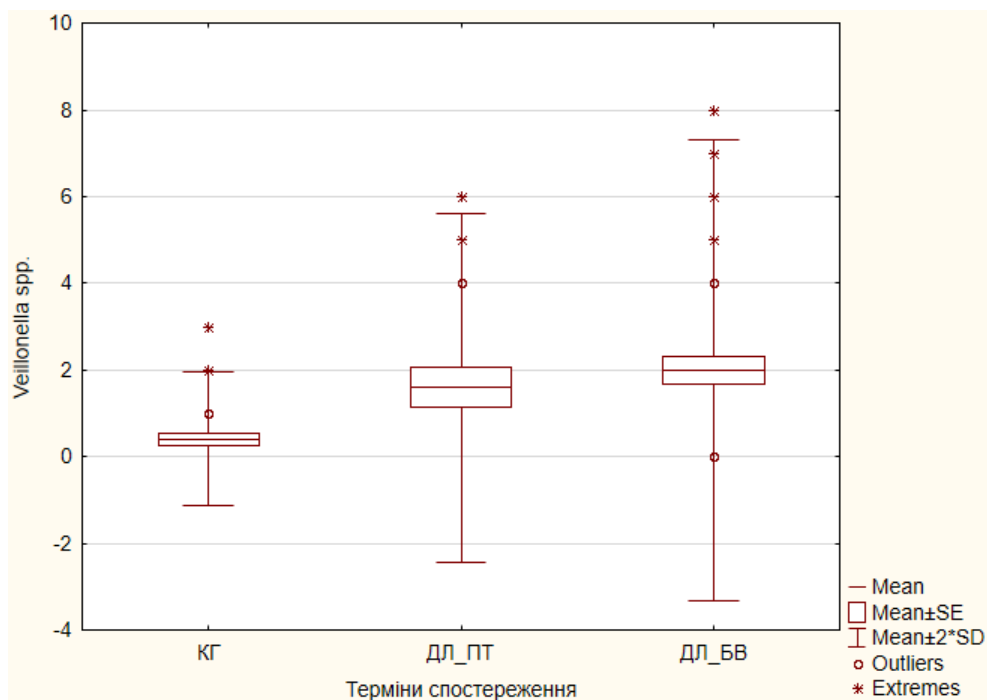


Рисунок 3.11 – Щільність колонізації *Veillonella* spp., lg КУО/мл

Щільність колонізації *Fusobacterium* spp. у хворих на ПТМВ та БВ, порівняно з контролем була більшою у 3,62 та 5,35 раза відповідно ($p > 0,05$). У групі хворих із БВ кількість цих мікроорганізмів була більшою на 47,59 %, у порівнянні з групою хворих ПТМВ ($p > 0,05$) (табл. 3.4, рис. 3.12).

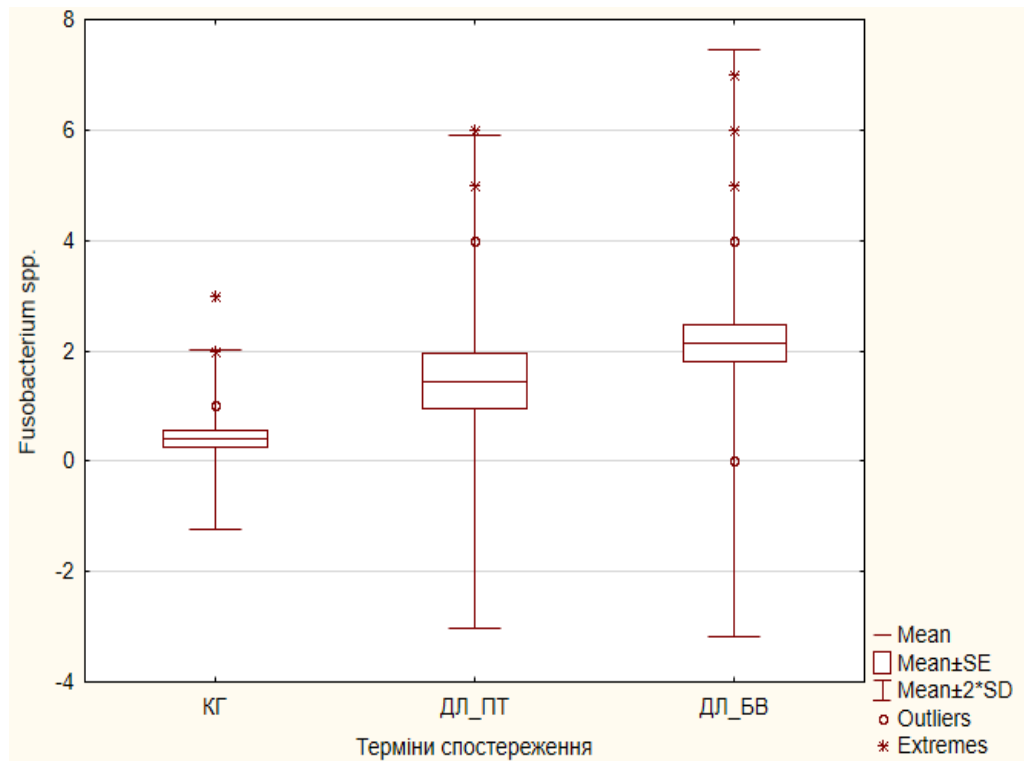


Рисунок 3.12 – Щільність колонізації *Fusobacterium* spp., lg КУО/мл

Крім того, у другій та третій досліджуваних групах, де спостерігали зниження концентрації лактобактерій та лужне рН вагіни, додатково виділяли такі мікроорганізми, як: *Neisseria* spp., (рис. 3.13), *Peptostreptococcus* spp., (рис. 3.14), *E. coli* (рис. 3.15), *Staphylococcus haemolyticus* (табл. 3.4, рис. 3.16)

Відмічено, що *E. coli* виділяли у пацієток із дисбіотичними порушеннями кишечника. У групі з ПТМВ цей штам висівали у 5,00% жінок, а при БВ – у 10,77%. Появу цих штамів мікроорганізмів визначали у жінок із повною відсутністю лактобацил, високим рН вагіни, та ++++ аміно-тестом. У цих обстежуваних були присутні рясні вагінальні виділення сірого кольору.

Таким чином, колонізація піхви умовно-патогенними мікроорганізмами в досліджуваних групах істотно відрізнялася за видовим і кількісним складом та щільністю колонізації.

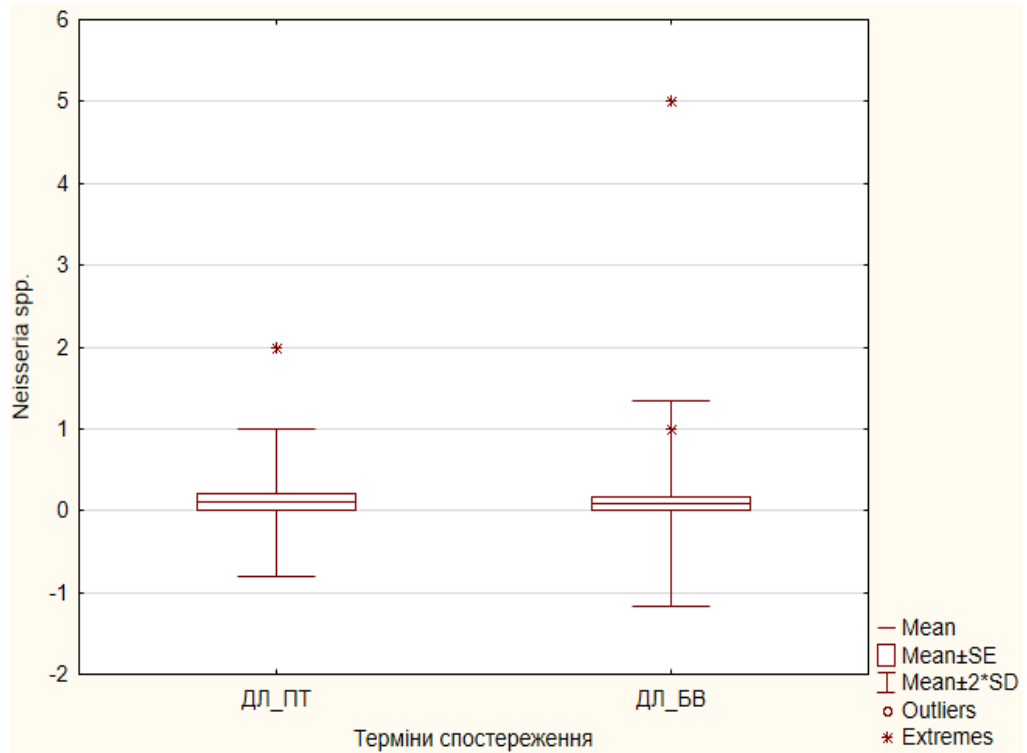


Рисунок 3.13 – Щільність колонізації *Neisseria* spp., lg КОУ/мл

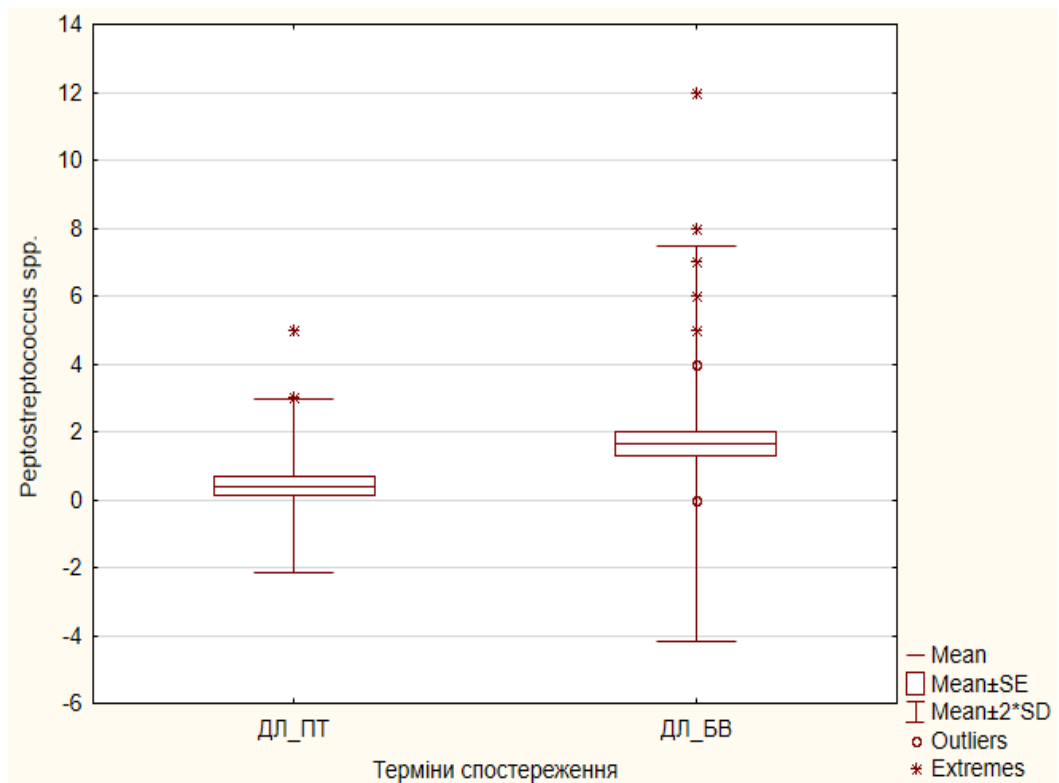


Рисунок 3.14 – Щільність колонізації *Peptostreptococcus* spp., lg КУО/мл

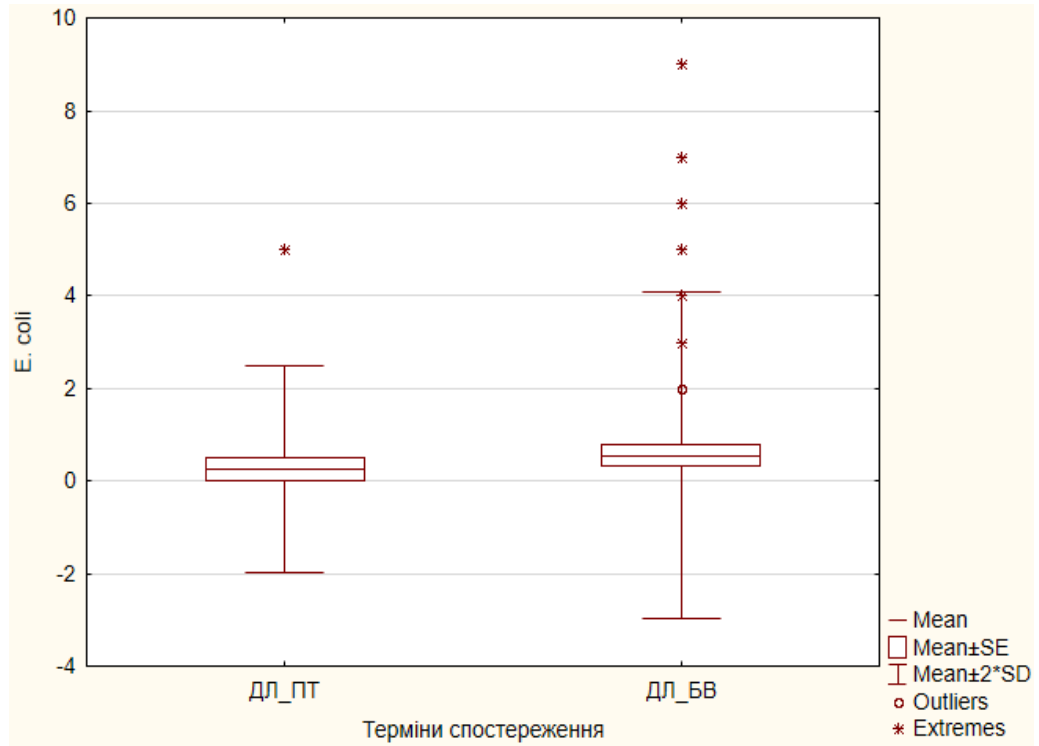


Рисунок 3.15 – Щільність колонізації *E. coli*, lg КУО/мл.

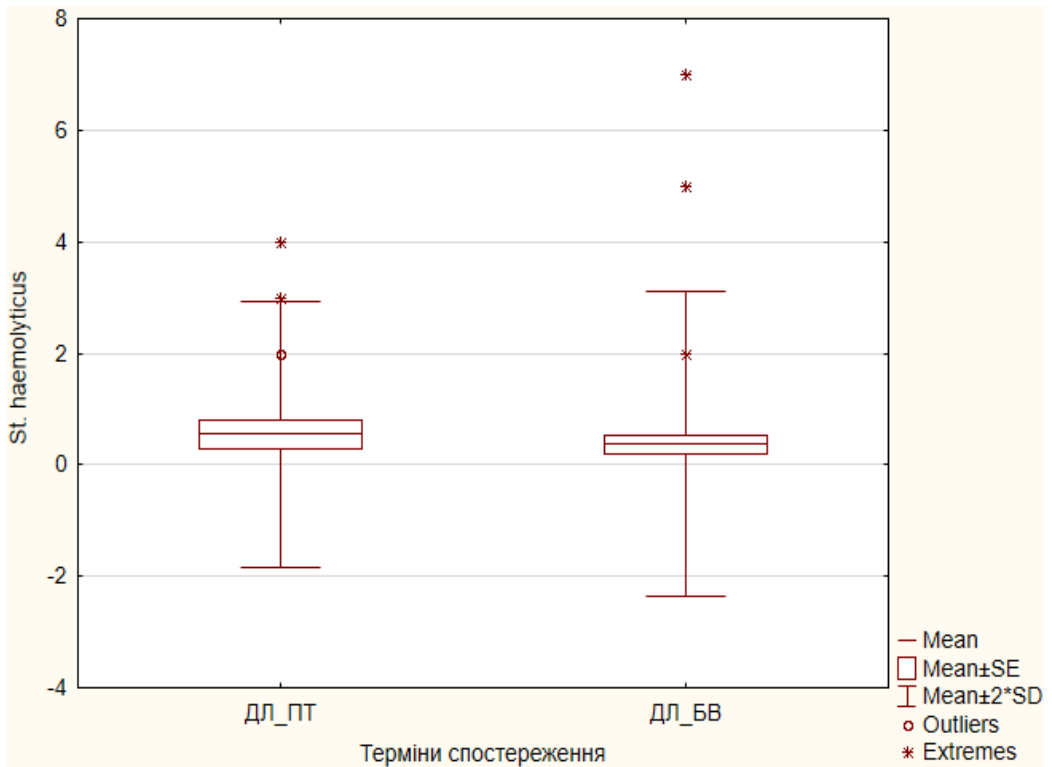


Рисунок 3.16 – Щільність колонізації *Staphylococcus haemolyticus*, lg КУО/мл.

3.2 Кореляційний аналіз між досліджуваними мікроорганізмами різних груп

Кореляційний аналіз проводили між рівнями колонізації досліджуваних видів мікроорганізмів всіх досліджуваних групах. Було виявлено наявність статистично достовірного кореляційного зв'язку різної сили між багатьма рівнями колонізації досліджуваних видів мікроорганізмів у досліджуваних групах ($p < 0,05$). Прямий кореляційний зв'язок значної сили було виявлено між *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. у групі пацієнток з нормоценозом ($R = 0,616$) ($p < 0,05$), що свідчить про взаємовплив досліджуваних показників при даному стані мікробіоти вагіни. Зі збільшенням на 1 одиницю *Lactobacillus* spp. очікується зміна *Bifidobacterium* spp. на 0,487 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 37,9% спостережуваної варіації *Bifidobacterium* spp (рис. 3.17).

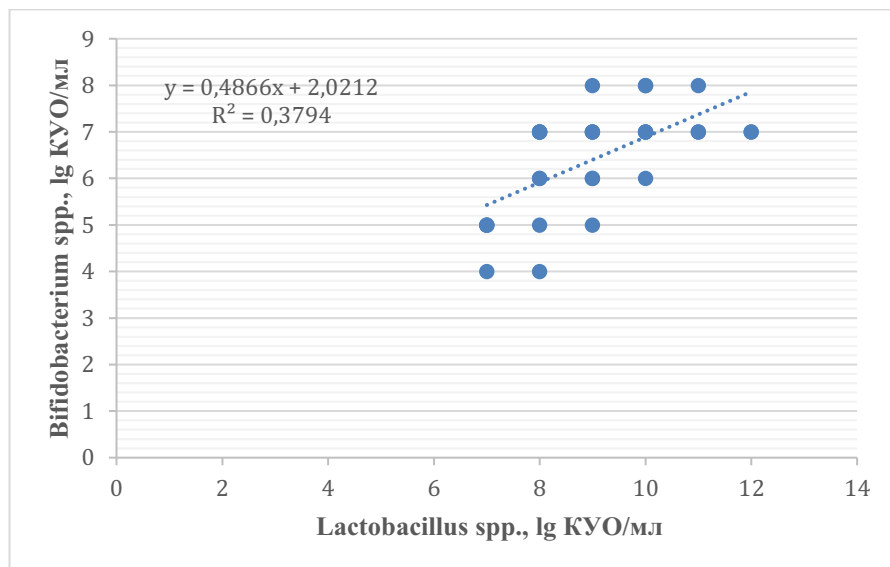


Рисунок 3.17 – Кореляційний зв'язок між *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp

При проведенні кореляційного і регресійного аналізу у групі з нормоценозом виявлено статистично достовірний зворотній кореляційний

зв'язок слабкої сили між *Lactobacillus* spp. і *Gardnerella vaginalis* ($R=-0,289$) ($p<0,05$), що свідчить про взаємовплив досліджуваних показників при даному стані мікробіоти вагіни (рис. 3.18). Зі зменшенням на 1 одиницю *Lactobacillus* spp. очікується зміна *Gardnerella vaginalis* на 0,203 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 8,4% спостережуваної варіації *Gardnerella vaginalis*.

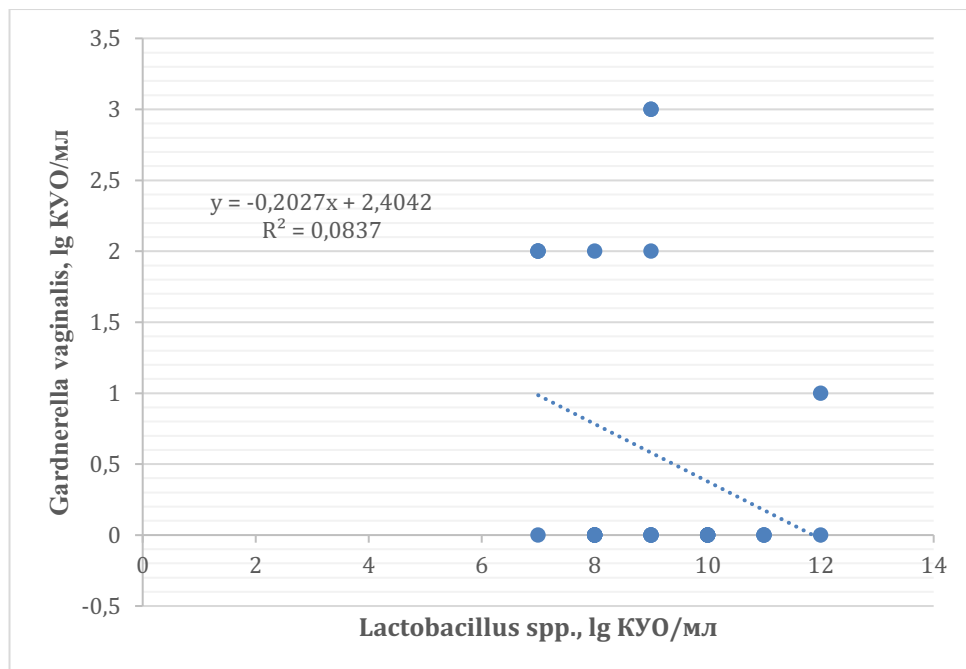


Рисунок 3.18 – Кореляційний зв'язок між *Lactobacillus* spp і *Gardnerella vaginalis*

Проведений кореляційний і регресійний аналіз між *Lactobacillus* spp. і *Eubacterium* spp. у досліджуваній групі з нормоценозом, виявив статистично достовірний зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між даними мікроорганізмами ($R=-0,305$), ($p<0,05$), що є свідченням взаємовпливу цих показників при нормоценозі вагіни. Зі зменшенням на 1 одиницю *Lactobacillus* spp. очікується зміна *Eubacterium* spp. на 0,183 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 9,3% спостережуваної варіації *Eubacterium* spp. (рис. 3.19).

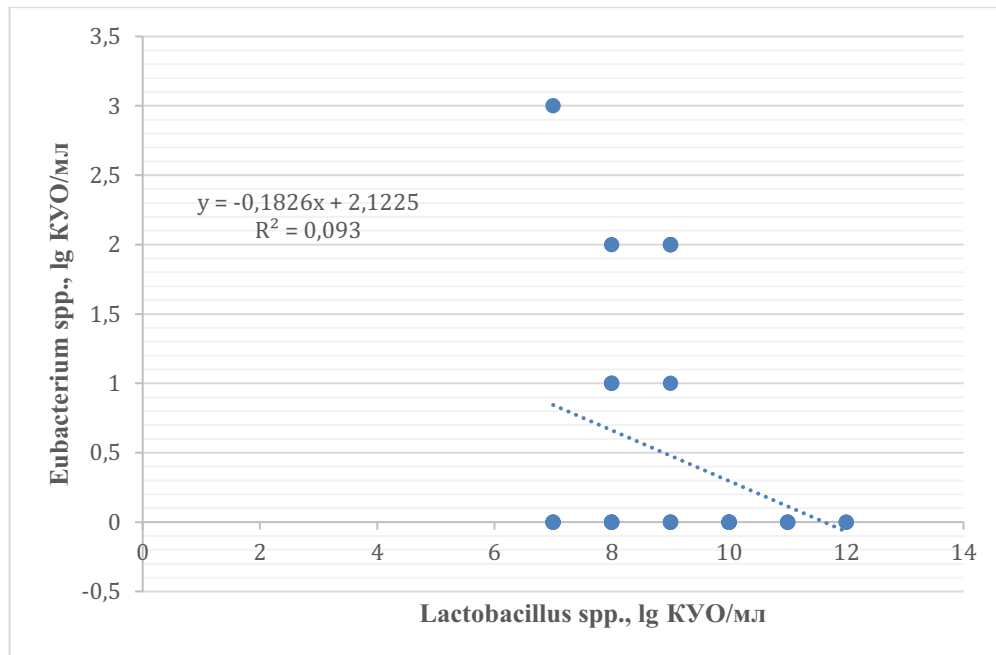


Рисунок 3.19 – Кореляційний зв'язок між *Lactobacillus* spp. і *Eubacterium* spp

Прямий кореляційний зв'язок значної сили було виявлено між *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp. у групі пацієток з ПТМВ ($R=0,501$) ($p<0,05$), що свідчить про взаємовплив досліджуваних показників при даному стані мікробіоти вагіни (рис. 3.20). Зі збільшенням на 1 одиницю *Lactobacillus* spp. очікується зміна *Bifidobacterium* spp. на 0,563 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 25,1% спостережуваної варіації і *Bifidobacterium* spp.

У групі з ПТМВ при проведенні кореляційного і регресійного аналізу, виявлено статистично достовірний зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між *Bifidobacterium* spp. і *Gardnerella vaginalis* ($R=-0,382$) ($p<0,05$). Зі зменшенням на 1 одиницю *Bifidobacterium* spp очікується зміна *Gardnerella vaginalis* на 0,715 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 14,6% спостережуваної варіації *Gardnerella vaginalis* (рис. 3.21).

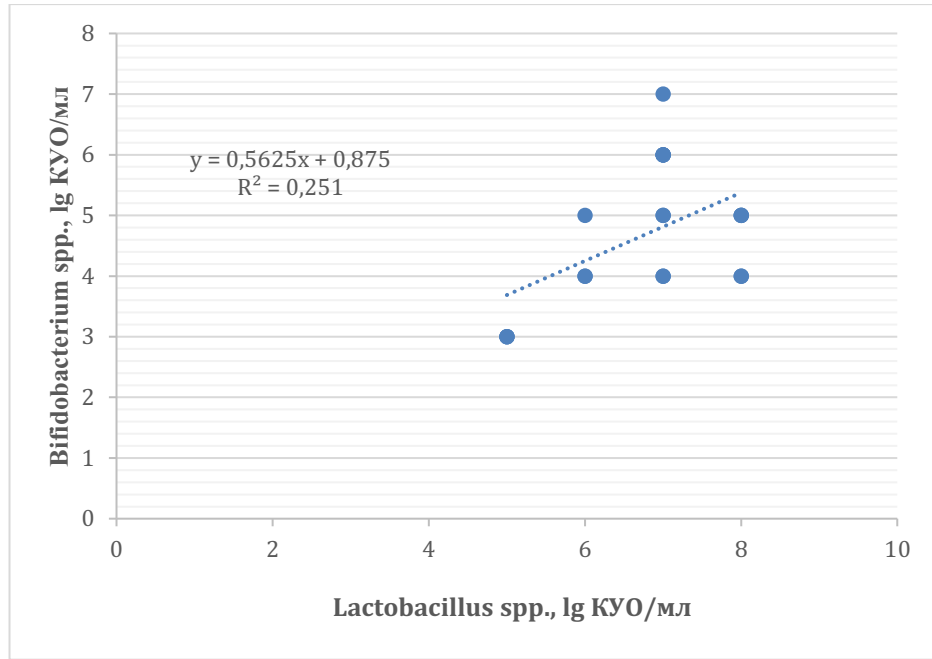


Рисунок 3.20 – Кореляційний зв'язок між *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp

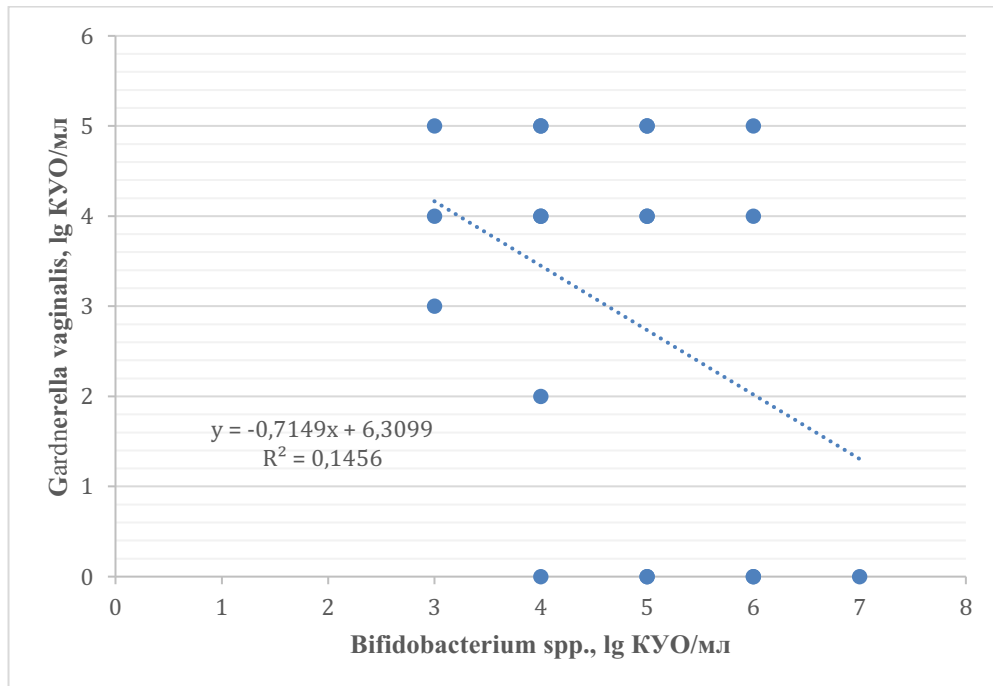


Рисунок 3.21 – Кореляційний зв'язок між *Bifidobacterium* spp. і *Gardnerella vaginalis* у групі жінок з ПТМВ.

У цій групі жінок було встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили був встановлений між *Gardnerella vaginalis* та *Veillonella* spp. ($R=0,385$)

($p < 0,05$). Зі збільшенням на 1 одиницю *Gardnerella vaginalis* очікується зміна *Veillonella* spp. на 0,362 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 14,9% спостережуваної варіації *Veillonella* spp. (рис. 3.22).

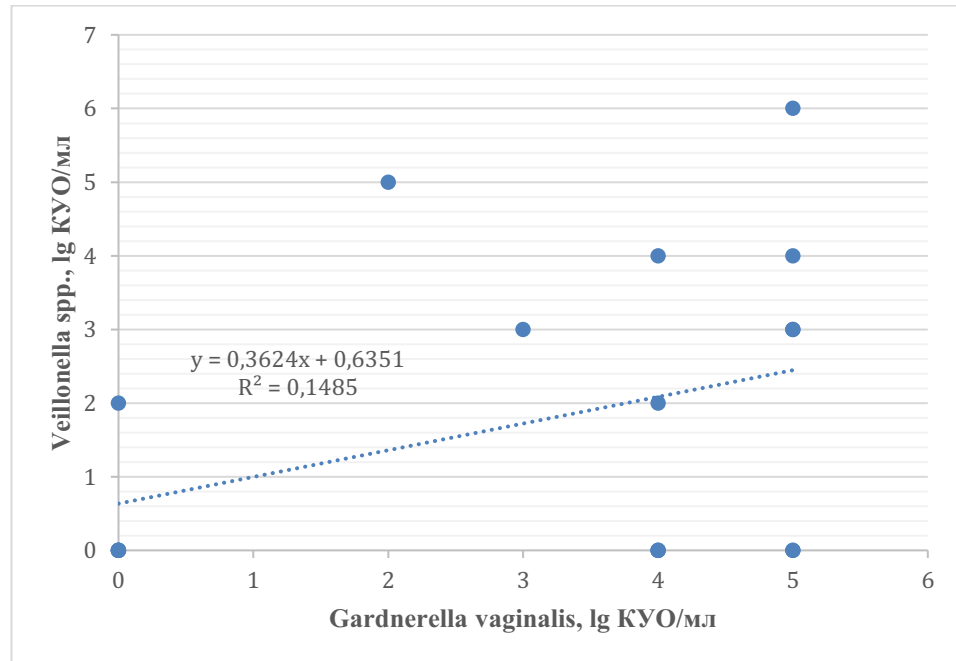


Рисунок 3.22 – Кореляційний зв'язок між *Gardnerella vaginalis* і *Veillonella* spp.

У досліджуваній групі з ПТМВ проведений кореляційний і регресійний аналіз між *Eubacterium* spp. і *Bacteroides* spp. виявив статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили між даними мікроорганізмами ($R=0,469$), ($p < 0,05$), що є свідченням взаємовпливу цих показників при ПТМВ. Зі зменшенням на 1 одиницю *Eubacterium* spp. очікується зміна *Bacteroides* spp. на 0,459 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 22,0% спостережуваної варіації *Bacteroides* spp. (рис. 3.23).

Проведений кореляційний і регресійний аналіз між *Fusobacterium* spp. і *Enterococcus* spp. у досліджуваній групі з ПТМВ виявив статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок значної сили між даними мікроорганізмами ($R=0,697$), ($p < 0,05$), що є свідченням взаємовпливу цих

показників при ПТМВ. Зі зменшенням на 1 одиницю *Fusobacterium* spp. очікується зміна *Enterococcus* spp. на 0,505 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 48,5% спостережуваної варіації *Enterococcus* spp. (рис. 3.24).

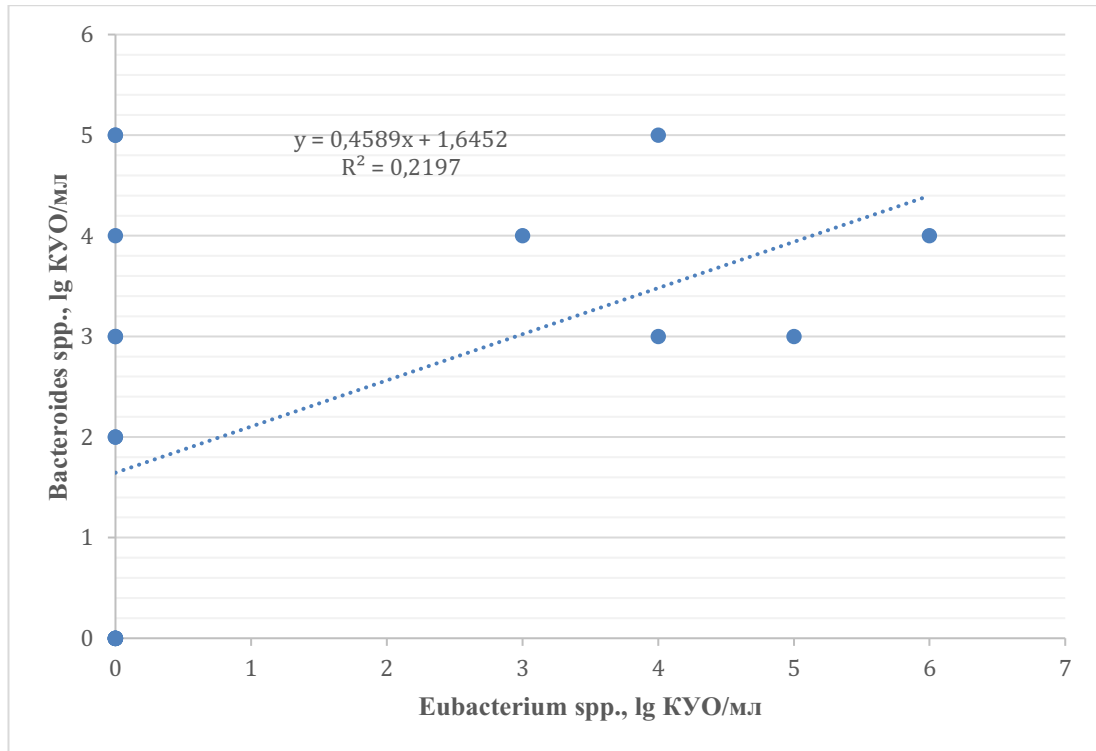


Рисунок 3.23 – Кореляційний зв'язок між *Eubacterium* spp. і *Bacteroides* spp

При проведенні кореляційного і регресійного аналізу між *Enterococcus* spp. і *Corynebacterium* spp. у групі з БВ, виявили статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили між даними мікроорганізмами ($R=0,310$) ($p<0,05$) Зі зменшенням на 1 одиницю *Enterococcus* spp. очікується зміна *Corynebacterium* spp. на 0,179 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 9,6 % спостережуваної варіації *Corynebacterium* spp. (рис. 3.25).

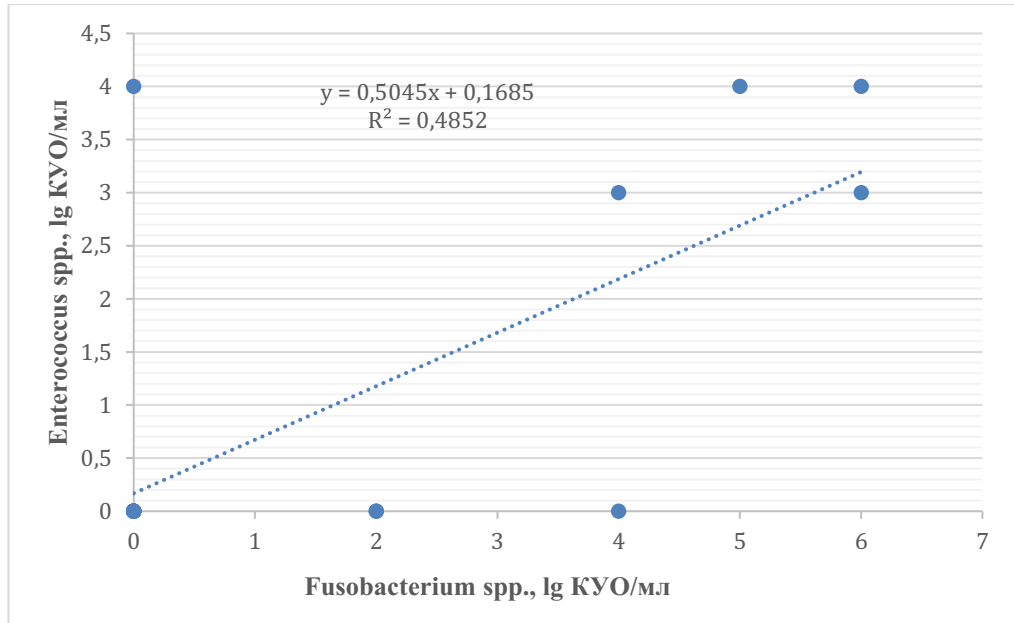


Рисунок 3.24 – Кореляційний зв'язок між *Fusobacterium* spp. і *Enterococcus* spp

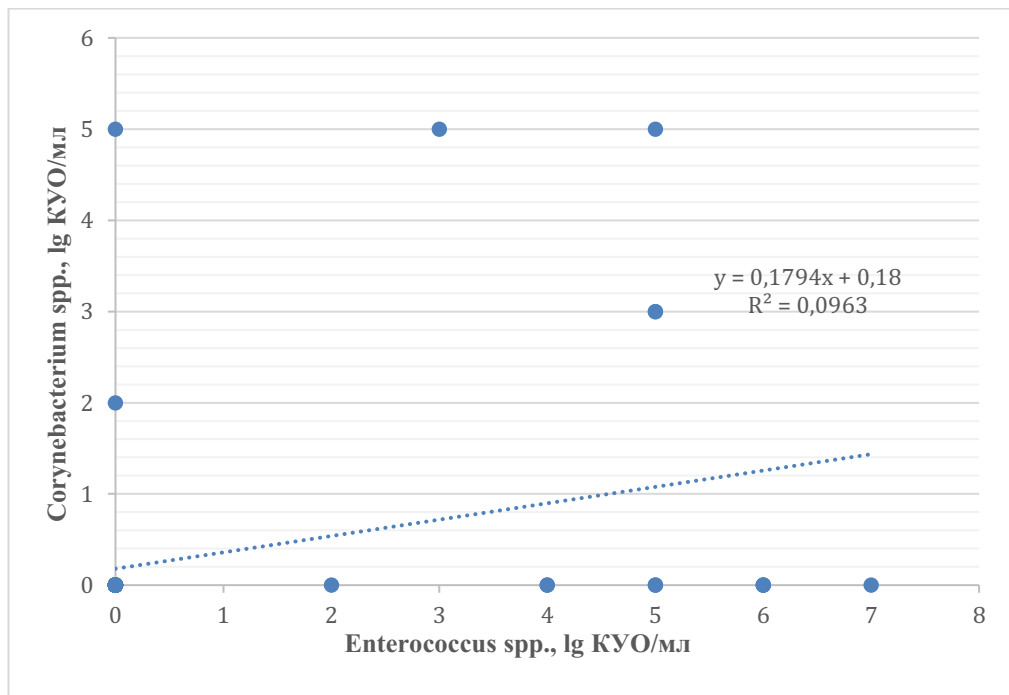


Рисунок 3.25 – Кореляційний зв'язок між *Enterococcus* spp. і *Corynebacterium* spp.

Отже, характерною рисою мікробного обсіменіння піхви у хворих на ПТМВ та БВ є поява нових мікробних штамів, зокрема тих, що належать до

родів: *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus* spp., а також видів *E. coli* та *Staphylococcus haemolyticus*, які не зустрічалися у контрольній групі.

Крім цього, специфічними особливостями жінок із БВ вагіни, порівняно з контрольною групою, є зростання мікробного обсіменіння *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp. та *Candida albicans* при зниженні щільності колонізації або повній відсутності *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.

Наведені у розділі опубліковано у наукових публікаціях автора: статтях [42, 49] і тезах [7, 8, 10, 11, 13 Додатку А].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ
ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З ПРОМІЖНИМ ТИПОМ МІКРОБІОТИ
ВАГІНИ ТА БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ ДО ЛІКУВАННЯ

4.1 Стан клітинного імунітету

Аналіз стану клітинного імунітету у жінок з ПТМВ та БВ показав (табл.4.1), що у групах досліджуваних хворих і контрольній групі вміст Т-лімфоцитів та Т-хелперів, В-лімфоцитів та моноцитів у крові був практично однаковим. Виявлені відмінності між групами були статистично не вірогідними ($p > 0,05$). Так само між цими групами істотно не відрізнялася й величина імунорегуляторного індексу ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 –Стан клітинного імунітету хворих із проміжним типом мікробіоти вагіни та бактеріальним вагінозом до лікування

Змінні	M ± SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
1	2	3	4	5	6
Т-клітини (CD3+,CD19-), M ± SD	75 ± 6	74 – 76	115	54	88
Т-хелпери (CD4+,CD8-), M ± SD	47 ± 7	46 – 48	115	29	62
Т-супрессори/ Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8 +), M ± SD	25 ± 6	24 – 27	115	12	38
Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +), Me	2	1 – 2	115	1	4
Цитотоксичні клітини (CD3 +, CD56 +), Me	6	4 – 8	115	2	25

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
NK-клітини (CD3-, CD56 +), Me	11	7 – 15	115	2	34
В-лімфоцити (CD3-, CD19 +), Me	9	7 – 11	115	4	16
Моноцити (CD14), Me	8	7 – 9	115	5	11
Загальний лейкоцитарний антиген (CD45), Me	99	99 – 100	115	9	100

Ми провели аналіз Т-клітин (CD3+, CD19-) в залежності від групи контролю, другої та третьої груп дослідження. При порівнянні Т-клітин (CD3+, CD19-) залежно від групи дослідження статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,051$) (застосований метод Крускала-Уолліса). У групі жінок з БВ спостерігали тенденцію до зростання цього показника (рис. 4.1).

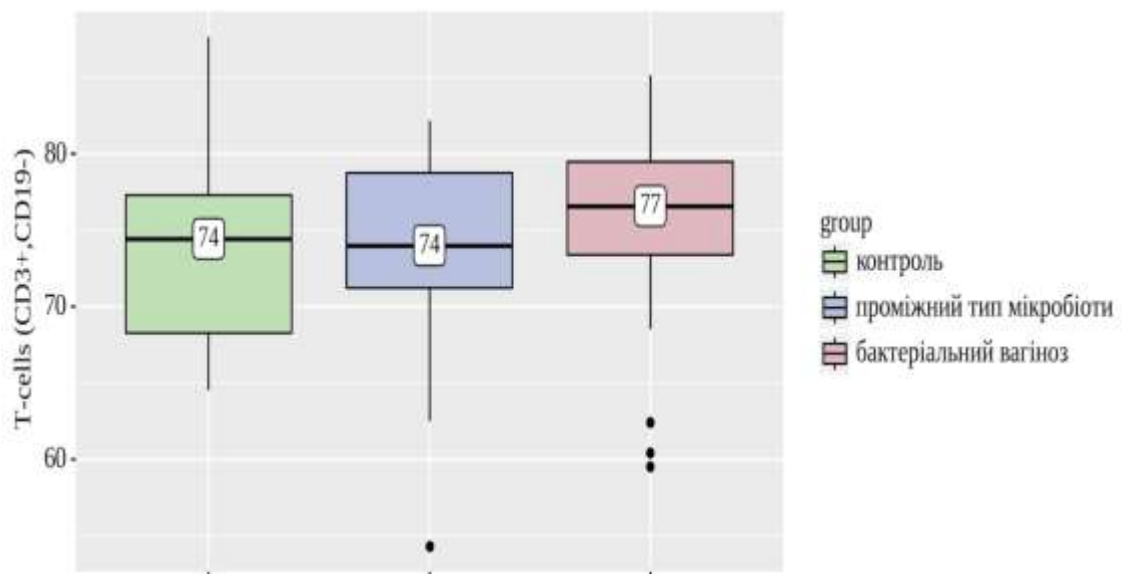


Рисунок 4.1 – Аналіз Т-клітин (CD3+, CD19-) у залежності від групи

Проведений аналіз Т-хелперів (CD4+, CD8-), з урахуванням групи дослідження, статистично значущих різниць не виявив ($p=0,086$) (застосований однофакторний дисперсійний аналіз). У жінок з ПТМВ цей

показник був найнижчим, однак він перебував у межах референтних значень (рис. 4.2).

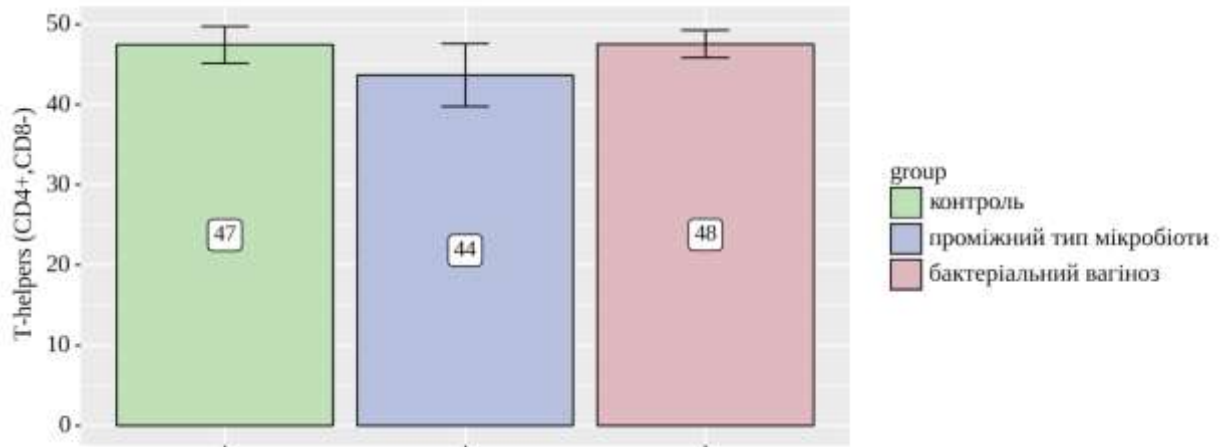


Рисунок 4.2 – Аналіз Т-хелперів (CD4+, CD8-) у досліджуваних групах

При проведенні аналізу Т-супресорних / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) з урахуванням групи обстеження було виявлено статистично значущу різницю ($p=0,001$) – зниження рівня цих клітин у жінок з ПТМВ та БВ (застосований метод Крускала-Уолліса). У жінок з БВ цей показник був нижчим відносно нормоценозу на 16,14 %, а у обстежуваних з ПТМВ на 10,34 % ($p<0,05$) (рис. 4.3).

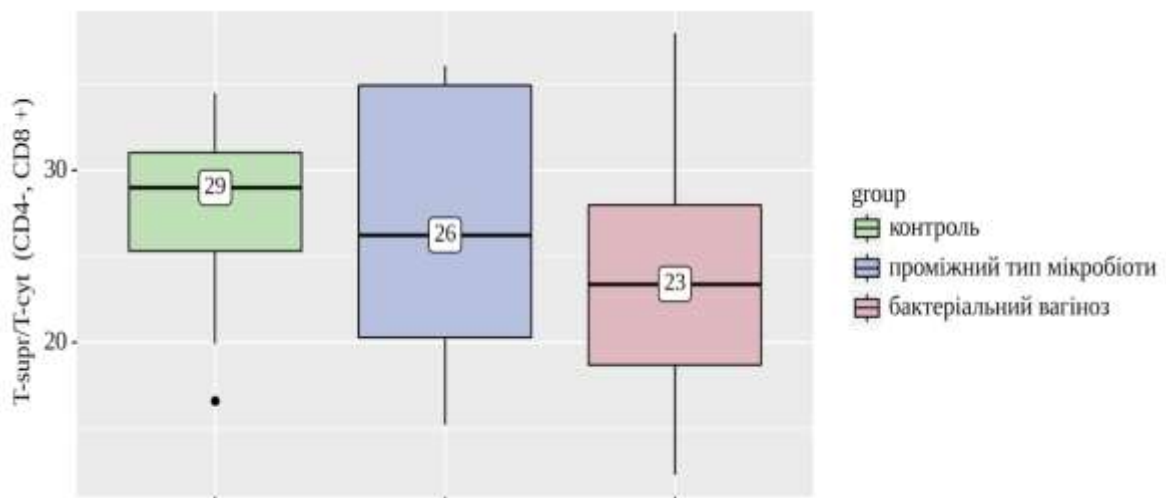


Рисунок 4.3 – Аналіз Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) у досліджуваних групах

Аналіз імунорегуляторного індексу ($CD4^+$, $CD8^- / CD4^-$, $CD8^+$), з урахуванням групи контролю, другої та третьої груп дослідження, статистично значущої різниці не показав ($p=0,102$) (рис. 4.4).

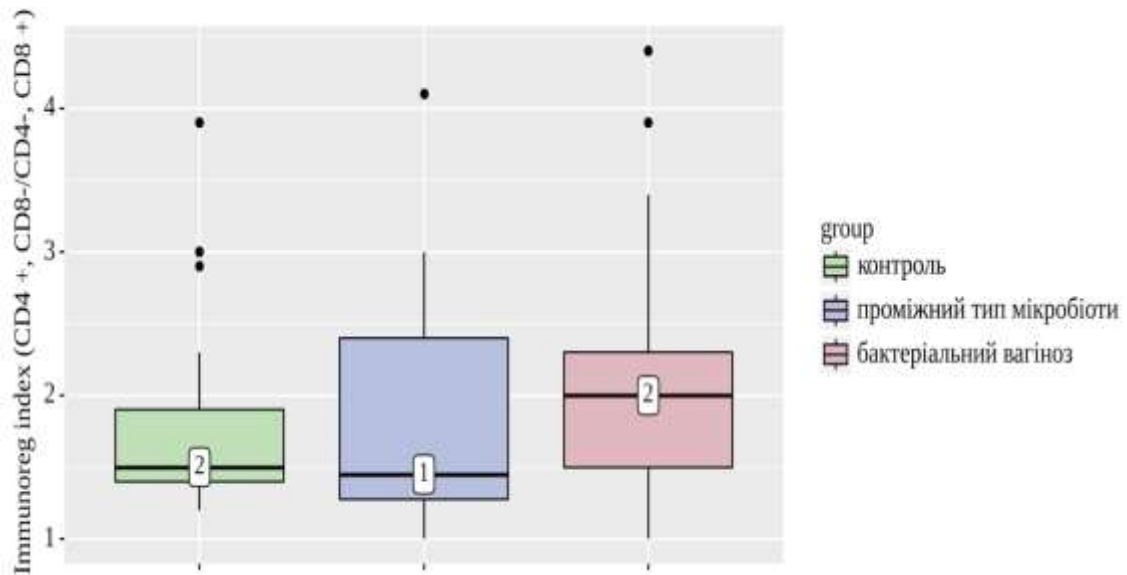


Рисунок 4.4 – Аналіз імунорегуляторного індексу ($CD4^+$, $CD8^- / CD4^-$, $CD8^+$) у досліджуваних групах

Був проведений аналіз НК-клітин ($CD3^-$, $CD56^+$). Під час порівняння НК-клітин ($CD3^-$, $CD56^+$) між досліджуваними групами та групою контролю статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,073$). Проте, у жінок другої групи спостерігається тенденція до зростання цього показника У свою чергу вміст НК-кілерів у крові статистично вірогідно переважав у групі хворих на ПТМВ на 31,9 %, відносно групи контролю ($p<0,05$) (рис. 4.5).

При вивченні показників ($CD3^-$, $CD19^+$), ($CD3^+$, $CD56^+$) та ($CD45$) статистичної різниці між показниками різних груп обстеження не було виявлено і всі вони були в межах референтних значень. Під час порівняння рівня В-лімфоцитів ($CD3^-$, $CD19^+$) у залежності від групи нормоценозу статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,851$) (рис. 4.6).

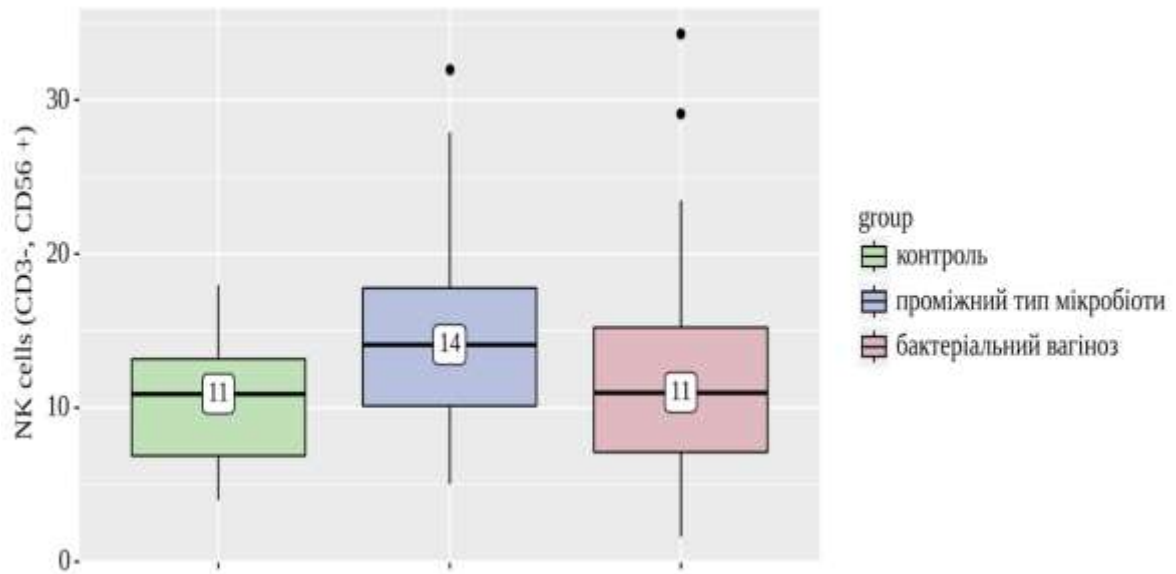


Рисунок 4.5 – Аналіз NK-клітин (CD3-, CD56 +) у досліджуваних групах

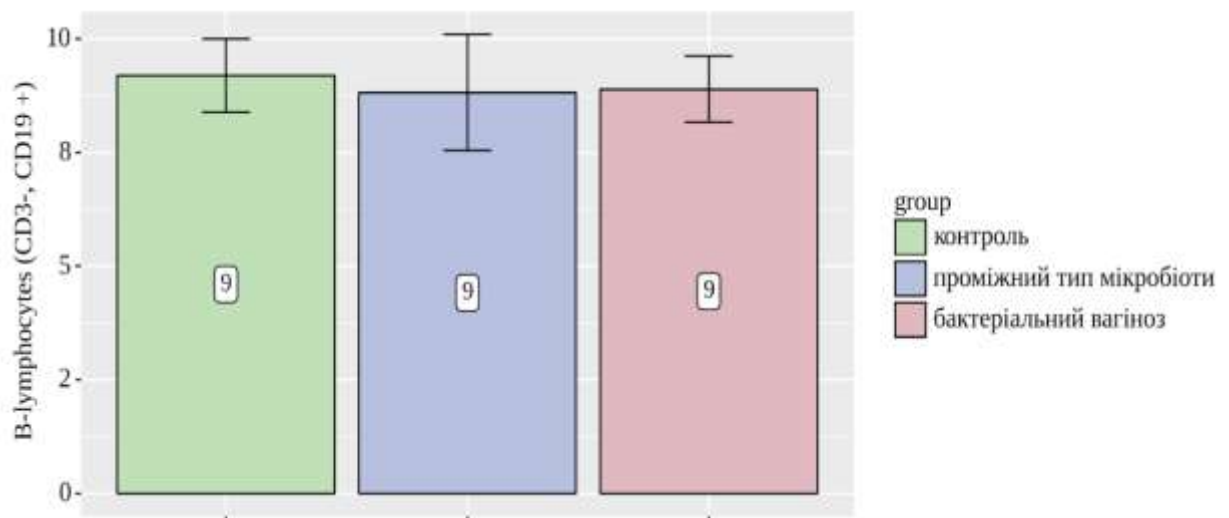


Рисунок 4.6 – Аналіз В-лімфоцитів (CD3-, CD19 +) у досліджуваних групах

Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+) в усіх обстежуваних групах були в межах референтних значень і статистично значущої різниці між ними не виявлено ($p=0,198$) (рис. 4.7). У той же час вміст цитотоксичних клітин у крові жінок з БВ був вищим на 18,5 %, ніж у контрольній групі ($p<0,05$).

Показники моноцитів (CD14) у залежно від групи контролю статистично достовірно не відрізнялись ($p=0,662$) (рис. 4.8).

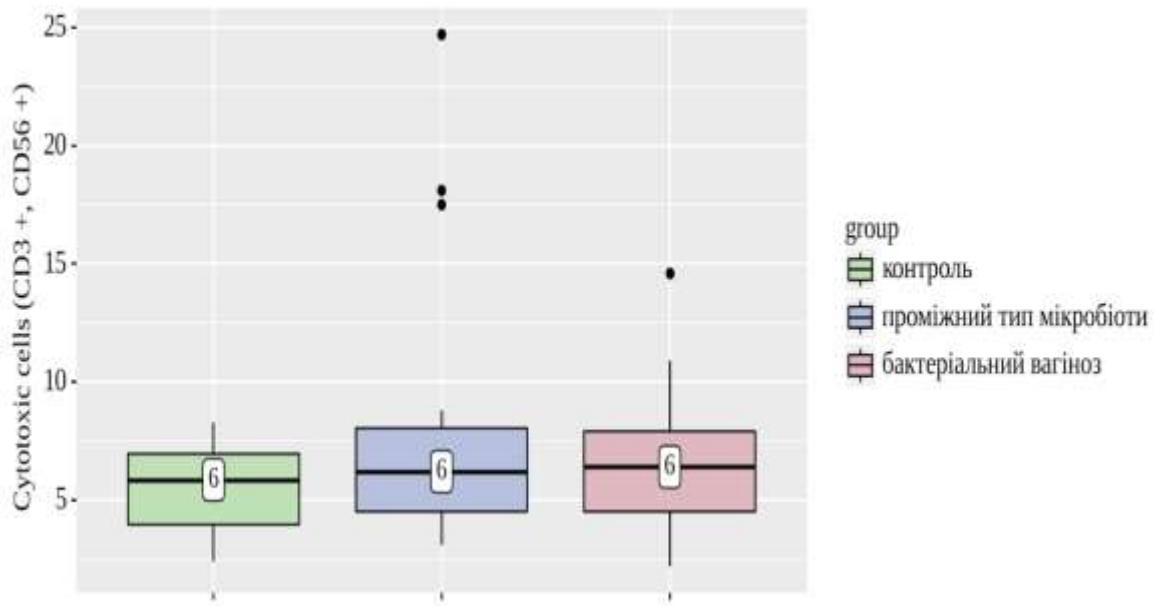


Рисунок 4.7 – Аналіз цитотоксичних клітини (CD3+, CD56+) у досліджуваних групах

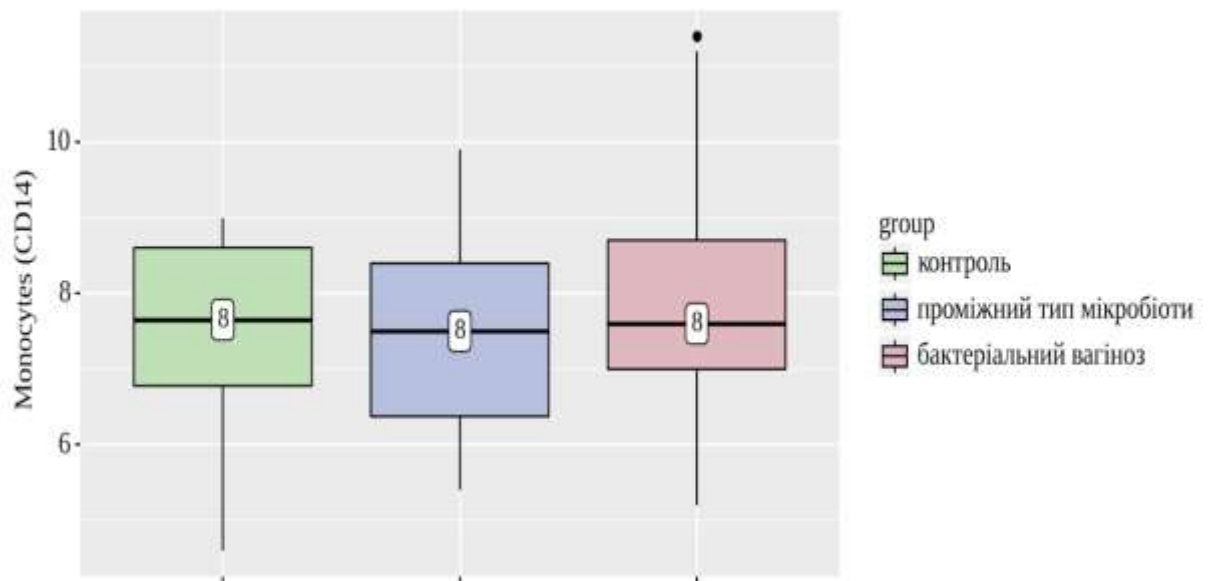


Рисунок 4.8 – Аналіз (CD14) у досліджуваних групах

При порівнянні GLA (CD45) у залежності від групи статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,145$). В обох групах хворих до лікування суттєво меншим, порівняно з контролем, виявився показник загального лейкоцитарного антигену ($p<0,01$) (рис. 4.9).

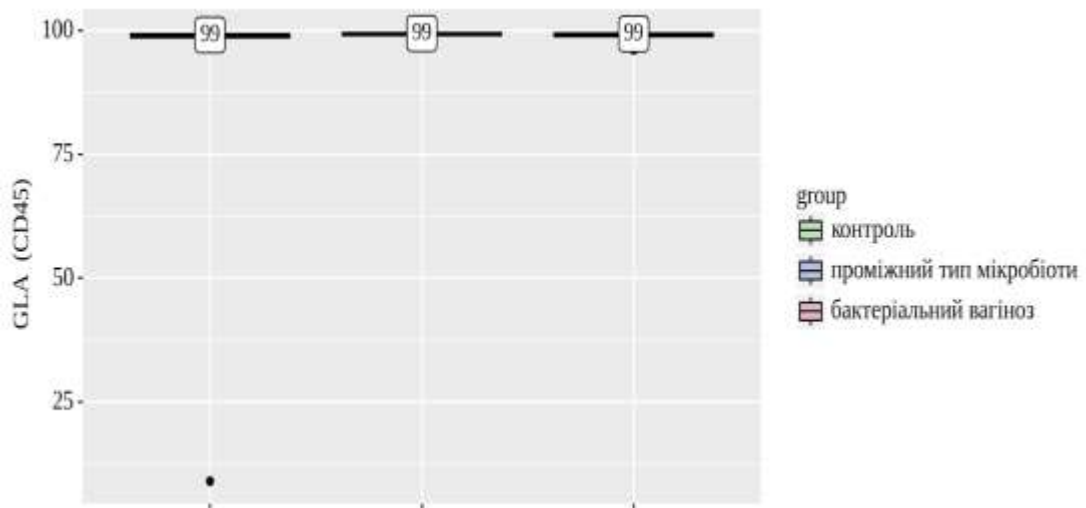


Рисунок 4.9 – Аналіз CD45 з урахуванням групи

Порівняння груп хворих між собою показало, що за більшістю показників клітинного імунітету відмінності між цими групами були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Як показали результати вивчення фагоцитарної активності лейкоцитів (табл. 4.2), розвиток ПТМВ та БВ вагіни суттєво не змінював цього показника.

Таблиця 4.2 – Стан ФАН у жінок ПТМВ та БВ до лікування

Змінні	M ± SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
ФАН (спонтанна), Me	110	104 – 119	115	86	130
ФАН (індукована), Me	260	225 – 279	115	156	324
Фагоцитарний індекс Me	2	2 – 2	115	2	20
Проліферативна активність лімфоцитів, Me	1	1 – 1	115	1	2

Відмінності величин спонтанної та індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів, а також фагоцитарного індексу у групах хворих до лікування порівняно з контрольною групою були статистично не вірогідними ($p > 0,05$).

Так само не виявлено істотних відмінностей і між групами хворих із ПТМВ та БВ ($p>0,05$).

Під час порівняння ФАН (спонтанної) у залежності від групи контролю, другої і третьої груп статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,866$). Проте, у групі з ПТМВ показник був меншим на 0,66%, а в жінок з БВ спостерігалась тенденція до зростання на 1,03 %, відносно групи контролю ($p>0,05$) (рис. 4.10).

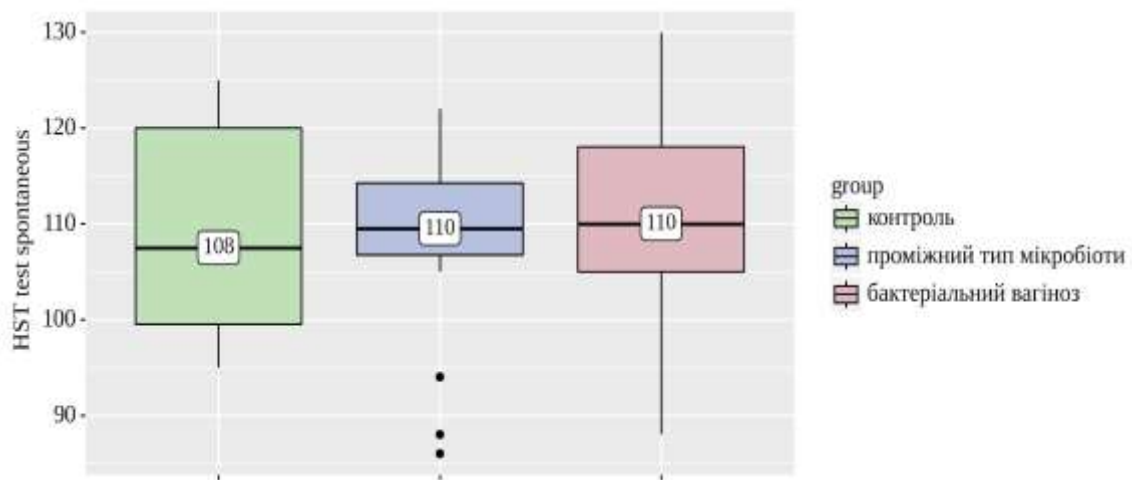


Рисунок 4.10 – Аналіз ФАН (спонтанна) у досліджуваних групах

При порівнянні індукованої ФАН у досліджуваних групах статистично значущої різниці не виявлено ($p=0,192$) (застосований однофакторний дисперсійний аналіз). Проте, у жінок з ПТМВ та БВ спостерігається тенденція до зниження цього показника. Цей показник у другій групі був меншим на 6,08 %, а в третій на 5,32% відносно показників КГ ($p>0,05$) (рис. 4.11).

Також не спостерігалось змін фагоцитарного індексу у другій та третій обстежуваних групах в залежності від групи контролю. Статистично значущої різниці між ними не виявлено ($p=0,178$) і всі вони були в межах допустимих референтних значень (застосований метод Крускала-Уолліса) (рис. 4.12).

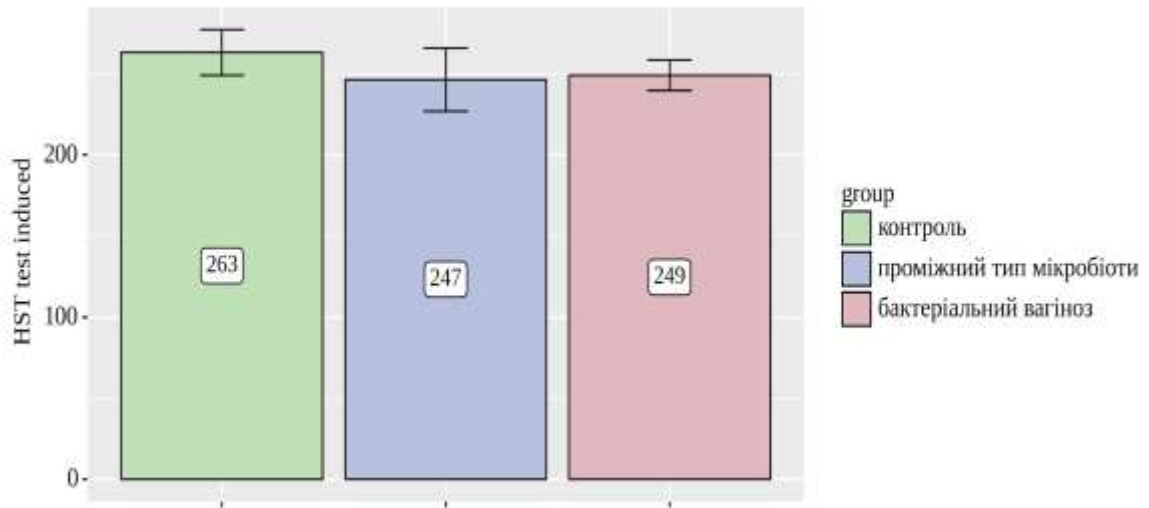


Рисунок 4.11 – Аналіз ФАН (індукована) у досліджуваних групах

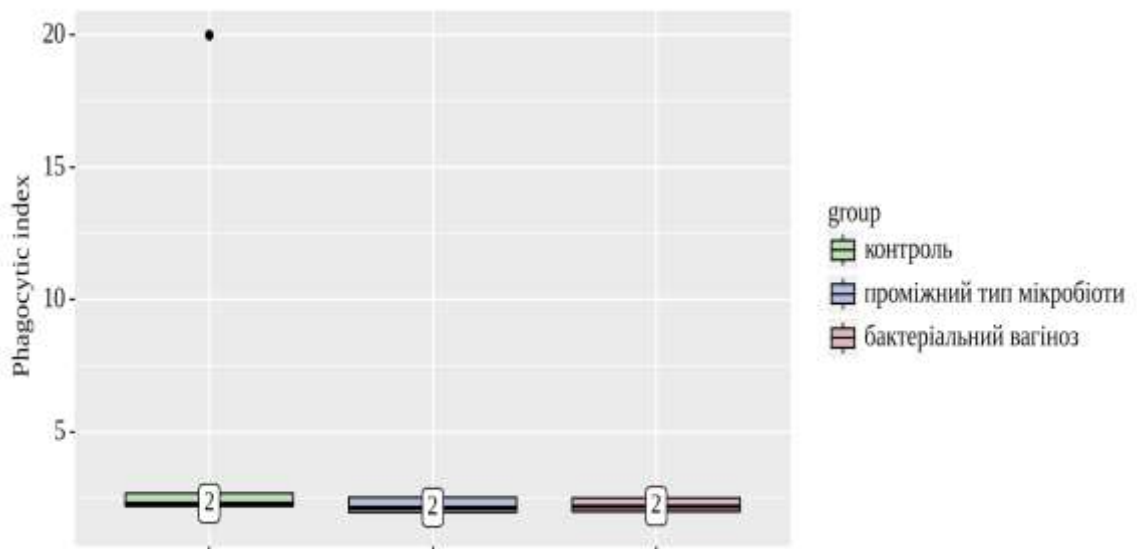


Рисунок 4.12 – Аналіз фагоцитарного індексу у досліджуваних групах

При порівнянні ПАЛ статистично значущі різниці були виявлені в залежності від групи контролю, другої і третьої груп обстеження ($p=0,012$) ПАЛ у групі хворих на ПТМВ виявилася вірогідно меншою відносно контролю (на 9,3 %, $p<0,05$), проте суттєво не відрізнялася порівняно з показниками жінок із БВ (застосований метод Крускала-Уолліса) (рис. 4.13).

Таким чином, у хворих на ПТМВ та БВ вагіни до лікування виявлено практично однакові величини показників ФАЛ порівняно з контрольною

групою, так і між собою за виключенням рівня ПАЛ, яка у хворих на ПТМВ є істотно меншою, ніж у групі контролю.

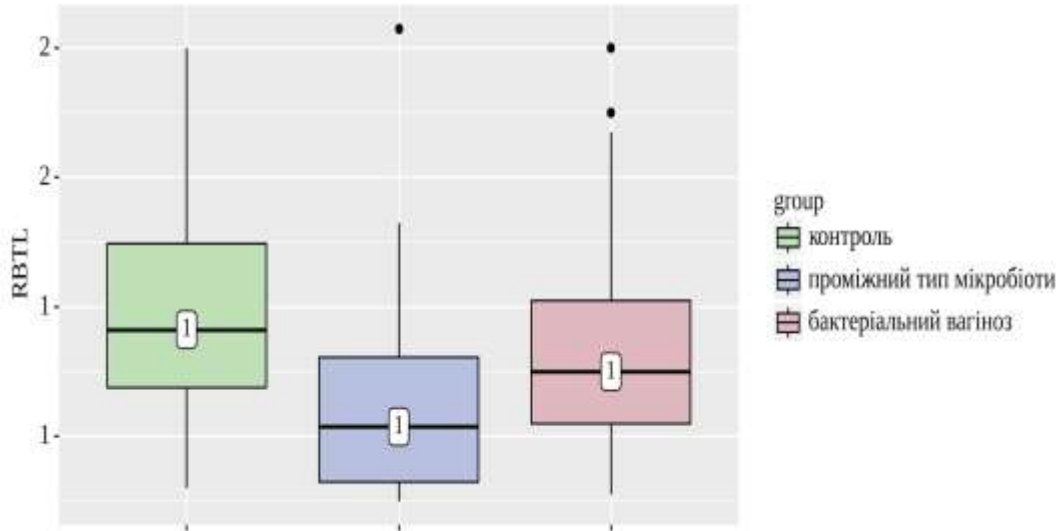


Рисунок 4.13 – Аналіз показників ПАЛ у досліджуваних групах

При вивченні клітинної ланки імунної системи звертали увагу на циркулюючі імунні комплекси (табл. 4.3) та застосовували метод Крускала-Уолліса.

Таблиця 4.3 – Рівень ЦІК у сироватці крові хворих із ПТМВ та БВ до лікування

Змінні	$M \pm SD /$ Me	95% CI / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Циркулюючі імунні комплекси (великий), Me	8	6 – 10	115	3	32
Циркулюючі імунні комплекси (середній), $M \pm SD$	79 ± 8	78 – 81	115	61	105
Циркулюючі імунні комплекси (малий), Me	169	163 – 176	115	17	199

При проведенні порівняння рівня ЦІК (великі), були виявлені статистично значущі різниці залежно від групи обстеження ($p < 0,05$). У групі з ПТМВ спостерігалась тенденція до зниження їх функціональної активності ($p = 0,035$). Разом з тим, у групі жінок з БВ рівень у сироватці крові великих ЦІК виявився вірогідно більшим порівняно з контролем на 41,45 % ($p < 0,001$). Аналогічно у цій групі величина досліджуваного показника була більшою й порівняно з групою хворих на ПТМВ на 59,26 % ($p < 0,001$) (рис. 4.14).

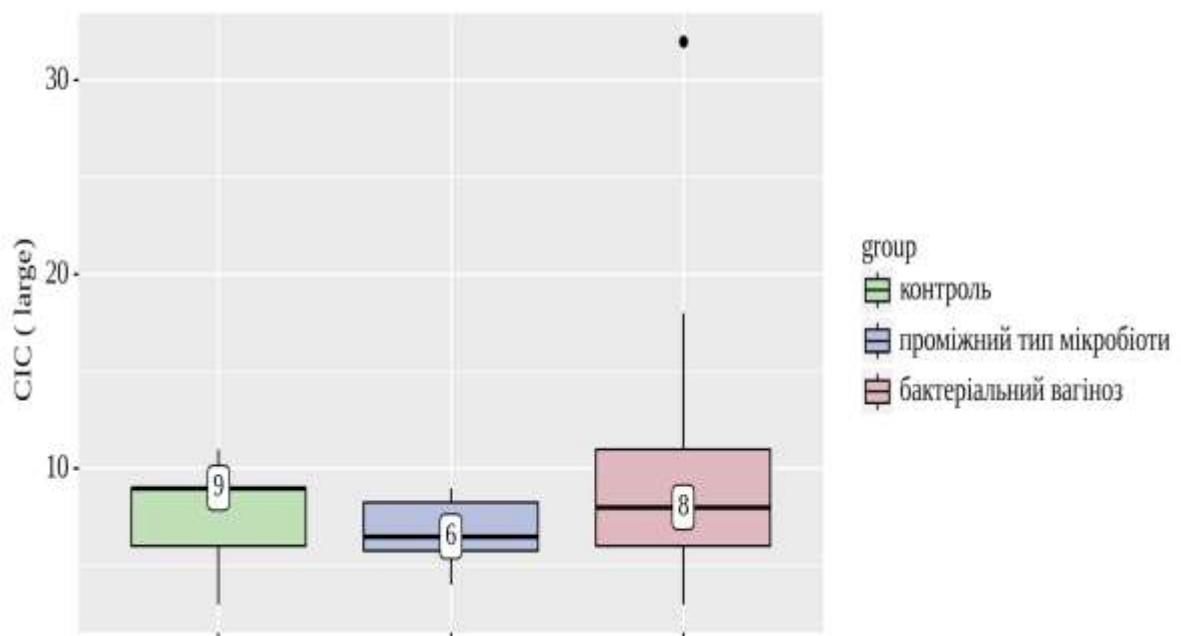


Рисунок 4.14 – Аналіз ЦІК (великих) у досліджуваних групах

При порівнянні ЦІК (середніх) ($p = 0,483$) та ЦІК (дрібних) ($p = 0,470$) залежно від групи контролю, другої і третьої груп обстеження, статистично значущих різниць не виявлено. У жінок з ПТМВ рівень ЦІК (середніх) був нижчим відносно групи контролю на 7,23 %, а ЦІК (дрібні) були вищими відносно інших досліджуваних груп. Проте ці показники залишалися в межах референтних значень (рис. 4.15, 4.16).

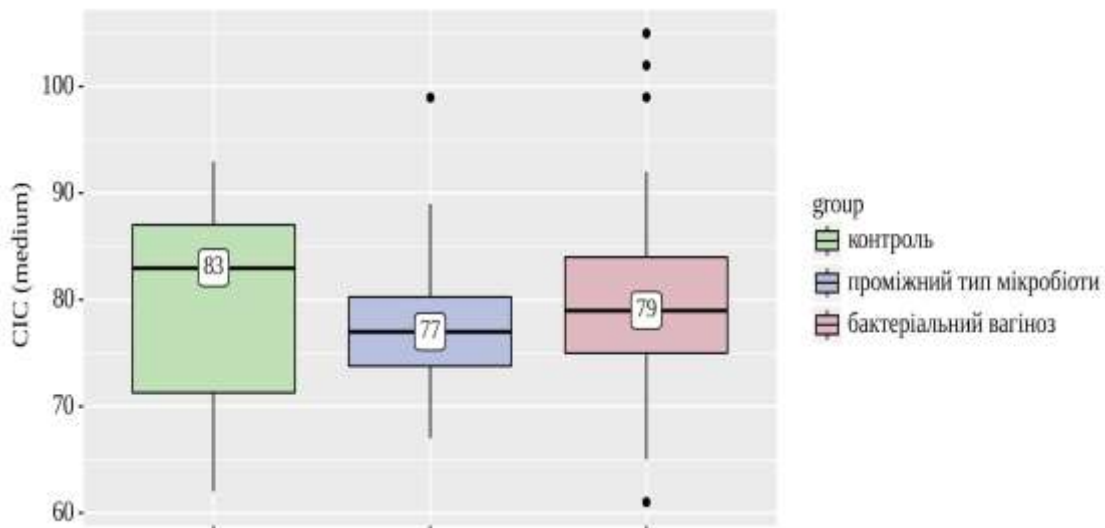


Рисунок 4.15 – Аналіз ЦІК (середніх) у досліджуваних групах

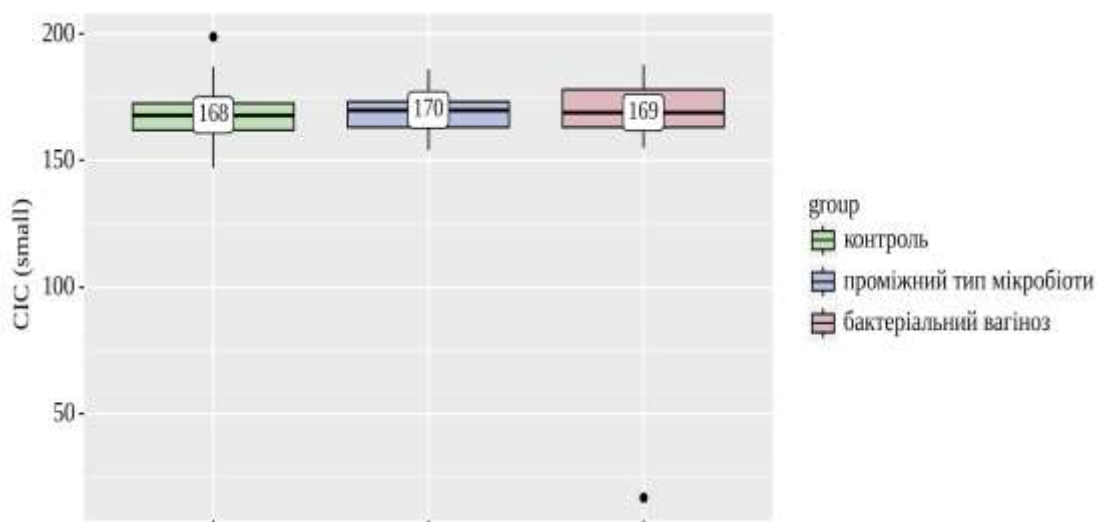


Рисунок 4.16 – Аналіз ЦІК (дрібні) у досліджуваних групах

4.2 Стан гуморального імунітету у досліджуваних групах

Аналіз показників гуморального імунітету показав (табл. 4.4), що у хворих на ПТМВ і БВ до лікування, порівняно з контролем, виявили статистично вірогідно більший вміст у сироватці крові Ig E і зниження рівня IgM та Ig A в сироватці крові із застосуванням методу Крускала-Уолліса.

Таблиця 4.4 – Ступінь відхилень від рівня контролю вмісту імуноглобулінів класів А, М, G та Е в сироватці крові у хворих із ПТМВ та БВ до лікування

Змінні	М ± SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
IgA, Me	2	1 – 2	115	1	5
IgM, М ± SD	2 ± 1	1 – 2	115	0	5
IgG, Me	11	10 – 13	115	7	21
IgE, Me	32	18 – 58	115	6	1123
C3, М ± SD	1 ± 0	1 – 1	115	0	2
C4, Me	0	0 – 0	115	0	0

У досліджуваних групах проведено аналіз IgA. Згідно з отриманими даними, були виявлені статистично значущі різниці залежно від групи обстеження ($p=0,009$). Вміст в сироватці крові IgA виявився вірогідно меншим на 21,72 % ($p<0,05$) у групі хворих із БВ порівняно з групою хворих із ПТБВ, та на 19,15 % відносно групи контролю (рис. 4.17).

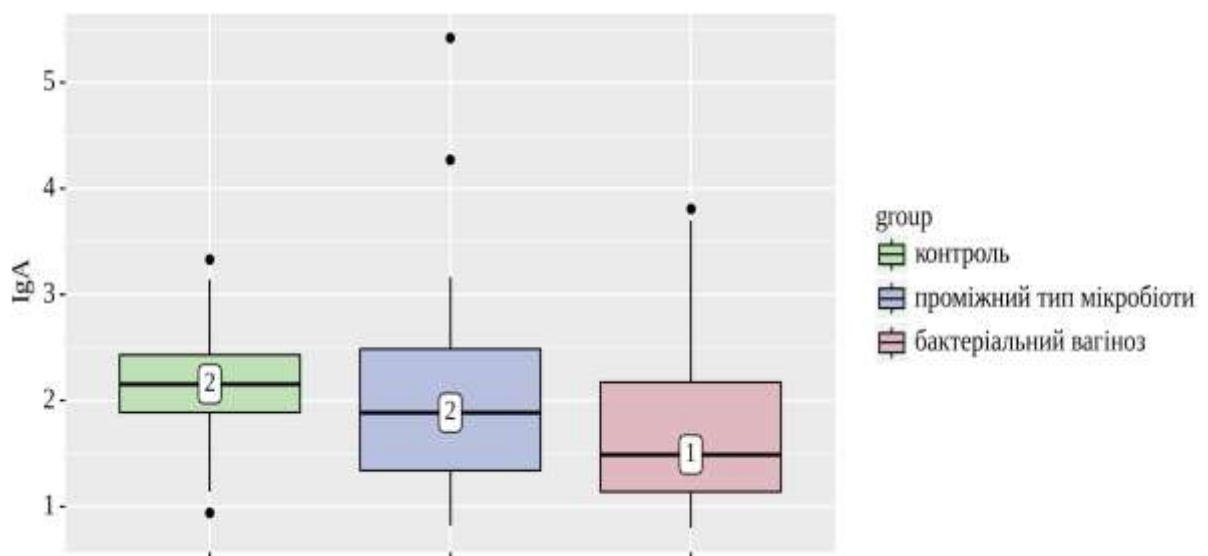


Рисунок 4.17 – Аналіз IgA у досліджуваних групах.

При порівнянні показників IgM в досліджуваних групах статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,169$). Проте, у групі другій цей показник був меншим відносно групи контролю на 16,97 % і відносно третьої групи на 16,79 % ($p>0,05$) (рис. 4.18).

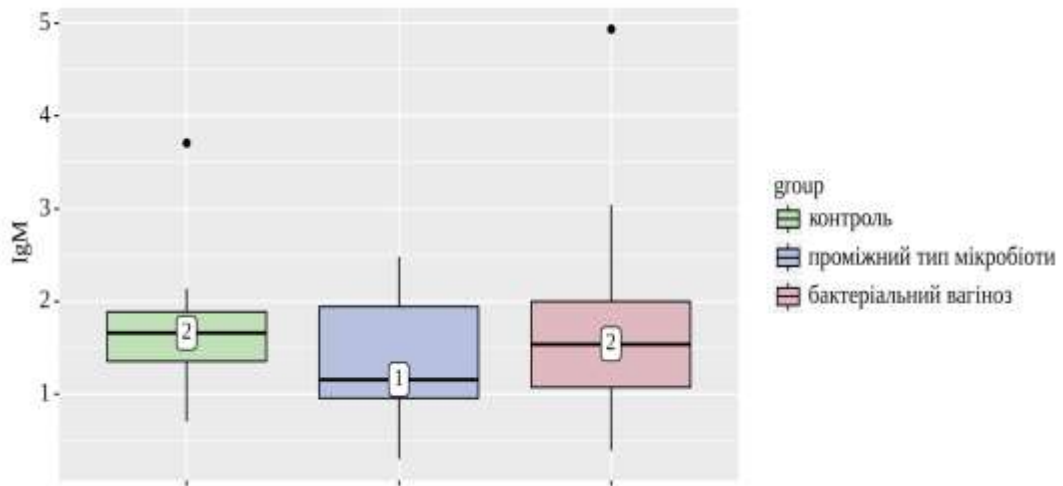


Рисунок 4.18 – Аналіз IgM у досліджуваних групах

Рівень IgG в усіх групах обстежень істотно не відрізнявся і статистично значущих різниць не виявлено ($p=0,458$) (рис. 4.19). При порівнянні показників IgE в залежності від групи контролю, другої і третьої груп дослідження статистично значущих різниць теж не було виявлено ($p=0,543$) (рис. 4.20)

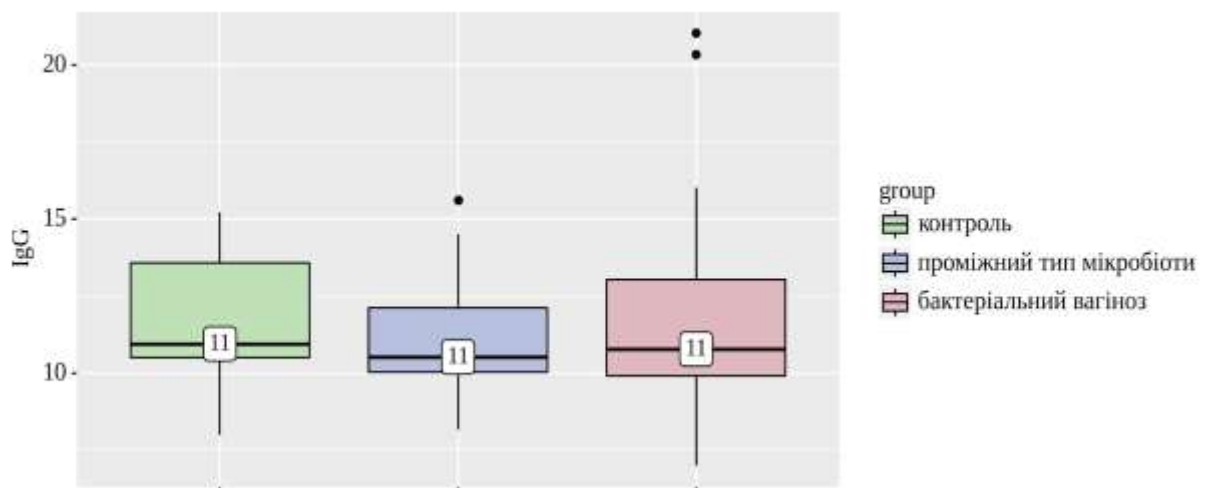


Рисунок 4.19 – Аналіз IgG у досліджуваних групах

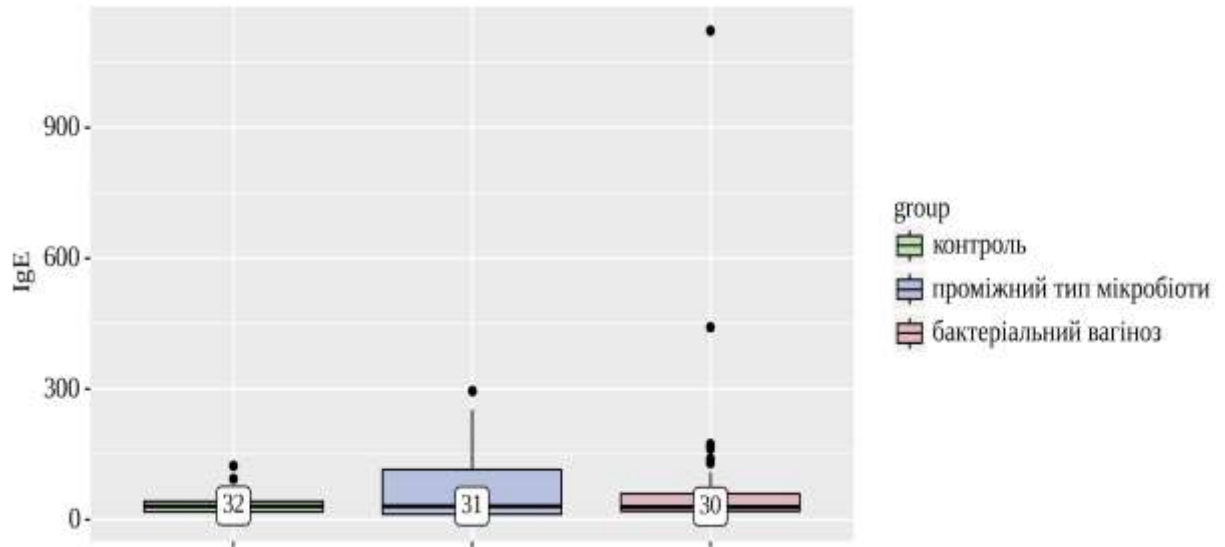


Рисунок 4.20 – Аналіз IgE у досліджуваних групах.

Був проведений аналіз системи комплементу. Видові зміни мікробіоти вагіни при БВ не призводили до розвитку запального процесу, що не забезпечує активації системи комплементу. Зниження концентрації С3 і С4 у крові жінок ПТМВ та БВ призводить до порушень активації системи фагоцитозу та розвитку запального процесу. При порівнянні С3 комплементу було виявлено статистично значущі різниці в залежності від групи обстеження ($p=0,013$). Цей показник у жінок з ПТМВ був меншим на 11,11 % а у жінок з БВ на 13,67 % відносно групи жінок з нормоценозом ($p<0,05$)(рис. 4.21).

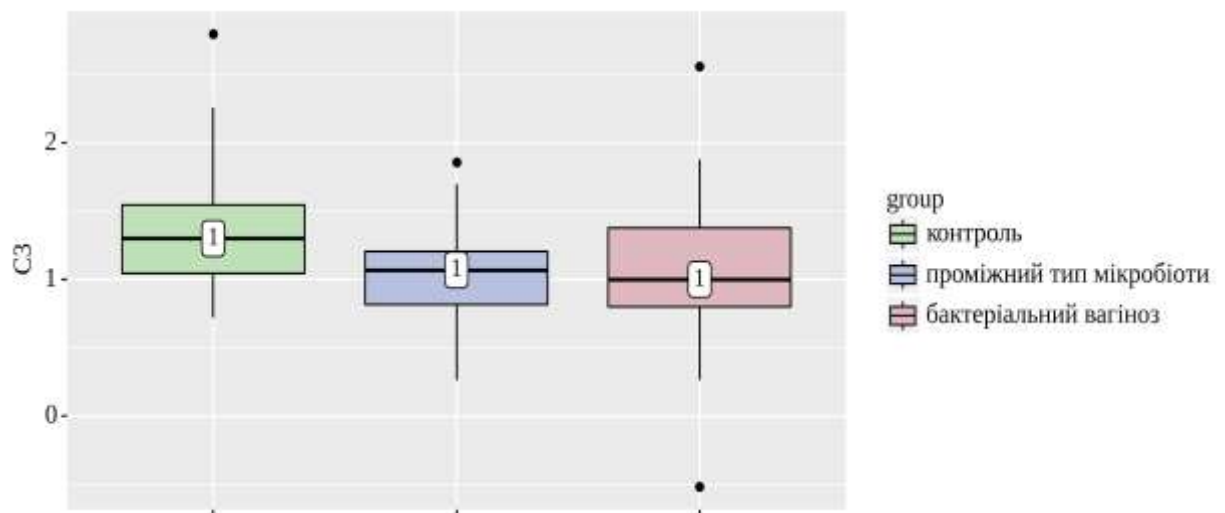


Рисунок 4.21 – Аналіз С3 у досліджуваних групах.

Концентрація С4 комплементу теж зменшувалась відповідно до розвитку порушень мікробіоти вагіни. У жінок з ПТМВ концентрація С4 була меншою на 4,54 % а при БВ на 13,63 % відносно показника групи контролю ($p < 0,05$).

4.3 Кореляційний аналіз показників імунної системи

Був проведений аналіз Т-супресорів/ Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) з урахуванням контрольної та дослідної груп зі застосуванням методу Манна-Уїтні (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) з урахуванням контрольної та дослідної груп

Група дослідження	Т-супресори/ Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8 +)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Контроль	29	25 – 31	30	0,002*
Дослід	24	19 – 29	85	
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)				

Згідно з отриманими даними, при порівнянні Т-супресорів/ Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) були виявлені статистично значуща різниця між досліджуваними групами ($p = 0,002$)

Оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання з урахуванням зниження концентрації Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) проводили за допомогою ROC-аналізу (рис. 4.22).

Площа під ROC-кривою становила $0,689 \pm 0,060$ з інтервалом довіри 95 %: 0,573 - 0,806. Отримана модель була статистично значущою ($p = 0,002$).

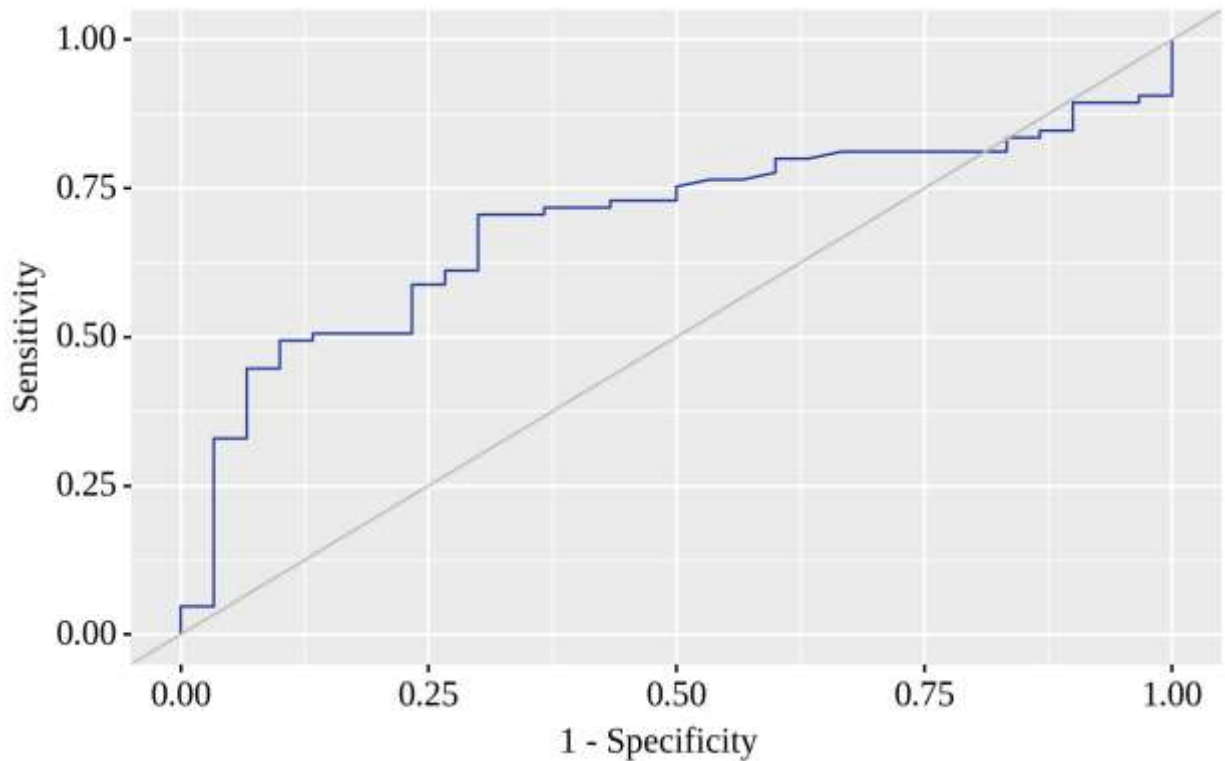


Рисунок 4.22 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності розвитку захворювання у контрольній та дослідній групах від Т-супресорів/ Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +)

Порогове значення Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), що відповідає найвищому значенню статистики Юдена J, становить 27,800. Якщо вміст Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) був нижчим за дане значення, це вказує на можливий розвиток захворювання. Чутливість та специфічність методу склали 70,6 % та 70,0 %, відповідно (рис. 4.23) (табл. 4.6).

Також ми провели кореляційний та егресійний аналіз зв'язку між Т-клітинами (CD3+,CD19-) та Т-хелперами (CD4+,CD8-) у дослідній групі. Сила кореляційного зв'язку була оцінена за шкалою Чаддока ($p < 0,05$) (табл. 4.7).

Було виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили між Т-хелперами (CD4+,CD8-) та Т-клітинами (CD3+,CD19-) у дослідній групі.

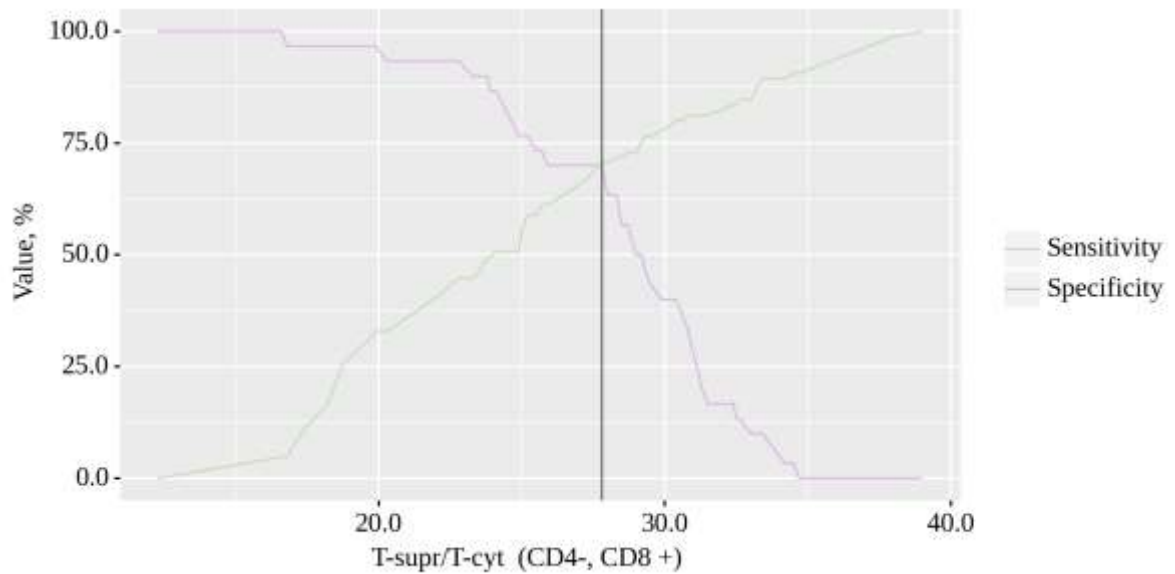


Рисунок 4.23 – Аналіз чутливості та специфічності контрольної і дослідної груп в залежності від Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+)

Таблиця 4.6 – Поріг чутливості та специфічності Т-супресорів/ Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+)

Поріг	Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	PPV	NPV
29	75.3	50.0	81.0	41.7
29	72.9	50.0	80.5	39.5
29	72.9	56.7	82.7	42.5
28	71.8	56.7	82.4	41.5
28	71.8	63.3	84.7	44.2
28	70.6	63.3	84.5	43.2
28	70.6	70.0	87.0	45.7
27	67.1	70.0	86.4	42.9
27	64.7	70.0	85.9	41.2
26	61.2	70.0	85.2	38.9
26	61.2	73.3	86.7	40.0
26	58.8	73.3	86.2	38.6
25	58.8	76.7	87.7	39.7
25	57.6	76.7	87.5	39.0
25	55.3	76.7	87.0	37.7
25	50.6	76.7	86.0	35.4
24	50.6	86.7	91.5	38.2

Таблиця 4.7 – Аналіз кореляційного зв'язку між Т-клітинами (CD3+,CD19-) та Т-хелперами (CD4+,CD8-)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	r_{xy}	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
Т-клітини (CD3+,CD19-) – Т-хелпери (CD4+,CD8-)	0,488	Помірна	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Спостережувана залежність Т-хелперів (CD4+,CD8-) від Т-клітин (CD3+,CD19-) описується лінійним регресійним рівнянням:

$$Y_{\text{Т-хелпери (CD4+,CD8-)}} = 0,635 \times X_{\text{Т-клітини (CD3+,CD19-)}} - 1,358$$

Зі збільшенням Т-клітин (CD3+,CD19-) на 1 очікується зміна Т-хелперів (CD4+,CD8-) на 0,635. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 23,8 % спостережуваної варіації Т-хелперів (CD4+,CD8-) (рис. 4.24).

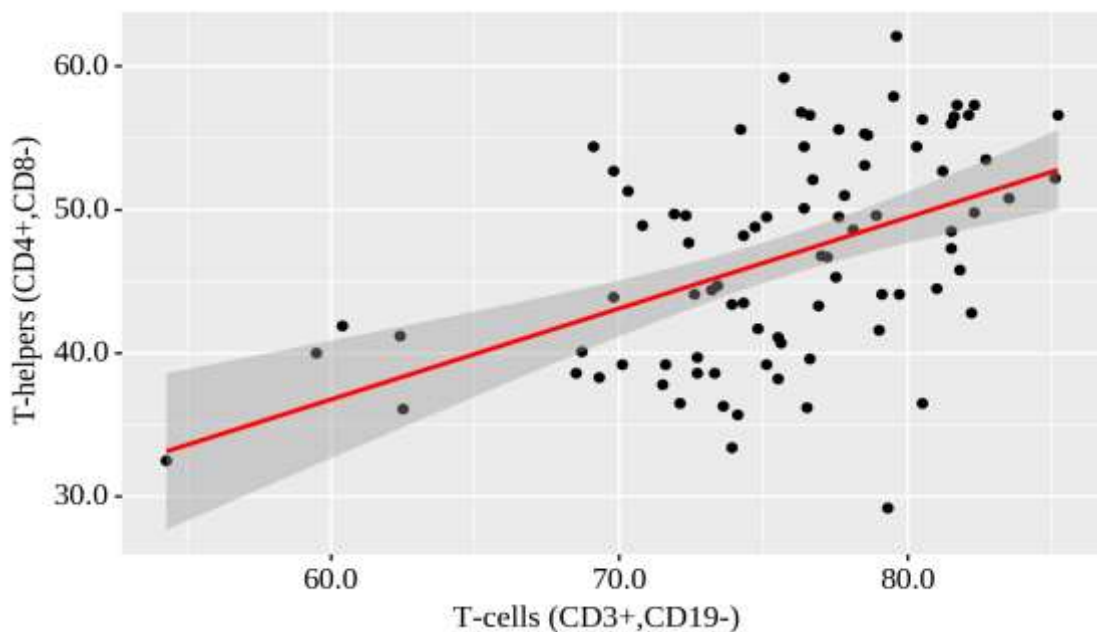


Рисунок 4.24 – Кореляційний зв'язок між Т-хелперами (CD4+, CD8-) і Т-клітинами (CD3+, CD19-)

При проведенні кореляційного та регресійного аналізу між Т-клітинами (CD3+, CD19-) і NK-клітинами (CD3-, CD56+) у дослідній групі було отримано зворотню кореляцію помірної сили (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Аналіз кореляційного зв'язку між Т-клітинами (CD3+, CD19-) і NK-клітинами (CD3-, CD56+)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
Т-клітини (CD3+,CD19-) – NK-клітини (CD3-, CD56 +)	-0,445	Помірна	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Виявлена залежність NK-клітин (CD3-, CD56+) від Т-клітин (CD3+, CD19-) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{NK клітини (CD3-, CD56+)}} = -0,697 \times X_{\text{Т-клітини (CD3+,CD19-)}} + 65,238$$

Зі зменшенням на 1 одиницю Т-клітин (CD3+, CD19-) очікується зміна NK-клітин (CD3-, CD56+) на 0,697 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 39,0 % спостережуваної варіації NK-клітин (CD3-, CD56+) у досліджуваних групах (рис. 4.25).

Проведений аналіз кореляційного зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) і NK-клітинами (CD3-, CD56+) показав наявність зворотнього кореляційного зв'язку помірної сили (табл. 4.9).

Виявлена залежність NK-клітин (CD3-, CD56+) від В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{NK клітини (CD3-, CD56+)}} = -0.743 \times X_{\text{В-лімфоцити (CD3-, CD19+)}} + 19.224$$

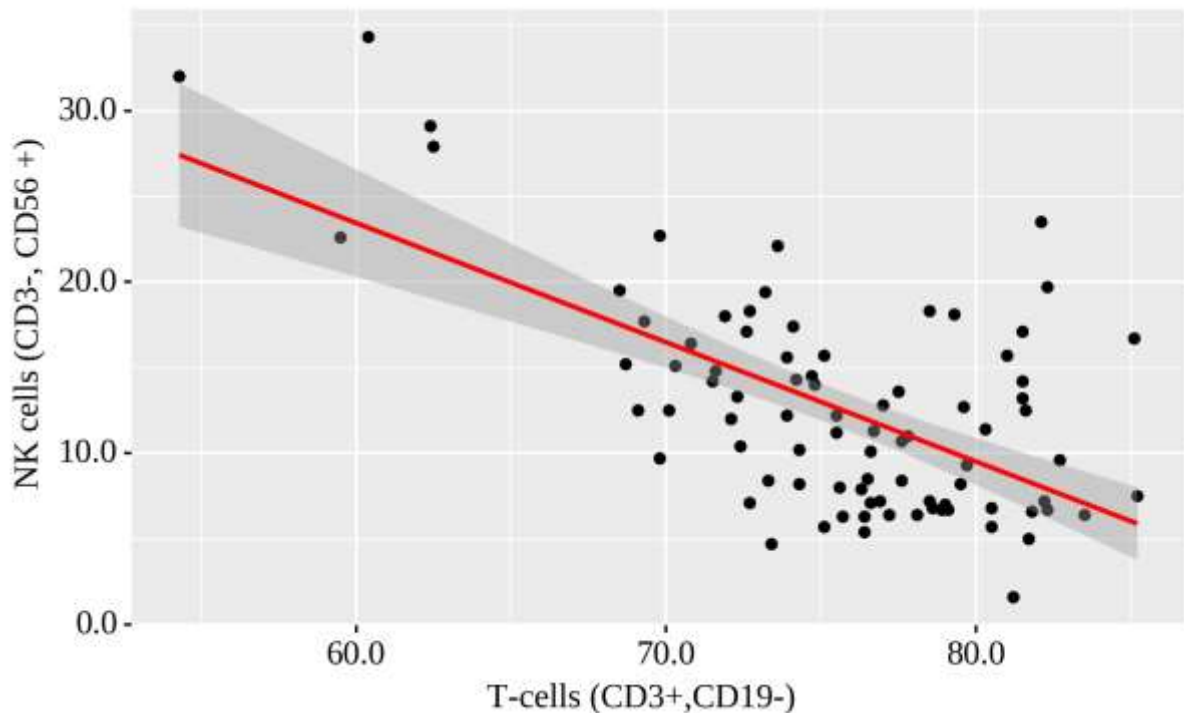


Рисунок 4.25 – Кореляційний зв'язок між NK-клітинами (CD3-, CD56 +) і T-клітинами (CD3+, CD19-)

Таблиця 4.9 – Аналіз кореляційного зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) і NK-клітинами (CD3-, CD56+)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
В-лімфоцити (CD3-, CD19 +) – NK-клітини (CD3-, CD56 +)	-0,313	Помірна	0,004*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Зі зменшенням на 1 одиницю В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) очікується зміна NK-клітин (CD3-, CD56 +) на 0,743 одиниці. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 11,2 % спостережуваної варіації NK-клітин (CD3-, CD56+) (рис. 4.26).

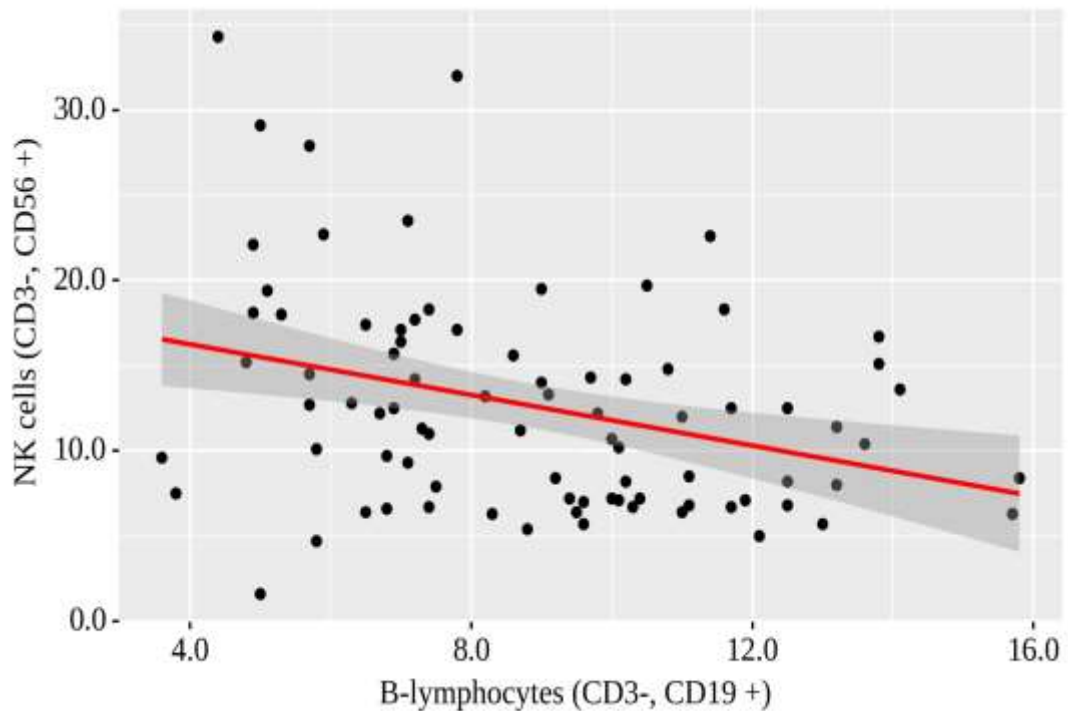


Рисунок 4.26 – Кореляційний зв'язок між NK-клітинами (CD3-, CD56 +) і В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +)

Також вивчено кореляційний зв'язок між В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +) і фагоцитарним індексом (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Аналіз кореляційного зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +) і індексом фагоцитозу

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
В-лімфоцити (CD3-, CD19 +) – Фагоцитарний індекс	0,248	Слабка	0,022*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Встановлено прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між індексом фагоцитозу та В-лімфоцитами (CD3-, CD19+). Виявлена залежність індексу

фагоцитозу від В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{Фагоцитарний індекс}} = 0,026 \times X_{\text{В-лімфоцити (CD3-, CD19+)}} + 2,014$$

Зі збільшенням В-лімфоцитів (CD3-, CD19 +) на 1 одиницю слід очікувати зміни індексу фагоцитозу на 0,026 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 5,7 % спостережуваної варіації індексу фагоцитозу (рис. 4.27).

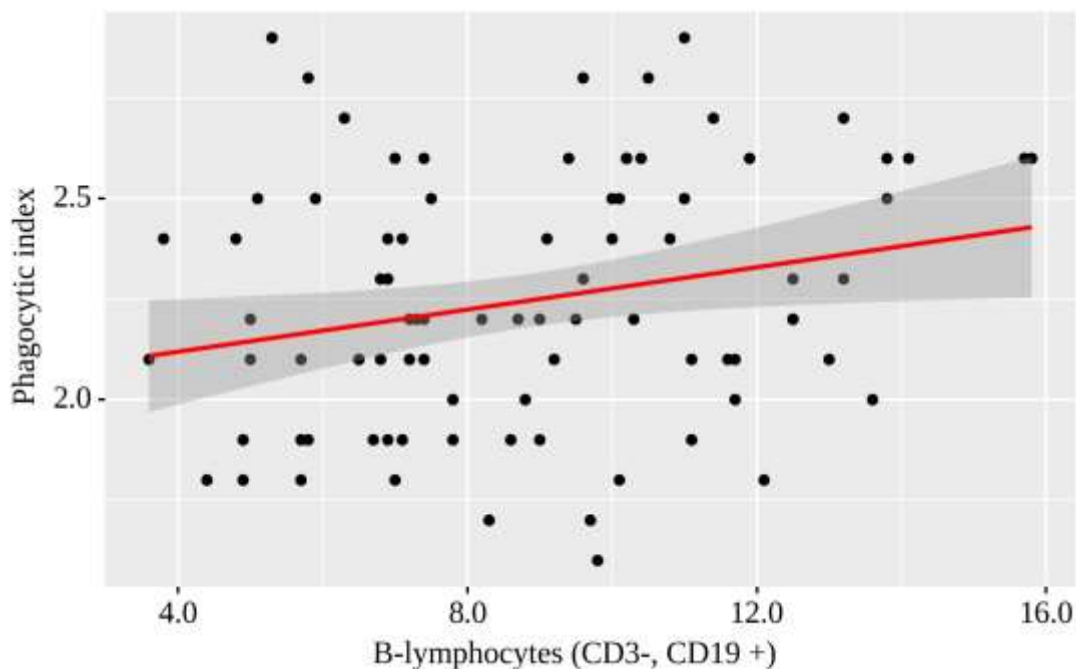


Рисунок 4.27 – Кореляційний зв'язок між фагоцитарним індексом і В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +)

Проведено кореляційний аналіз зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +) і ЦІК (великий) (табл. 4.11).

Спостерігалася зворотній кореляційний зв'язок слабкої між ЦІК (великі) та В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +). Виявлена залежність ЦІК (великі) від В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{СІК (великий)}} = -0,436 \times X_{\text{В-лімфоцити (CD3-, CD19+)}} + 12,508$$

Таблиця 4.11 – Аналізу кореляційного зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +) і ЦІК (великі)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
В-лімфоцити (CD3-, CD19 +) – ЦІК (великі)	-0,285	Слабка	0,008*

Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)

Зі зменшенням на 1 одиницю В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) очікується зміна ЦІК (великі) на 0,436 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 8,5 % спостережуваної варіації ЦІК (великі) (рис. 4.28).

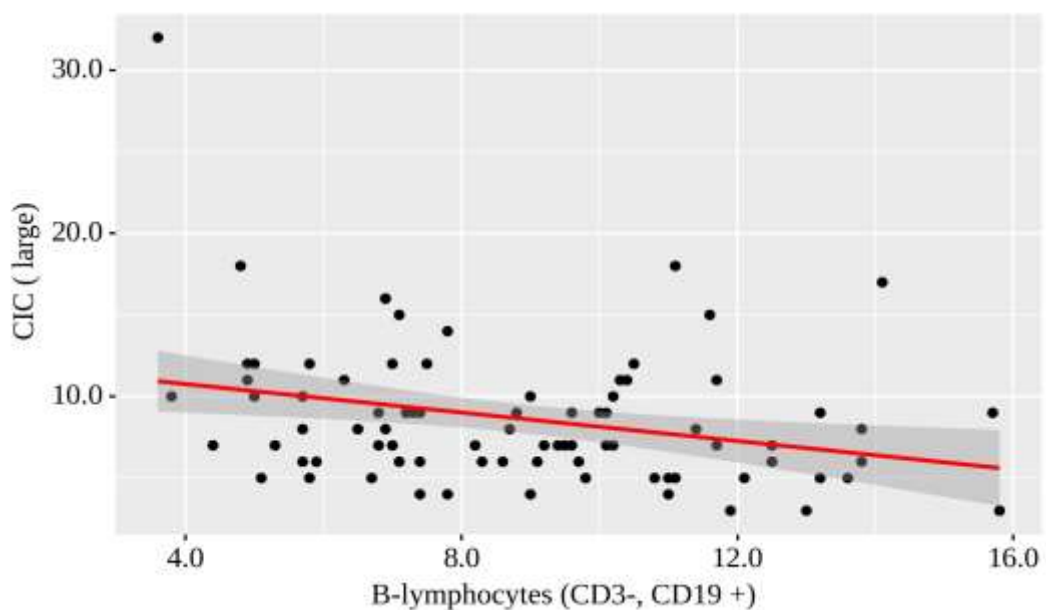


Рисунок 4.28 – Кореляційний зв'язок між ЦІК (великі) і В-лімфоцитами (CD3-, CD19+)

Встановлений прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між С3 та В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Аналіз кореляційного зв'язку між В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) та фракцією С3 комплементу

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
В-лімфоцити (CD3-, CD19 +) – С3	0,267	Слабка	0,013*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Залежність фракції С3 комплементу від В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{C3} = 0,019 \times X_{\text{В-лімфоцити (CD3-, CD19+)}} + 0,849$$

Зі збільшенням В-лімфоцитів (CD3-, CD19+) на 1 одиницю слід очікувати зміни С3 на 0,019 одиниць. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 6,4 % спостережуваної варіації С3 (рис. 4.29).

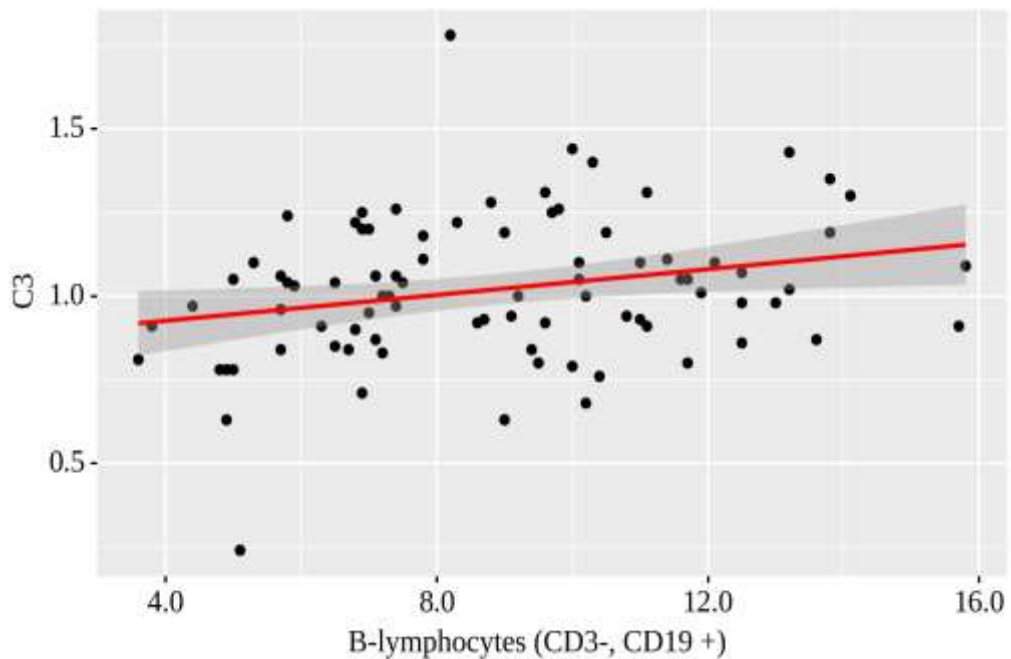


Рисунок 4.29 – Кореляційний зв'язок між фракцією С3 комплементу і В-лімфоцитами (CD3-, CD19 +)

Був проведений аналіз кореляційного зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8+) та Т-хелперами (CD4+, CD8-) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 – Аналізу кореляційного зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) та Т-хелперами (CD4+, CD8-)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) – Т-хелпери (CD4+,CD8-)	0,692	Значна	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Виявлено прямий кореляційний зв'язок значної сили між Т-хелперами (CD4+, CD8-) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+). Залежність Т-хелперів (CD4+, CD8-) від імунорегуляторного індексу (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{Т-хелпери (CD4+,CD8-)}} = 6,864 \times X_{\text{Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +)}} + 33,323$$

Зі збільшенням на 1 одиницю імунорегуляторного індексу (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) слід очікувати зміни Т-хелперів (CD4+, CD8-) на 6,864 одиниці. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 44,0 % спостережуваної варіації Т-хелперів (CD4+, CD8-) (рис. 4.30).

Ми провели аналіз кореляційного зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8+) та Т-супресорами / Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8 +) (табл. 4.14).

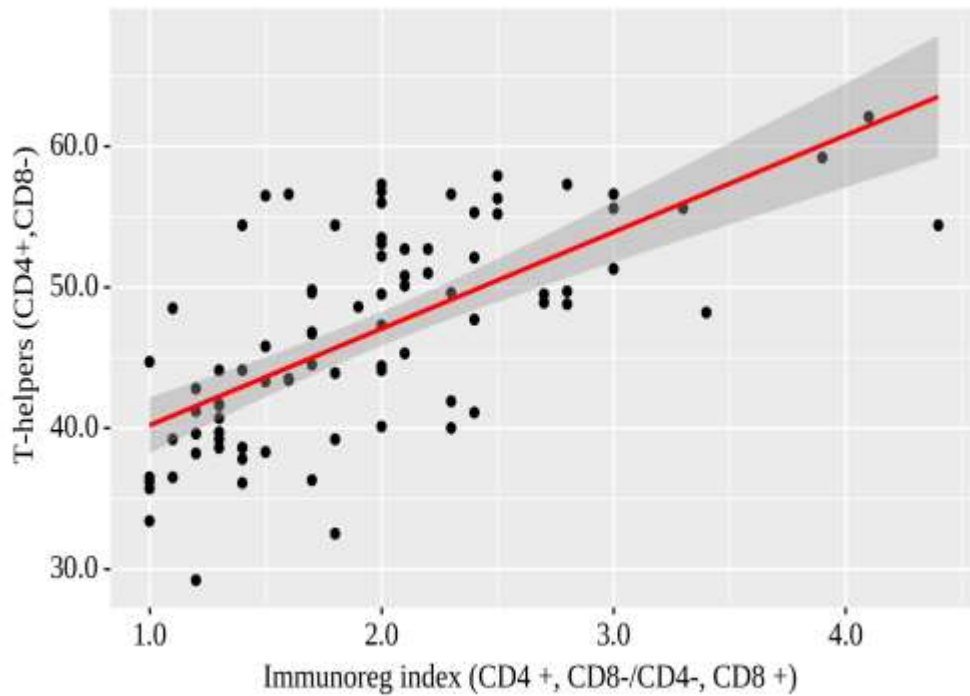


Рисунок 4.30 – Кореляційний зв'язок між Т-хелперами (CD4+, CD8-) і імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +)

Таблиця 4.14 – Аналіз кореляційного зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) та Т-супресорами/Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8+)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації оцінена за шкалою Чаддока	p
Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) – Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8 +)	-0,598	Значна	<0,001*

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок значної сили між Т-супресорами/Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8 +) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+).

Встановлена залежність Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) від імунорегуляторного індексу (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) описується лінійним рівнянням регресії:

$$Y_{\text{Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8 +)}} = -5,52 \times X_{\text{Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +)}} + 35,148$$

Зі зменшенням імунорегуляторного індексу (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) на 1 одиницю очікується зміна Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) на 5,52. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, 39,2 % спостережуваної дисперсії Т-супресорів/Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) пояснено (рис. 4.31).

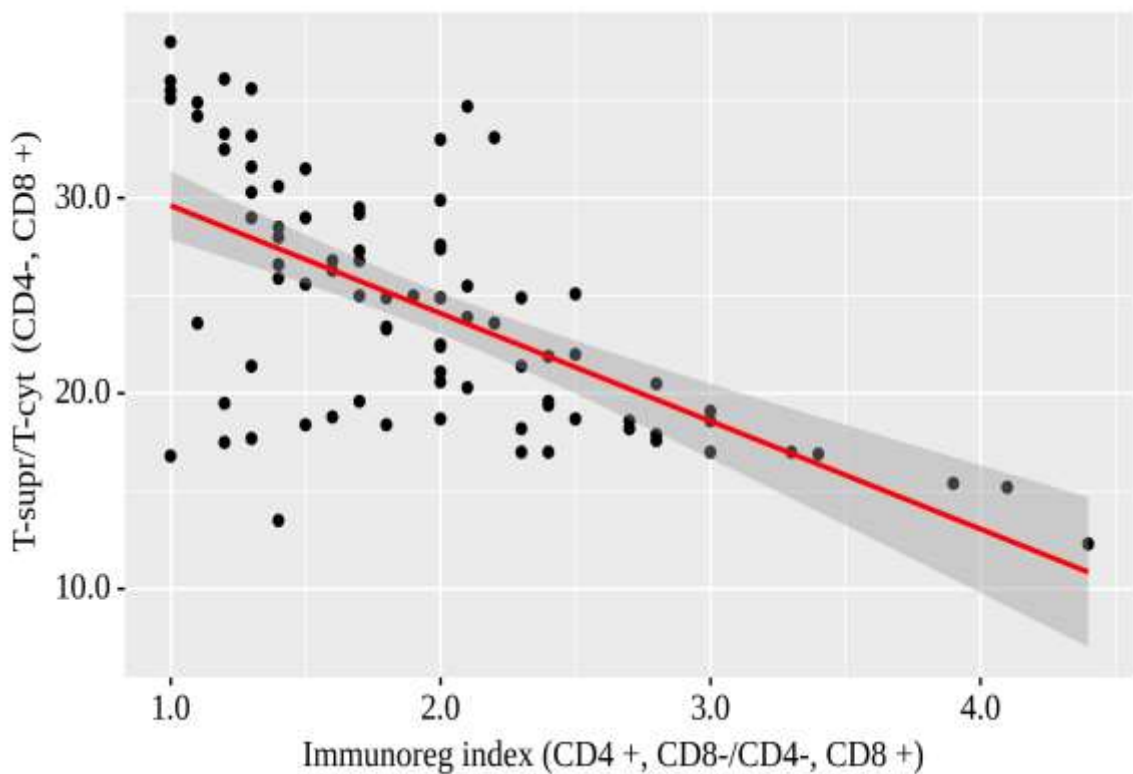


Рисунок 4.31 – Кореляційний зв'язок між Т-супресорами / Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8 +) і імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +)

Проведено кореляційний аналіз зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) та цитотоксичними клітинами (CD3+, CD56+). Виявлений зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між цитотоксичними клітинами (CD3+, CD56+) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Аналіз кореляційного зв'язку між імунорегуляторним індексом (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) та цитотоксичними клітинами (CD3 +, CD56 +)

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації, оцінена за шкалою Чеддока	p
Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +) – Цитотоксичні клітини (CD3 +, CD56 +)	-0,362	Помірна	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)			

Виявлена залежність цитотоксичних клітин (CD3 +, CD56 +) від імунорегуляторного індексу (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8+) описується лінійним регресійним рівнянням:

$$Y_{\text{Цитотоксичні клітини (CD3 +, CD56 +)}} = -1,63 \times X_{\text{Імунорегуляторний індекс (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8 +)}} + 9,965$$

Зі зменшенням імунорегуляторного індексу (CD4 +, CD8-/CD4-, CD8+) на 1 одиницю очікується зміна цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+) на 1,63. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, 11,3% спостережуваної дисперсії цитотоксичних клітин (CD3 +, CD56 +) пояснено (рис. 4.32).

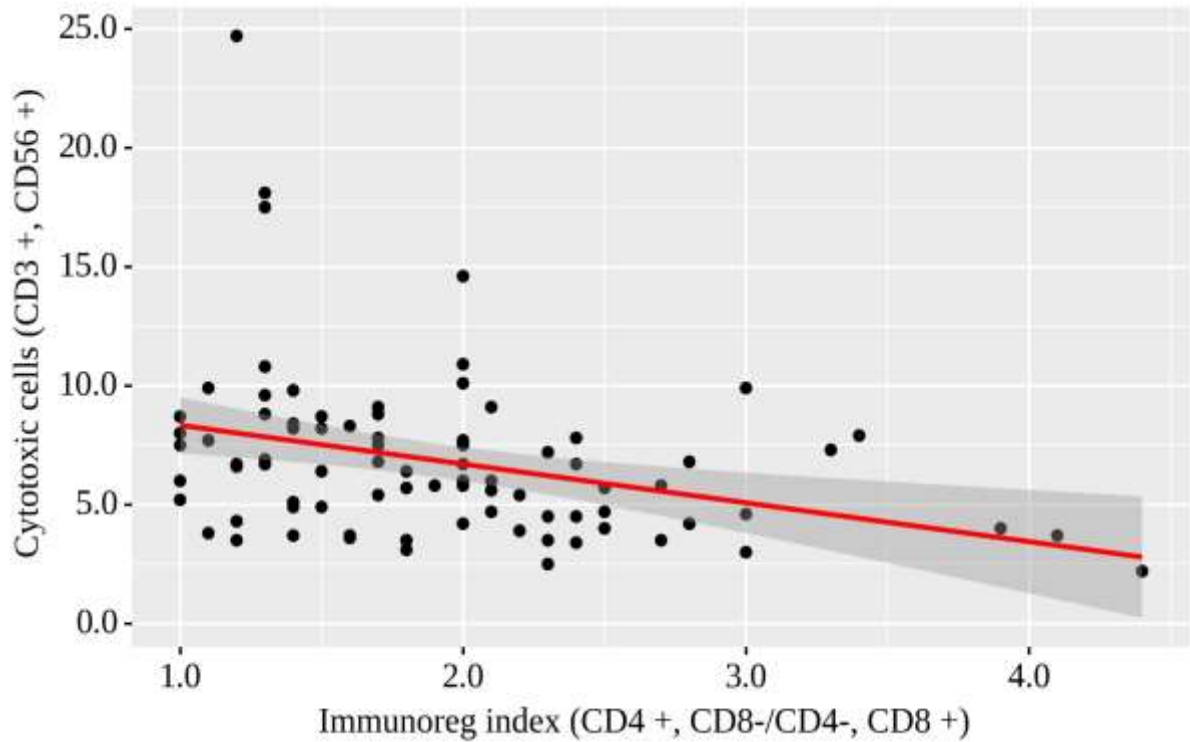


Рисунок 4.32 – Кореляційний зв'язок між цитотоксичними клітинами (CD3 +, CD56 +) і імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)

4.4 Аналіз вмісту цитокінів у досліджуваних групах

Нами проведено аналіз вмісту цитокінів у крові досліджуваних жінок (табл. 4.16)

Таблиця 4.16 – Результати аналізу вмісту цитокінів з урахуванням групи обстеження

Змінні	Категорії	група			р
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
ІЛ-1	Контроль	7	6 – 16	10	0,951
	ПТМВ (до лікування)	6	6 – 7	8	
	БВ (до лікування)	7	6 – 10	10	

Продовження таблиці 4.16

1	2	3	4	5	6
IL-4	Контроль	5	5 – 6	10	$P_{\text{проміжний тип мікробіоти (до лікування) – контроль}} = 0,006^*$ $P_{\text{бактеріальний вагіноз (до лікування) – контроль}} = 0,017$
	ПТМВ (до лікування)	4	4 – 5	8	
	БВ (до лікування)	4	4 – 4	10	
IL-10	Контроль	18	16 – 20	10	$P_{\text{бактеріальний вагіноз (до лікування) – контроль}} < 0,001$
	ПТМВ (до лікування)	14	14 – 17	8	
	БВ (до лікування)	13	13 – 14	10	
IFN- α	Контроль	24	24 – 53	10	0,324
	ПТМВ (до лікування)	24	24 – 24	8	
	БВ (до лікування)	25	24 – 29	10	
IFN- γ	Контроль	10	10 – 13	10	0,312
	ПТМВ (до лікування)	10	10 – 11	8	
	БВ (до лікування)	14	11 – 19	10	
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$).					

За даними, отриманими при порівнянні IL-4, IL-10 були виявлені статистично значущі відмінності у досліджуваних групах ($p=0,006$, $p=0,002$ відповідно). У групі жінок з ПТМВ було виявлено статистично достовірне зниження вмісту IL-4 та IL-10 відносно групи контролю (рис. 4.33, 4.34).

При порівнянні IL-1, IFN- α , IFN- γ в залежності від групи обстежуваних жінок статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p=0,951$, $p=0,324$, $p=0,312$ відповідно) (тест Крускала-Уолліса) (рис. 4.35, 4.36, 4.37)

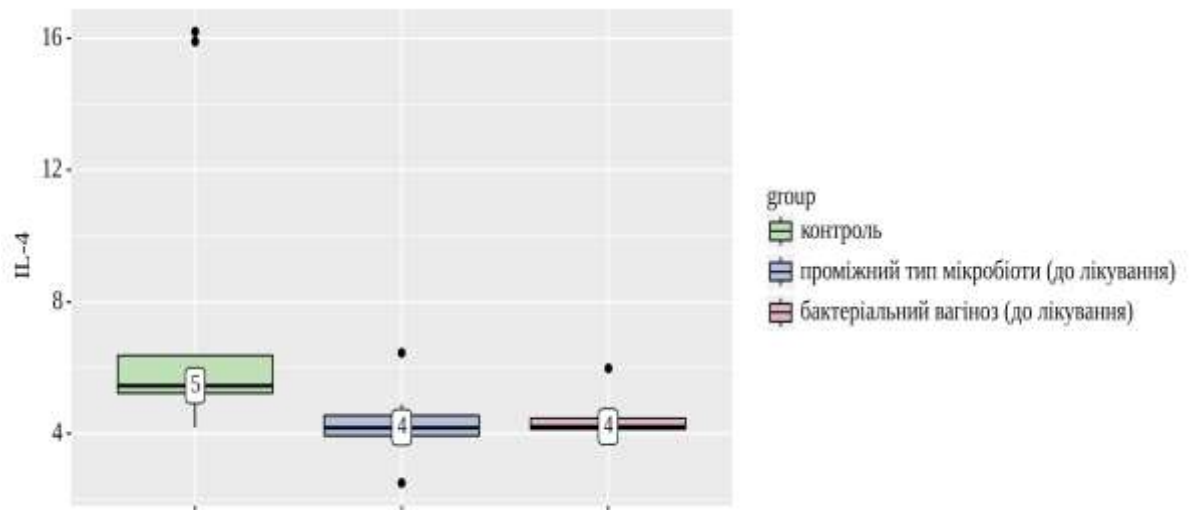


Рисунок 4.33 – Вміст IL-4 у досліджуваних групах жінок

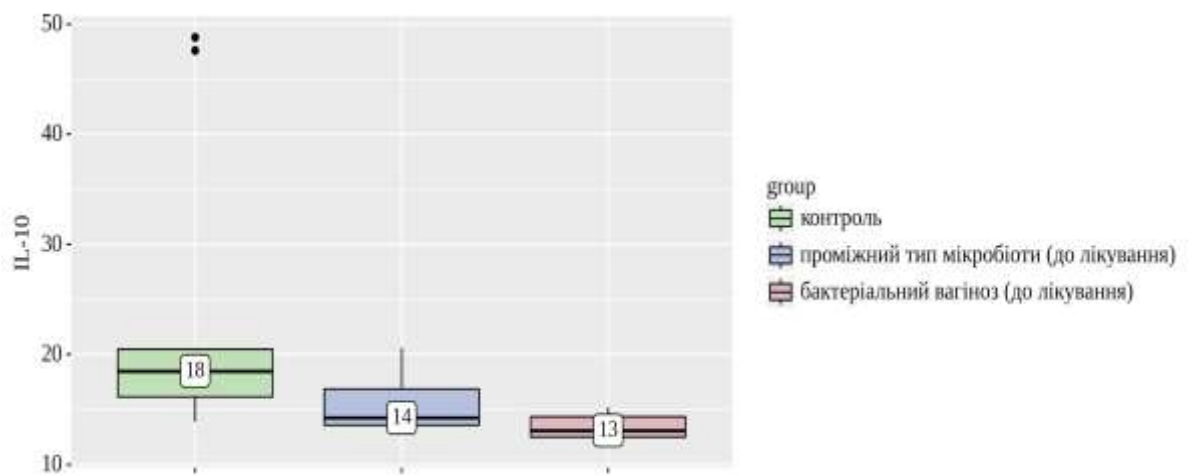


Рисунок 4.34– Вміст IL-10 у досліджуваних групах жінок

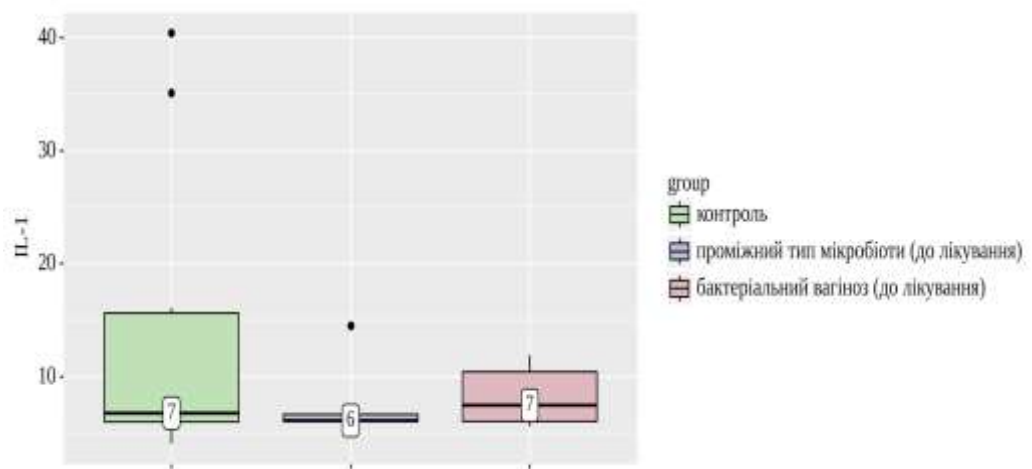


Рисунок 4.35 – Вміст IL-1 у досліджуваних групах жінок

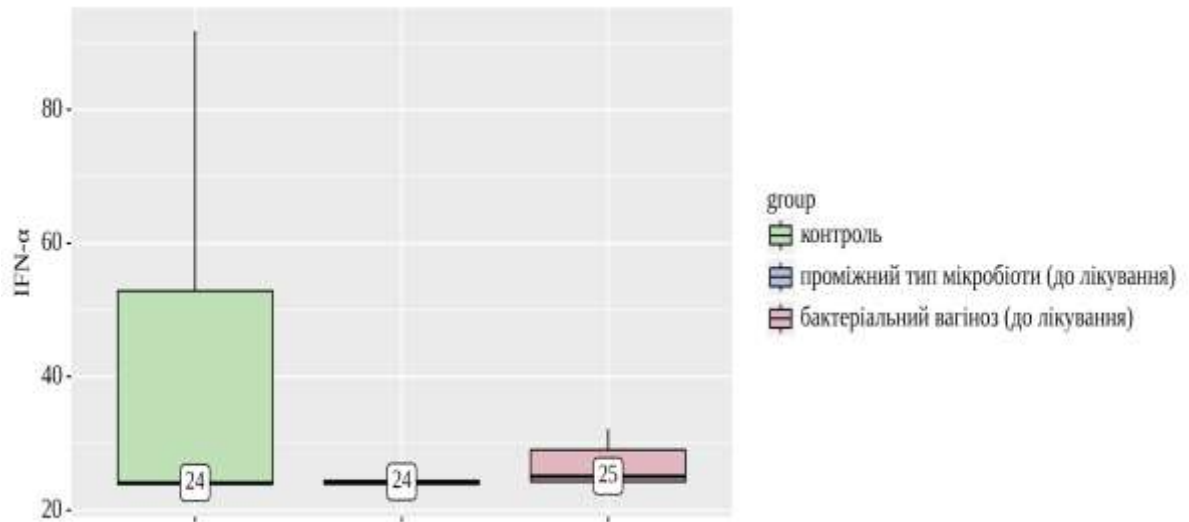


Рисунок 4.36 – Вміст IFN- α у досліджуваних групах жінок

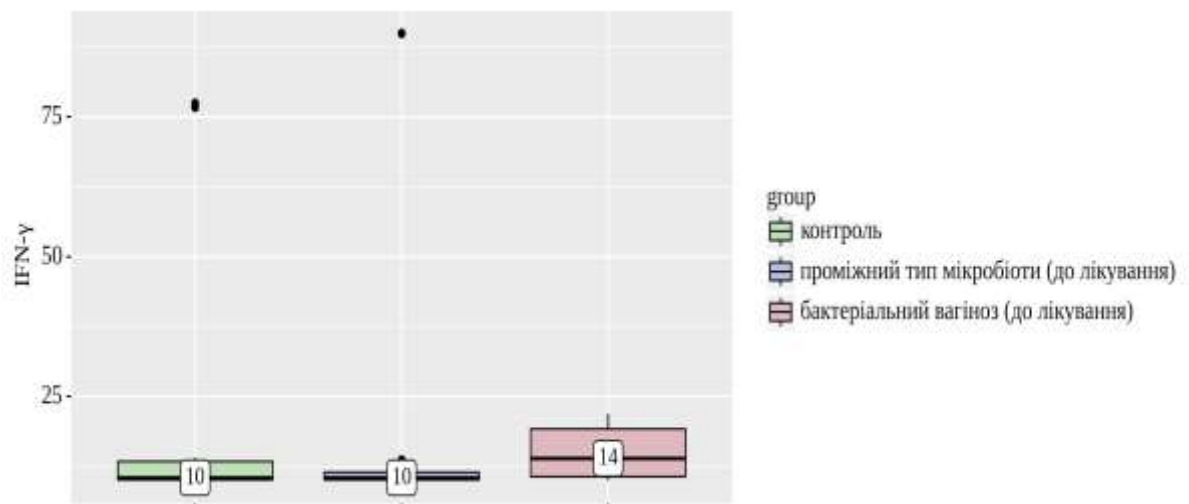


Рисунок 4.37 – Вміст IFN- γ у досліджуваних групах жінок

За даними, отриманими при порівнянні IL-4, були виявлені статистично значущі відмінності в залежності від групи контролю, другої і третьої груп обстеження ($p=0,001$) (табл. 4.17) (застосований метод Манна-Уїтні).

При оцінці залежності ймовірності хвороби від IL-4 з використанням аналізу ROC була отримана наступна крива (рис. 4.38).

Площа під кривою ROC складала $0,872 \pm 0,078$ з довірчим інтервалом 95%: 0,718 - 1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,001$).

Таблиця 4.17 – Вміст ІЛ-4 з урахуванням групи дослідження

Змінна	Категорії	ІЛ-4			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Група	Контроль	5	5 – 6	10	0,001*
	Жінки з ПТМВ та БВ	4	4 – 4	18	

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)

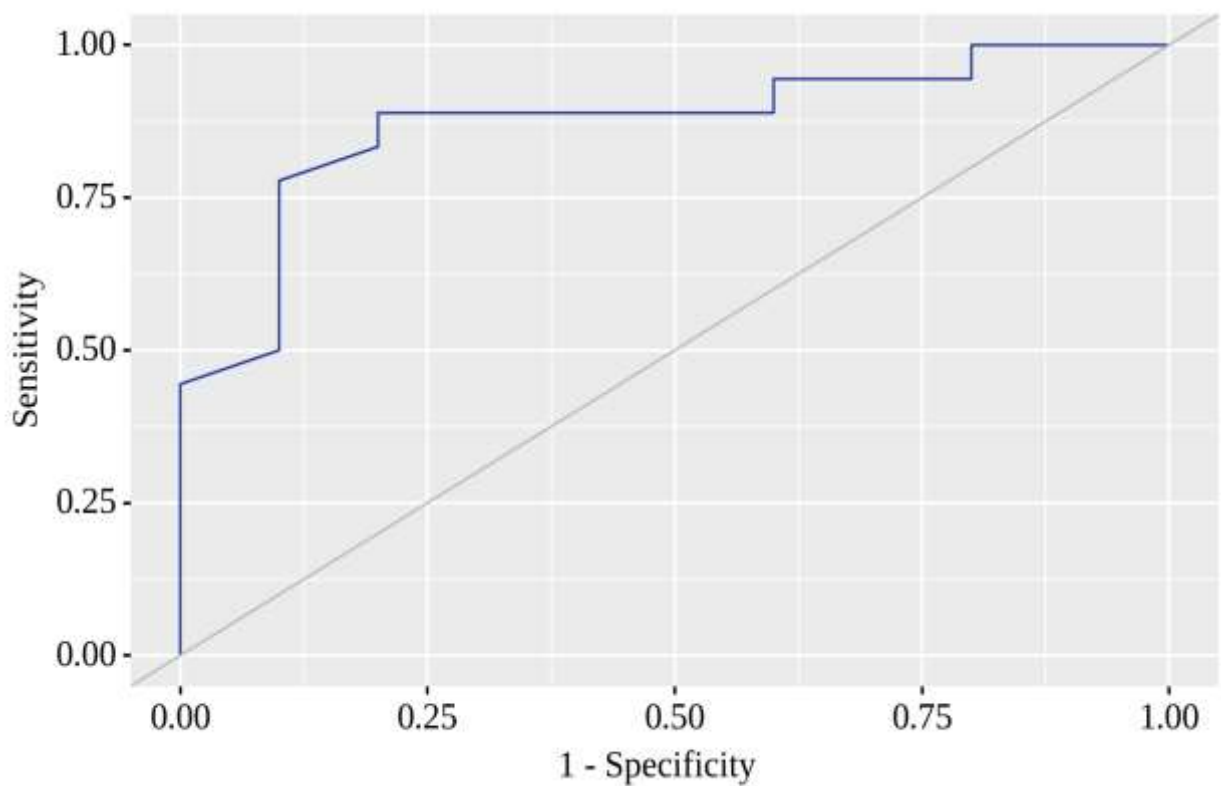


Рисунок 4.38 – ROC-крива, що характеризує залежність групи дослідження від ІЛ-4

Порогове значення ІЛ-4, яке відповідає найвищому статистичному показнику Юдена, становить 5,200. Якщо ІЛ-4 був менший за це значення, передбачалася хвороба. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 88,9% і 80,0% (4.39) (табл. 4.18).

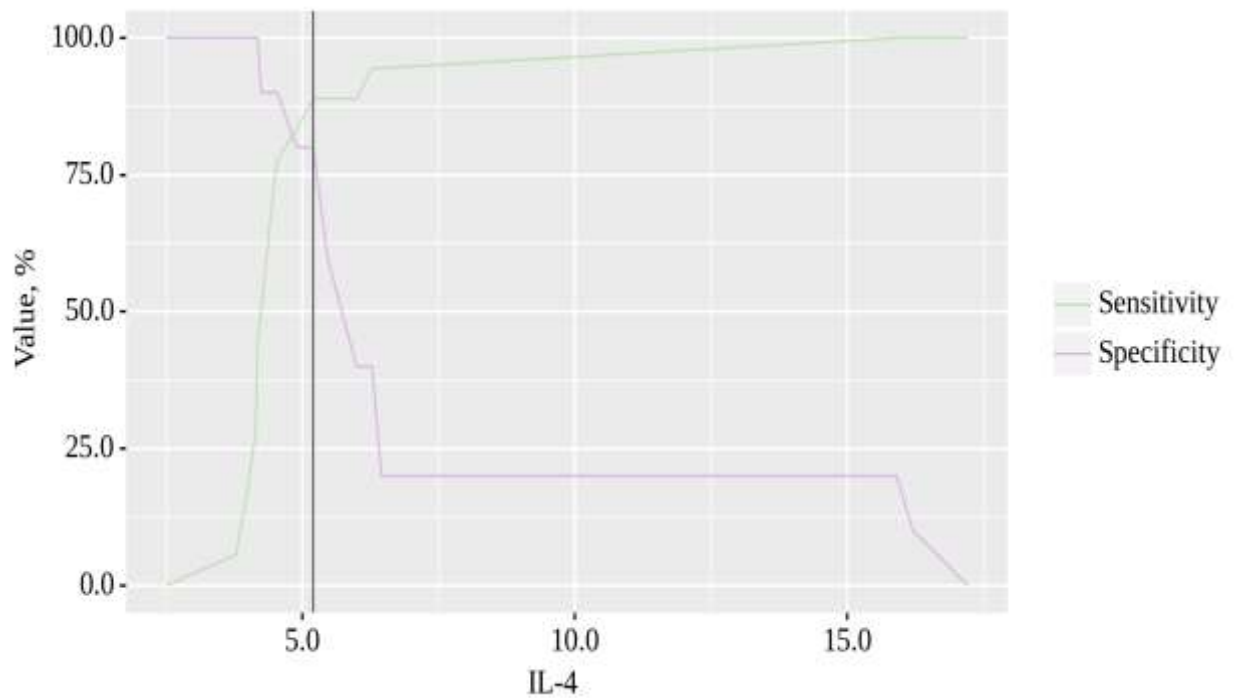


Рисунок 4.39– Аналіз чутливості та специфічності групи в залежності від ІЛ-4

Таблиця 4.18 – Поріг чутливості та специфічності ІЛ-4

Поріг	Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	PPV	NPV
5	88.9	60.0	80.0	75.0
5	88.9	80.0	88.9	80.0
5	83.3	80.0	88.2	72.7
5	77.8	90.0	93.3	69.2
4	72.2	90.0	92.9	64.3
4	50.0	90.0	90.0	50.0

При проведенні аналіз ІЛ-10 з урахуванням групи дослідження були виявлені статистично значущі відмінності ($p=0,002$) (застосований метод: тест Манна-Уїтні) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Вміст ІЛ-10 з урахуванням групи дослідження

Змінна	Категорії	ІЛ-10			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Група	Контроль	18	16 – 20	10	0,002*
	Жінки з ПТМВ та БВ	14	13 – 15	18	

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)

Під час оцінки залежності ймовірного розвитку захворювання від ІЛ-10 була отримана наступна крива за допомогою ROC аналізу (рис. 4.40, 4.41).

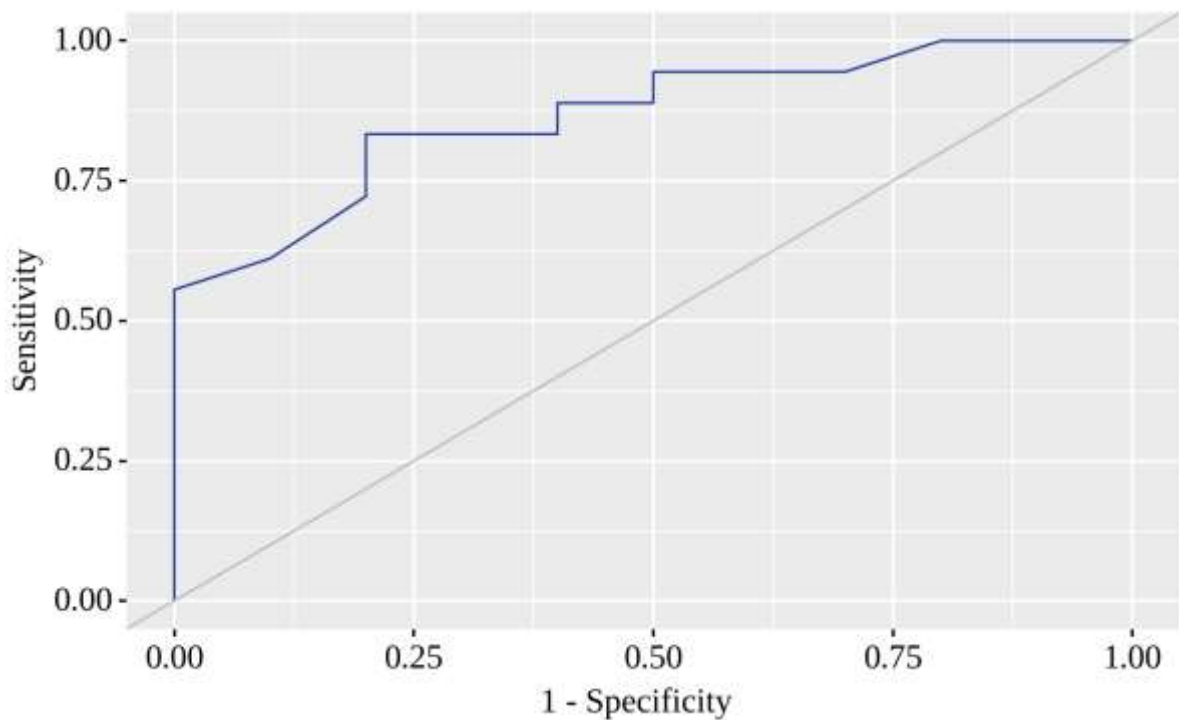


Рисунок 4.40 – ROC-крива, яка характеризує залежність захворювання від ІЛ-10

Площа під кривою ROC складала $0,867 \pm 0,080$ з довірчим інтервалом 95 %: 0,710 - 1,000. Отримана модель була статистично значущою (p=0,002).

Порогове значення ІЛ-10, яке відповідає найвищому показнику Юдена, становить 16,100. Якщо ІЛ-10 був менший за це значення, передбачалася хвороба. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 83,3% і 80,0 % (табл. 4.20).

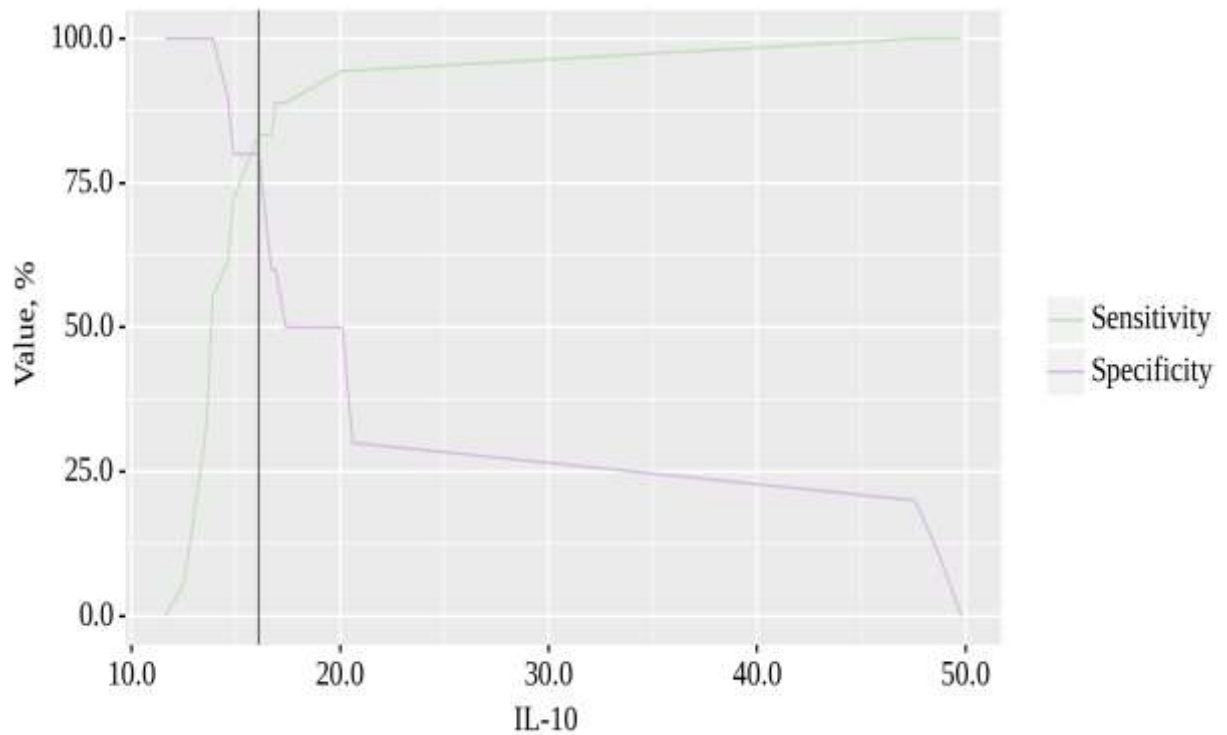


Рисунок 4.41 – Чутливість і специфічність досліджуваної групи в залежності від ІЛ-10

Таблиця 4.20 – Поріг чутливості та специфічності ІЛ-10

Поріг	Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	PPV	NPV
1	2	3	4	5
20	94.4	50.0	77.3	83.3
17	88.9	50.0	76.2	71.4
17	88.9	60.0	80.0	75.0
17	83.3	60.0	78.9	66.7

Продовження таблиці 4.20

1	2	3	4	5
16	83.3	80.0	88.2	72.7
15	72.2	80.0	86.7	61.5
15	61.1	90.0	91.7	56.2
14	55.6	100.0	100.0	55.6

Проведено кореляційний аналіз зв'язку між ІЛ-1 та цитокінами (табл. 4.20). Встановлено наявність кореляційних зв'язків різної сили між даними показниками: між ІЛ-1 і ІFN- α прямий кореляційний зв'язок значної сили ($R=0,634$) ($p=0,005$), між ІЛ-1 і ІFN- γ прямий кореляційний зв'язок значної сили ($R=0,552$) ($p=0,017$) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Аналіз кореляційного зв'язку між ІЛ-1 та цитокінами

Змінні	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації, оцінена за шкалою Чеддока	p
ІЛ-1 – ІЛ-4	0,264	Слабка	0,290
ІЛ-1 – ІЛ-10	0,221	Слабка	0,379
ІЛ-1 – ІFN- α	0,634	Значна	0,005*
ІЛ-1 – ІFN- γ	0,552	Значна	0,017*

Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p<0,05$)

Виявлено прямий кореляційний зв'язок значної сили між ІFN- α та ІЛ-1. Спостережена залежність ІFN- α від ІЛ-1 описується лінійним регресійним рівнянням:

$$Y_{\text{IFN-}\alpha} = 0,689 \times X_{\text{IL-1}} + 20,244$$

Зі зростанням ІЛ-1 на 1 одиницю, очікується зміна ІFN- α на 0,689. За коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 47,1% спостережуваної варіації ІFN- α (рис. 4.42).

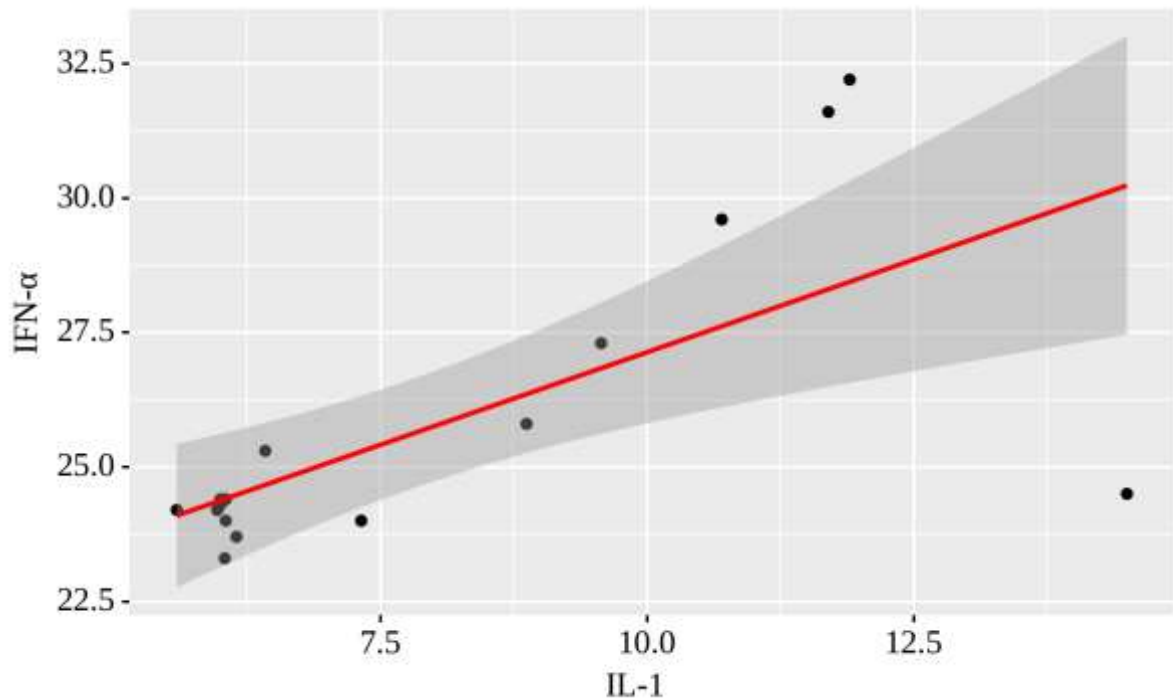


Рисунок 4.42 – Кореляційний зв'язок між ІFN- α і ІЛ-1

Виявлено прямий кореляційний зв'язок значної сили між ІFN- γ та ІFN- α (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Аналіз кореляційного зв'язку між ІFN- α та ІFN- γ

Змінна	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила асоціації, оцінена за шкалою Чеддока	p
ІFN- α – ІFN- γ	0,543	Значна	0,020*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Спостережена залежність ІFN- γ від ІFN- α описується лінійним регресійним рівнянням:

$$Y_{\text{IFN-}\gamma} = 1.268 \times X_{\text{IFN-}\alpha} - 14.974$$

Зі зростанням IFN- α на 1 одиницю очікується зміна IFN- γ на 1,268. За коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі IFN- γ були пояснені 3,5 % спостережуваної варіації (рис. 4.43).

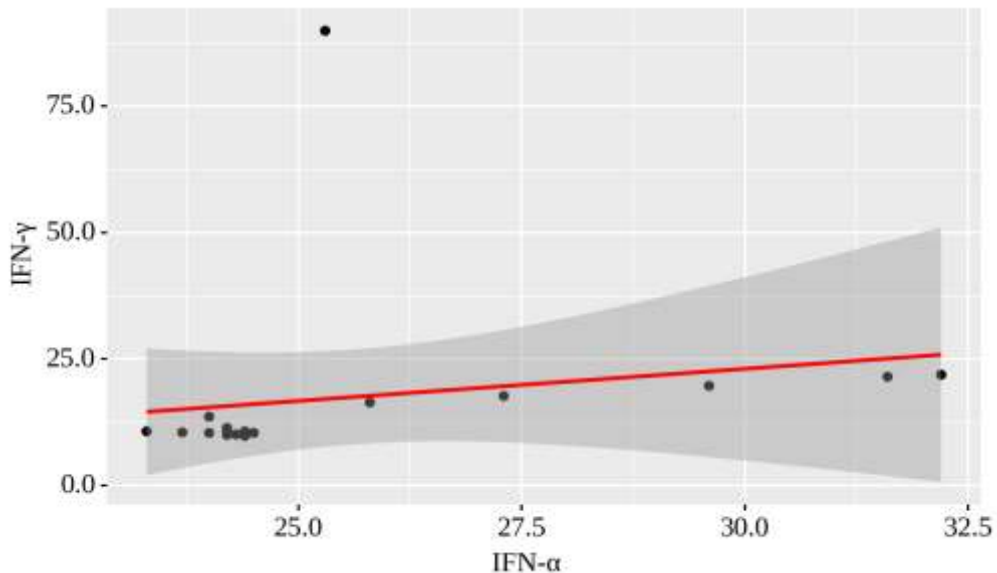


Рисунок 4.43 – Кореляційний зв'язок між IFN- γ і IFN- α

До лікування у жінок з ПТМВ вагіни порівняно з контролем у крові відмічено статистично вірогідно більший вміст у крові НК-клітин, у жінок з БВ – суттєво вищий рівень цитотоксичних клітин та нижчий – Т-супресорів. В обох групах жінок порівняно з контролем нижчим є вміст загального лейкоцитарного антигену. Характерною рисою хворих із БВ до лікування порівняно з ПТМВ є статистично вірогідно менший вміст у крові Т-супресорів та загального лейкоцитарного антигену. Порівняння показників гуморального імунітету між групами жінок з ПТМВ та БВ до лікування не виявило істотних відмінностей за більшістю досліджуваних показників ($p > 0,05$), в той час як вміст в сироватці крові Ig A виявився статистично вірогідно меншим у групі хворих на БВ.

Наведені у розділі результати опубліковано у наукових публікаціях автора: статтях [50, 51, 154] і тезах [12, 13, 14 Додатку А].

РОЗДІЛ 5
ДИНАМІКА МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ ПІХВИ ТА ПОКАЗНИКІВ
ІМУНОГРАМИ У ЖІНОК ІЗ ПРОМІЖНИМ ТИПОМ МІКРОБІОТИ
ВАГІНИ ТА БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ ПРИ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
ШТАМУ ЖИВИХ *LACTOBACILLUS CASEI* IMB B-7280

Правильне діагностування стану мікробіоти вагіни та її видового складу має важливе діагностичне значення для попередження виникнення та розвитку різних нозологічних форми гінекологічної патології і дозволить зменшити ризики виникнення супутніх гінекологічних та соматичних захворювань.

5.1 Вплив диференційованого лікування у досліджуваних групах на показники видового складу мікробіоти піхви, та оцінка його ефективності

Відповідно до мети дослідження та встановленого видового складу мікробіоти піхви обстежуваних жінок було поділено на такі групи: нормоценоз – 30 (26,09 %), жінки другої групи з проміжним типом мікробіоти вагіни – 20 (17,39 %), третя група жінок з бактеріальним вагінозом – 65 (56,52 %) та призначено диференційоване лікування.

Жінкам другої групи для відновлення мікробіоти вагіни та нормалізації її показників застосовували тільки пробіотик зі штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1 супозиторію інтравагінально на ніч та 1 капсулі один раз на добу перорально зранку протягом 10 днів.

У жінок з БВ на першому етапі лікування застосовували згідно з протоколом лікування антибіотик метронідазол 500 мг перорально двічі на добу протягом семи днів. Після завершення антибіотикотерапії для відновлення видового складу мікробіоти та нормалізації її показників пацієнти приймали пробіотик з штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 по 1

супозиторію інтравагінально на ніч та 1 капсулі один раз на добу перорально зранку протягом 10 днів.

Після лікування із застосуванням запропонованої диференційованої терапії практично у всіх жінок другої групи з ПТМВ відбулась нормалізація рівня обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами до стану нормоценозу у (90,00 %) жінок. Проте у 2 жінок цієї групи було виявлено такі паличкоподібні мікроорганізми: *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* та *E. coli* до 10^3 КУО/мл і відбулось збільшення щільності колонізації *Lactobacillus* spp. до 10^3 КУО/мл. При гінекологічному огляді не було виявлено патологічних виділень, аміно-тест після лікування у всіх жінок був негативним. На тлі зменшення колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів та збільшення вмісту лактобактерій, відбулась нормалізація рН вагіни. Середній показник рН у цій групі був у межах 3,9 (рис. 5.1, табл. 5.1).

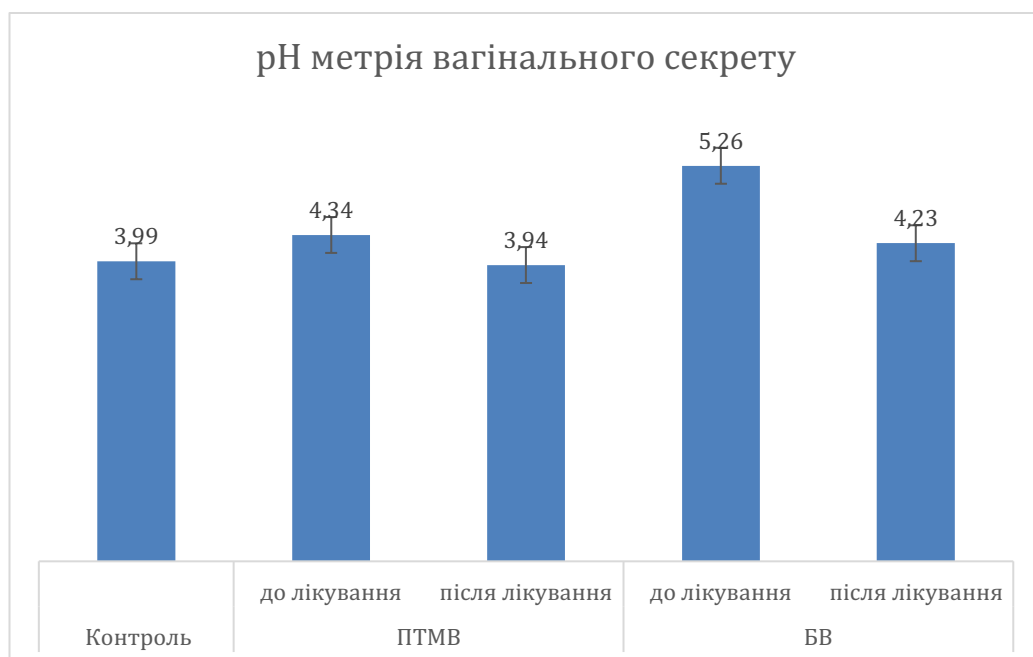


Рисунок 5.1 – рН метрія вагінального секрету у досліджуваних групах жінок

У жінок третьої групи після диференційованого лікування встановлено такі стани мікробіоти вагіни: нормоценоз у 54 жінок (87,69 %) та ПТМВ у 11 жінок (16,91 %). У 87,69 % обстежених (54 особи) з БВ відбулась нормалізація

мікробіоти вагіни із домінування *Lactobacillus* spp. як основного представника. У 16,91 % жінок цієї групи спостерігалась тенденція до зменшення щільності колонізації умовно-патогенними представниками із незначним збільшенням *Lactobacillus* spp. Аміно-тест у цій групі був позитивним (+) лише у 2 випадках (3,08 %) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Аміно-тест у досліджуваних групах жінок після лікування

Показник		Нормоценоз, (n=30)		Проміжний тип, (n=20)		Бактеріальний вагіноз, (n=65)	
		К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%
Аміно-тест	+	-	-	-	-	2	3,08
	++	-	-	-	-	-	-
	+++	-	-	-	-	-	-
	++++	-	-	-	-	-	-

Під час гінекологічного огляду у 2 (3,08 %) жінок спостерігали патологічні гомогенні виділення білого кольору, у вмісті яких ідентифіковано *Candida albicans*. Таким жінкам було рекомендовано додаткове лікування протигрибковими препаратами. Інші 9 (13,85 %) жінок мали скарги на незначні виділення сірого кольору та ознаки дискомфорту в області вагіни (табл. 5.2). При дослідженні вагінального вмісту у цих жінок було виявлено наступні умовно-патогенні паличкоподібні представники: *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus* spp. з рівнем обсіменіння 10^2 - 10^3 КУО.

На тлі зменшення колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами та збільшення рівня обсіменіння лактобактеріями слизової піхви, спостерігали нормалізацію рН до 3,8-4,5 у 60 (92,31 %) жінок з БВ (див. рис. 5.1). Підвищений рівень рН вагіни 4,6 спостерігався у 5 (7,69 %) обстежуваних з БВ.

Таблиця 5.2 – Характеристика скарг у досліджуваних групах жінок

Показник		Нормо- ценоз, (n=30)		Проміжний тип, (n=20)		Бактеріаль- ний вагіноз, (n=65)		p
		К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
Колір виділеннь із піхви	білий	-	-	-	-	2	3,08	<0,05
	сірий	-	-	1	5,00	9	13,85	<0,05
	жовтий	-	-	-	-	-	-	<0,05
Відчуття дискомфорту в області геніталій		-	-	12	60,00	64	98,47	<0,05
Свербіж та печія		-	-	-	-	55	84,62	-

Штами *Lactobacillus* spp. після лікування були висіяні в усіх обстежуваних жінок. У жінок з ПТМВ виявили статистично достовірне зростання популяційного рівня *Lactobacillus* spp. у 1,36 раза відносно показників цієї групи до лікування. У жінок з БВ рівень обсіменіння збільшився – у 4,55 раза, порівняно з тим що був до лікування ($p < 0,001$). Після лікування відбулась нормалізація показників *Lactobacillus* spp. у жінок з ПТМВ та БВ на 1,99 % та 19,63 %, відповідно ($p < 0,001$), відносно показників нормоценозу, проте у жінок з БВ цей показник був меншим відносно групи контролю на 19,63 % ($p < 0,001$) (табл. 5.3, 5.4; рис. 5.2).

Обсіменіння *Bifidobacterium* spp. порівняно з показниками до лікування зросла у групі з ПТМВ та БВ на 26,60 % та 40,00 %, відповідно ($p < 0,001$). Після лікування відбулась нормалізація вміст *Bifidobacterium* spp., проте їх вміст у другій та третій групах був нижчим відносно групи контролю на 7,46 %, та 31,57 %, відповідно ($p < 0,001$) (табл. 5.3, 5.4; рис. 5.3).

Таблиця 5.3 – Мікробне обсіменіння піхви жінок із ПТМВ після лікування штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280, (M±m), lg, КУО/мл

Показники	Контрольн а група, (n=30)	Жінки на ПТМВ (n=20)		р
		До лікування	Після лікування	
<i>Lactobacillus</i> spp.	9,07± 0,26	6,80 ± 0,22*	9,25 ± 0,27#	<0,001
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,43 ± 0,21	4,70 ± 0,25*	5,95 ± 0,21#	<0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,57 ± 0,18	3,10 ± 0,76*	0,60 ± 0,17	<0,001
<i>Eubacterium</i> spp.	0,47 ± 0,16	1,25 ± 0,51*	0,20 ± 0,14	<0,05
<i>Bacteroides</i> spp.	0,93 ± 0,19	2,15 ± 0,44*	0,65 ± 0,25	<0,05
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,40 ± 0,15	1,45 ± 0,50*	0,30 ± 0,16	<0,05
<i>Mobiluncus</i> spp.	0,27 ± 0,13	0,35 ± 0,20	0,00 ± 0,00*#	<0,05
<i>Candida albicans</i>	0,06 ± 0,04	0,50 ± 0,22*	0,10 ± 0,07	>0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	0,47 ± 0,18	0,90 ± 0,36	0,15 ± 0,11*#	<0,05
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	0,33 ± 0,16	0,20 ± 0,20	0,00 ± 0,00*	<0,05
<i>Veillonella</i> spp.	0,40 ± 0,14	1,90 ± 0,49*	0,40 ± 0,20	<0,01
<i>Neisseria</i> spp.	0,00	0,30 ± 0,22	0,10 ± 0,10	>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,00	0,40 ± 0,28	0,20 ± 0,12	>0,05
<i>E. coli</i>	0,00	0,10 ± 0,10	0,05 ± 0,05	>0,05
<i>S. haemolyticus</i>	0,00	0,55 ± 0,27	0,10 ± 0,10	>0,05

Примітка 1. р – вірогідність відмінностей показників хворих на ПТМВ до та після лікування.
Примітка 2. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).
Примітка 3. # – вірогідність відмінностей стосовно іншої групи після лікування (p<0,05).

Результати досліджень показали, що при нормалізації показників *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. спостерігається пригнічення росту факультативно-анаеробних та облігатно-анаеробних мікроорганізмів.

Таблиця 5.4 – Мікробне обсіменіння піхви жінок із БВ після диференційованого лікування ($M \pm m$), lg, КУО/мл

Показники	Контрольна група (n=30)	Жінки з БВ (n=65)		p
		До лікування	Після лікування	
<i>Lactobacillus</i> spp.	9,07 ± 0,26	1,60 ± 0,10*	7,29 ± 0,12*#	<0,001
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,43 ± 0,21	0,88 ± 0,13*	4,40 ± 0,16*#	<0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,57 ± 0,18	6,34 ± 0,38*	0,97 ± 0,13	<0,001
<i>Eubacterium</i> spp.	0,47 ± 0,16	2,18 ± 0,33*	0,22 ± 0,06	<0,05
<i>Bacteroides</i> spp.	0,93 ± 0,19	3,09 ± 0,32*	0,49 ± 0,09	<0,05
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,40 ± 0,15	2,14 ± 0,33*	0,32 ± 0,11	<0,05
<i>Mobiluncus</i> spp.	0,27 ± 0,13	2,12 ± 0,32*	0,35 ± 0,07#	<0,001
<i>Candida albicans</i>	0,06 ± 0,04	0,78 ± 0,19*	0,23 ± 0,07	<0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	0,47 ± 0,18	0,97 ± 0,25	0,97 ± 0,25#	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	0,33 ± 0,16	0,11 ± 0,08	0,03 ± 0,02	>0,05
<i>Veillonella</i> spp.	0,40 ± 0,14	2,00 ± 0,33*	0,34 ± 0,09	<0,05
<i>Neisseria</i> spp.	0,00	0,09 ± 0,08	0,00 ± 0,00	>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,00	1,66 ± 0,36	0,17 ± 0,06	<0,01
<i>E. coli</i>	0,00	0,55 ± 0,22	0,06 ± 0,04	>0,05
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,00	0,37 ± 0,17	0,02 ± 0,02	>0,05
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,00	0,35 ± 0,15	0,35 ± 0,15#	-

Примітка 1. p – вірогідність відмінностей показників хворих на ПТМВ до та після лікування.
Примітка 2. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).
Примітка 3. # – вірогідність відмінностей стосовно іншої групи після лікування (p<0,05).

Після лікування у групі з ПТМВ відбулось зменшення щільності колонізації *G. vaginalis* на 79,66 % відносно показників до лікування. У групі з БВ щільність колонізації цими бактеріями зменшилась на 84,70 %. При нормалізації рівня обсіменіння *G. vaginalis* після лікування в другій і третій

групі, цей показник був вищим на 5,27 % та 7,01 % відповідно, порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) (див. табл. 5.3; 5.4) (рис. 5.4).

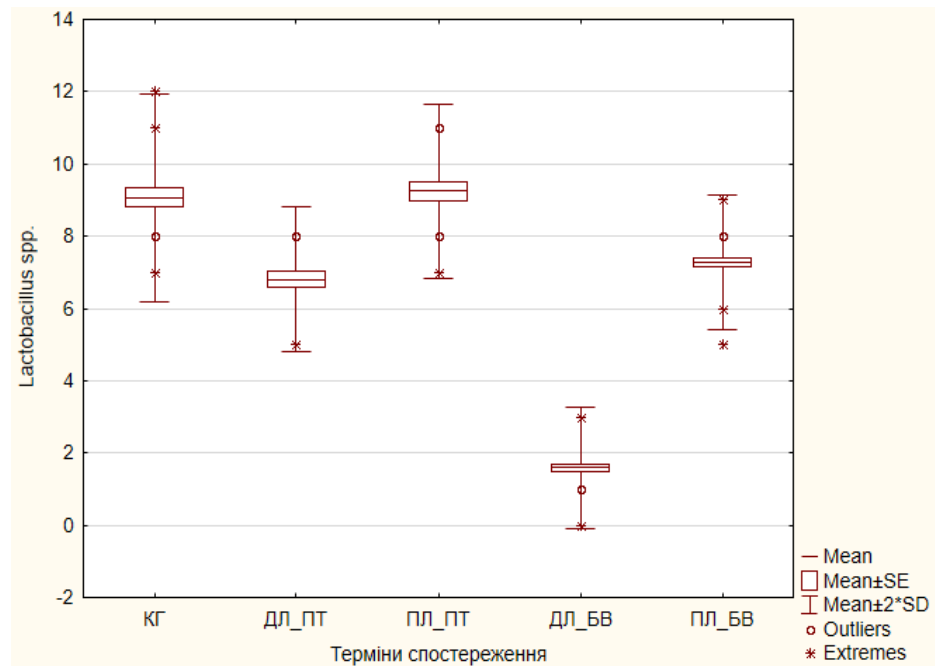


Рисунок 5.2 – Щільність колонізації *Lactobacillus* spp., lg КУО/мл

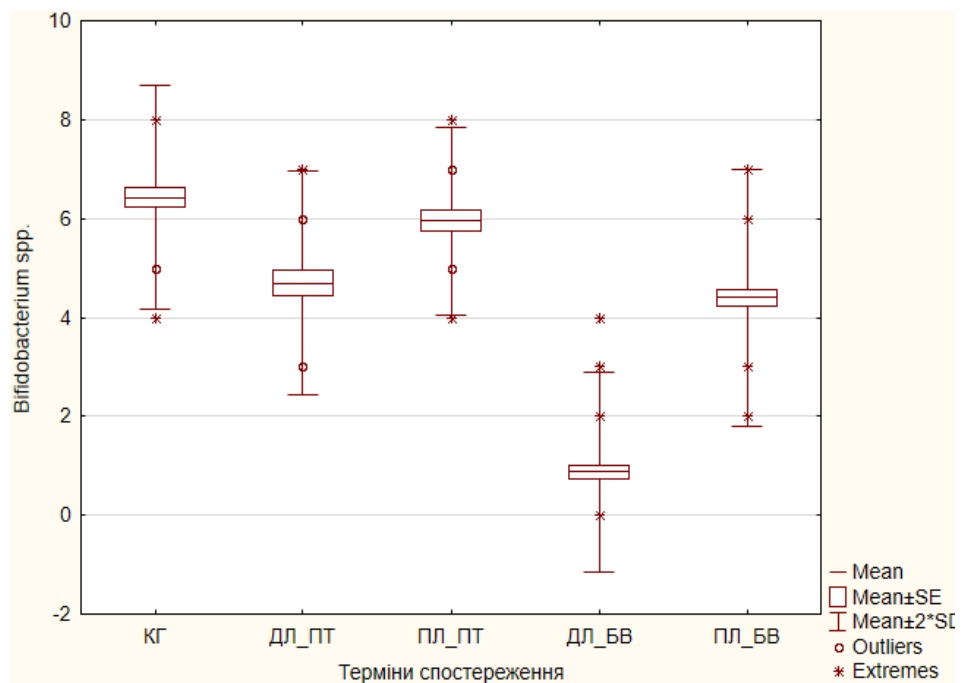


Рисунок 5.3 – Щільність колонізації *Bifidobacterium* spp., lg КУО/мл

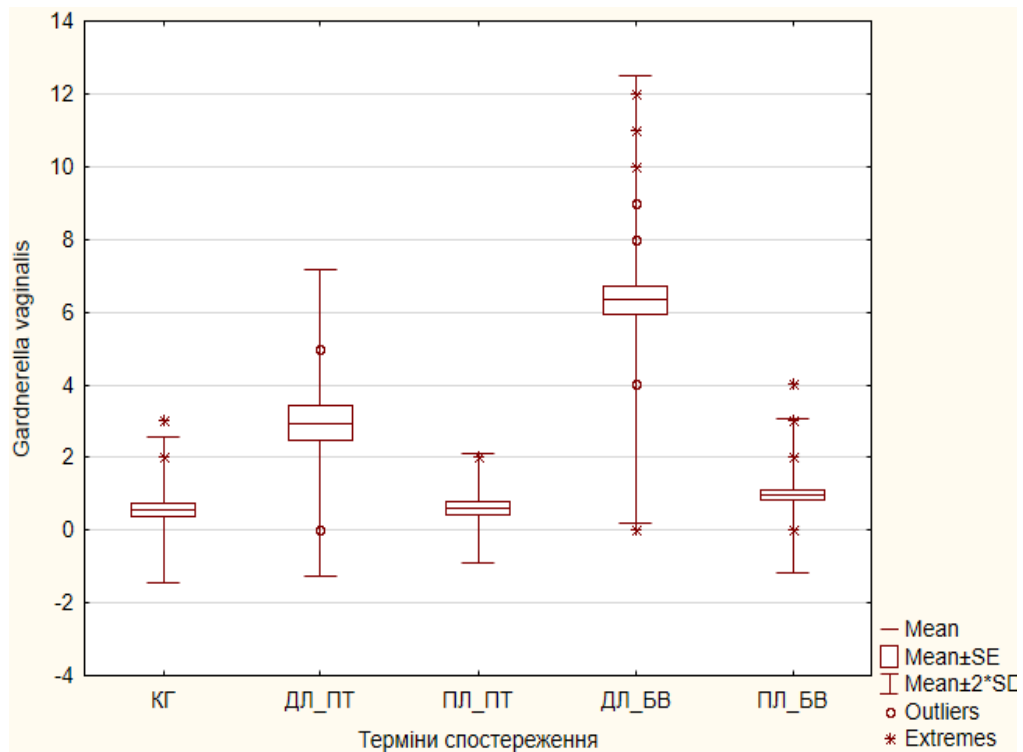


Рисунок 5.4 – Щільність колонізації *G. vaginalis*, lg КУО/мл

Популяційний рівень *Eubacterium* spp. у жінок з ПТМВ після застосування пробіотикотерапії зменшився на 81,82 %, порівняно з показниками обсіменіння до лікування, а також спостерігали зменшення аналогічного показника порівняно з групою контролю на 42,00 % ($p > 0,05$) (див. табл. 5.3). У жінок з БВ щільність колонізації слизової піхви мікроорганізмами після лікування знизилась на 89,91 %, та була нижчою, ніж у групі контролю на 46,81 % ($p > 0,05$) (див. табл. 5.4) (рис. 5.5).

Відмічено зменшення щільності колонізації грамнегативними облигатно-анаеробними мікроорганізмами *Bacteroides* spp. у жінок з ПТБВ після лікування порівняно з показником до лікування на 47,31 % та у жінок з БВ на 84,14 % ($p > 0,05$). Обсіменіння культурами *Bacteroides* spp. у двох основних групах обстежень після лікування, була меншою відносно групи контролю на 30,10 % та 47,31 % відповідно ($p > 0,05$) (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.6).

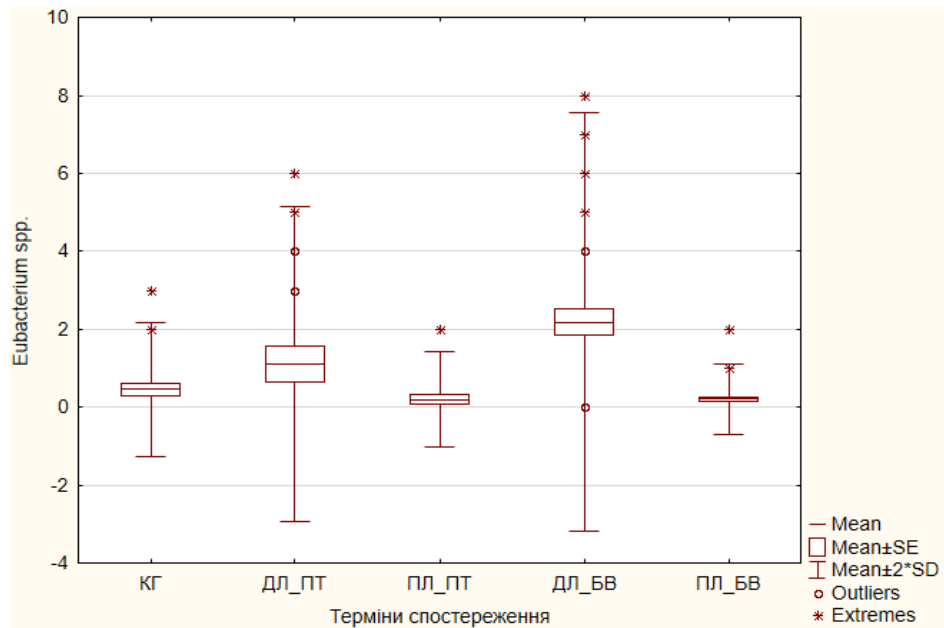


Рисунок 5.5 – Щільність колонізації *Eubacterium* spp., lg КУО/мл

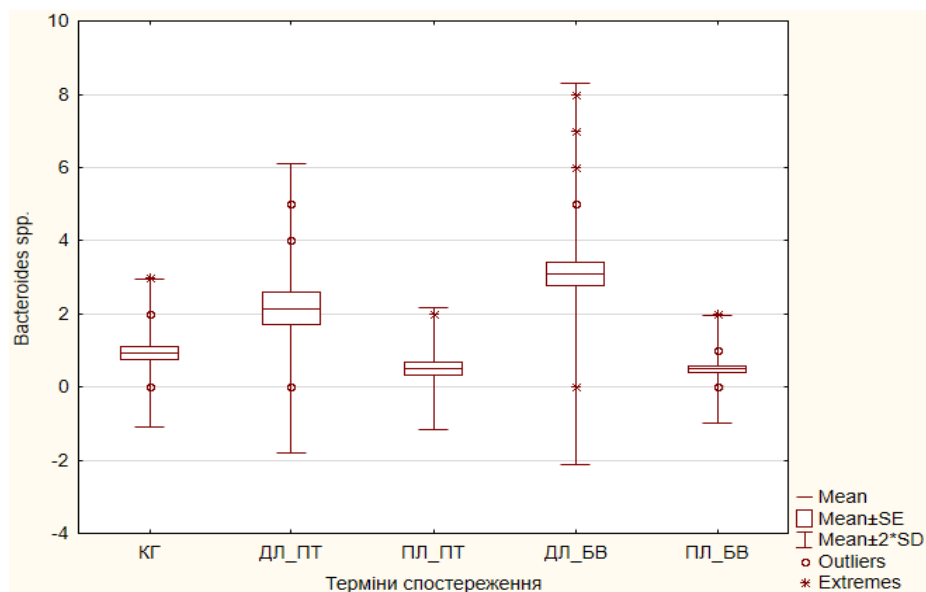


Рисунок 5.6 – Щільність колонізації *Bacteroides* spp., lg КУО/мл

Щільність колонізації *Fusobacterium* spp. у пацієток з ПТМВ та БВ, порівняно з показниками до лікування зменшилась на 79,31 % та 85,05 % відповідно, ($p < 0,05$). При порівнянні щільності колонізації цим штамом, після лікування між двома основними групами дослідження, відбулась нормалізація показника, і статистичної різниці між ними не було виявлено. У жінок із БВ обсіменіння *Fusobacterium* spp. порівняно з групою контролю, було меншим

на 20,00 %, а у жінок з ПТМВ spp. на 25,00 % ($p < 0,05$) (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.7).

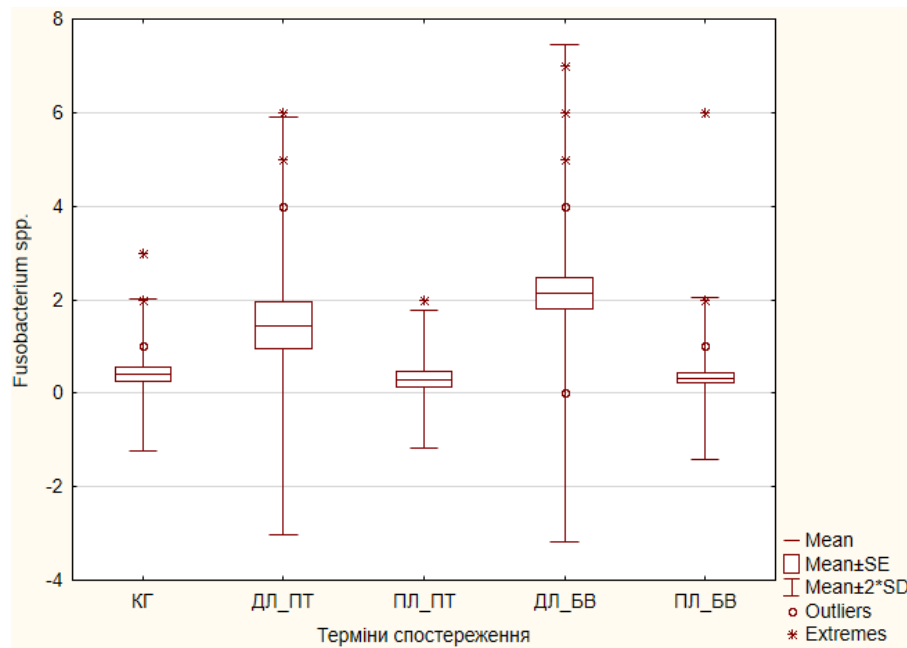


Рисунок 5.7 – Щільність колонізації *Fusobacterium* spp., lg КУО/мл

У пацієток другої групи *Mobiluncus* spp. після лікування не висівали. А ось у третій групі відбулось статистично вірогідне зменшення щільності колонізації цьоми мікроорганізмами у порівнянні з аналогічним показником до лікування на 83,49 % ($p < 0,001$). Порівнюючи мікробне обсіменіння слизової вагіни в двох основних досліджуваних групах з нормоценозом відмічена статистично достовірна нормалізація вмісту *Mobiluncus* spp. (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.8).

Колонізація грибками *C. albicans*, які виділяли зі слизової оболонки вагіни в обох досліджуваних групах, після лікування зменшилась у жінок з ПТМВ та БВ на 80,00 % та 70,51 % відповідно, порівняно з показниками до лікування ($p > 0,05$). Ми спостерігали тенденцію до нормалізації щільності колонізації цього мікроорганізму відносно групи контролю. Однак, у жінок в яких не відбулось зменшення рівня обсіменіння вказаним мікроорганізмом, рекомендовано провести корекцію лікування із застосуванням

протигрибкових препаратів відповідно до отриманих результатів бактеріоскопічного дослідження (табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.9).

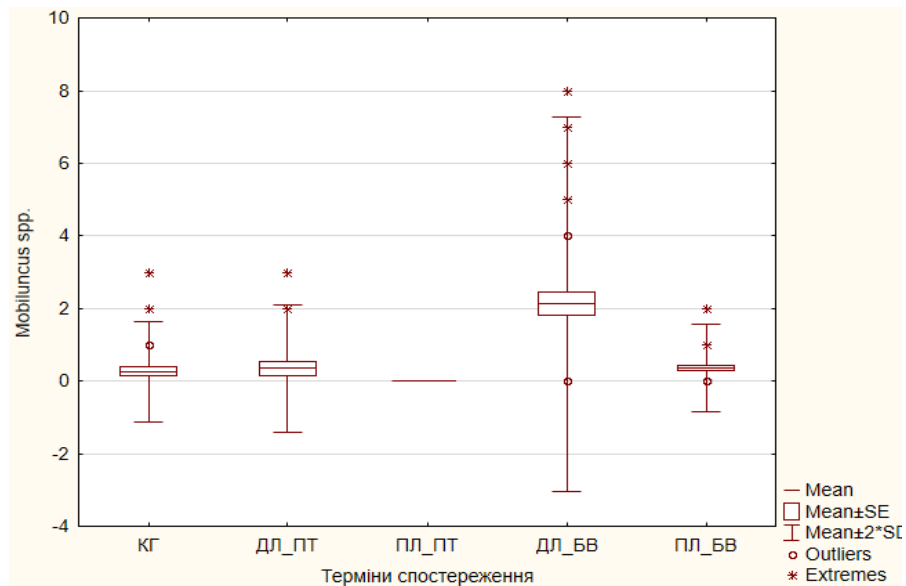


Рисунок 5.8 – Щільність колонізації *Mobiluncus* spp., lg КУО/мл

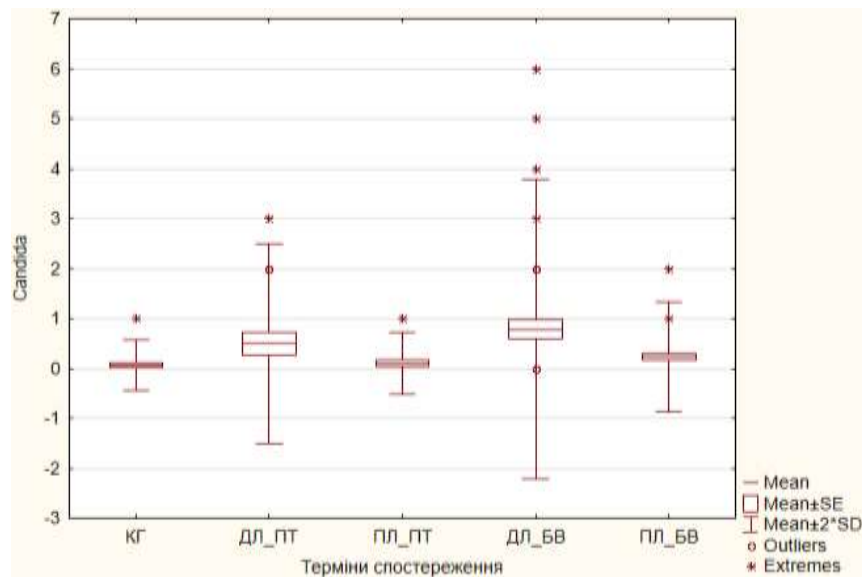


Рисунок 5.9 – Щільність колонізації *C. albicans*, lg КУО/мл

У жінок з ПТМВ рівень обсіменіння штамами *Enterococcus* spp. зменшився на 83,33 % відносно показників до лікування. При БВ цей показник після лікування залишився таким самим, але був більшим на 54,66 % spp. у порівняно з жінками із ПТМВ після лікування (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.10).

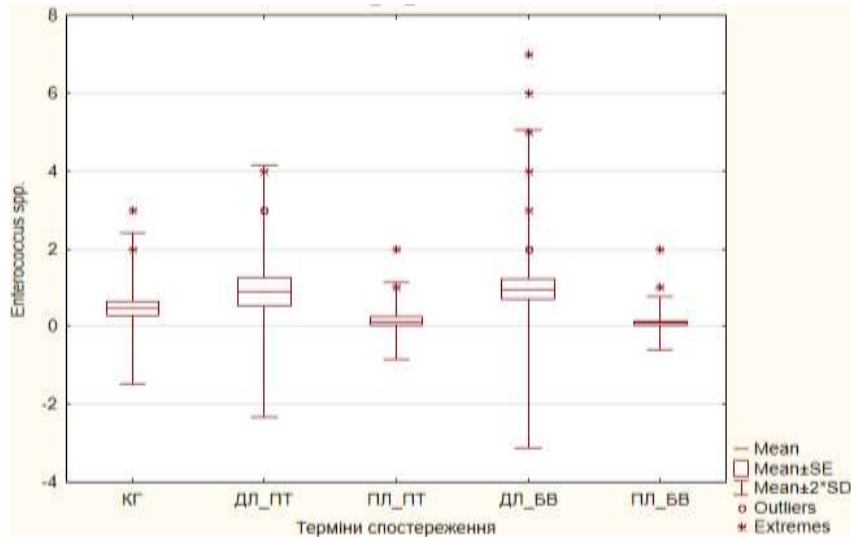


Рисунок 5.10 – Щільність колонізації *Enterococcus* spp., lg КУО/мл

У другій групі рівень обсіменіння культурами *Veillonella* spp., після лікування зменшився на 78,95 %, а у третій групі на 83,00 % відносно показників до лікування ($p > 0,05$). Таким чином, після застосування пробіотика “Діалак®” завдяки його антагоністичним властивостям у пацієнтів з ПТМВ відбувалося відновлення мікробіому вагіни, та зменшення кількості облигатно-аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Після застосування диференційованого лікування у жінок з БВ, де щільність колонізації цими мікроорганізми була найвища, відбулась нормалізація їх вмісту до показників нормоценозу (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.11).

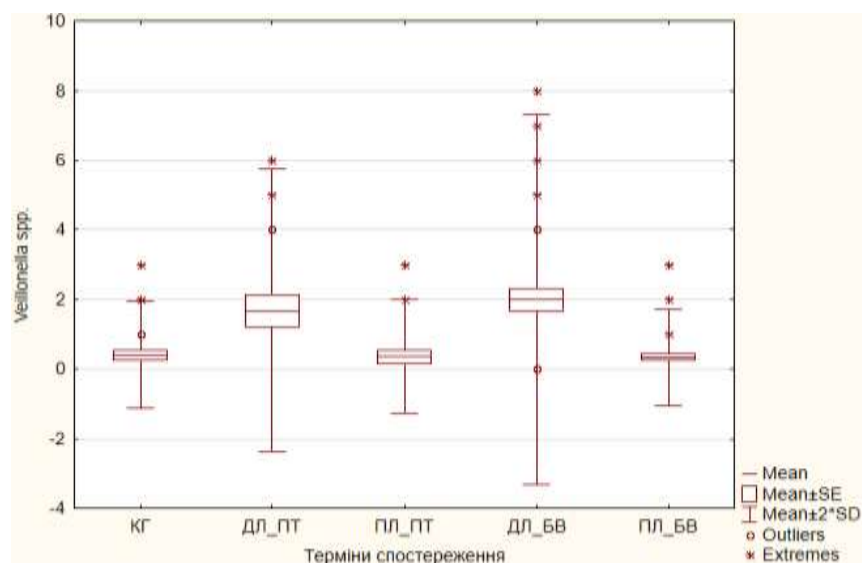


Рисунок 5.11 – Щільність колонізації *Veillonella* spp., lg КУО/мл

У жінок з ПТМВ після лікування штами лактозонегативних ентеробактерій не виявляли. При БВ штами їх ідентифікували лише у 2 (3,33 %) пацієток цієї групи, і обсіменіння було нижчим на 72,73 % ніж до лікування. Відбулось достовірне зниження цього показника відносно групи контролю на 90,91 % ($p > 0,05$) (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.12).

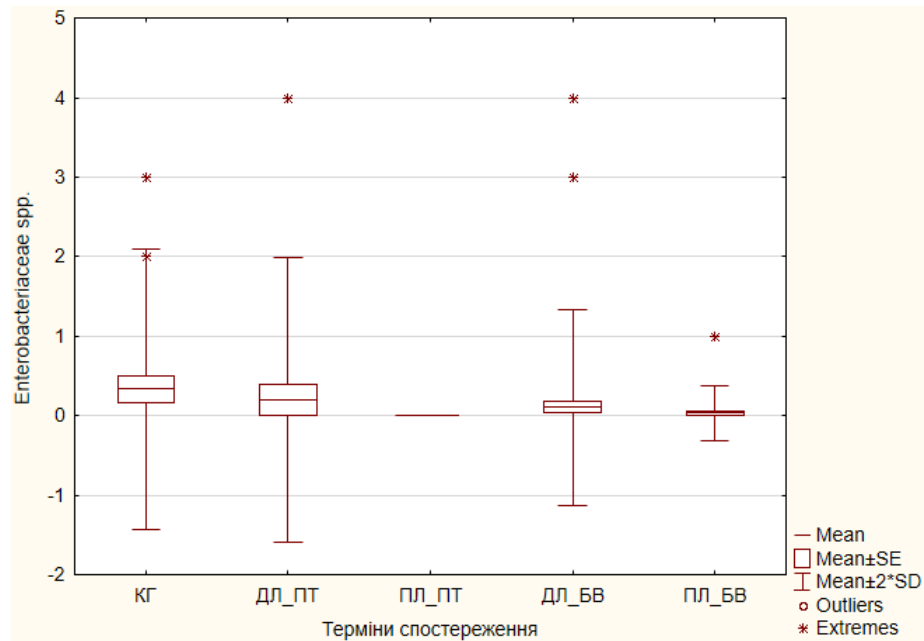


Рисунок 5.12 – Щільність колонізації лактозонегативними *Enterobacterium* spp., lg КУО/мл

Також після лікування у жінок з БВ не виділяли штами *Neisseria*, а у жінок з ПТМВ відбулась тенденція до зменшення щільності колонізації цим мікроорганізмом практично на 70,00 % порівняно з показниками до лікування ($p > 0,05$) (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.13).

У жінок з ПТМВ та БВ, після лікування спостерігали також зменшення рівня обсіменіння піхви штамами *E. coli*, *Staphylococcus haemolyticus*. Після лікування щільність колонізації *Peptostreptococcus* spp. у порівнянні з показниками до лікування знизився у другій групі на 50,00 %, а в третій групі на 89,76 % ($p > 0,05$) (рис. 5.14).

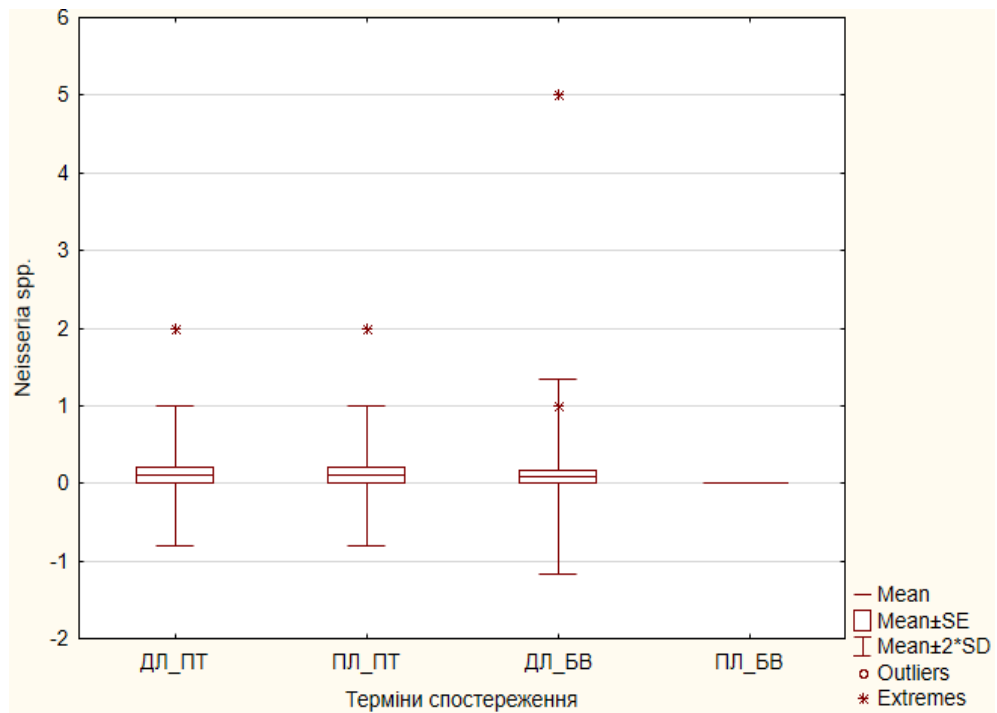


Рисунок 5.13 – Щільність колонізації *Neisseria spp.*, lg КУО/мл

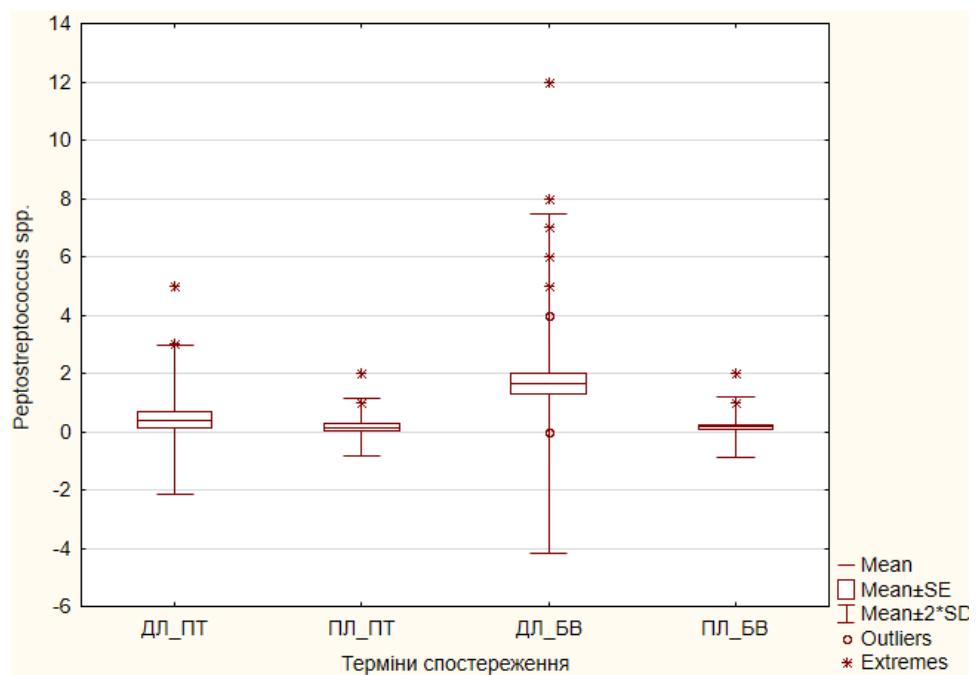


Рисунок 5.14 – Щільність колонізації *Peptostreptococcus spp.*, lg КУО/мл

Рівень колонізації грамнегативними *E. coli*, у жінок з ПТМВ після лікування зменшилась на 50,00 %, а при БВ на 89,09 % ($p > 0,05$) (див. табл. 5.3, 5.4) (рис. 5.15).

Таким чином, після застосування диференційованого лікування у пацієнтів з ПТМВ та БВ спостерігається відновлення мікробіому вагіни за рахунок зменшення кількості грамнегативних облигатних аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

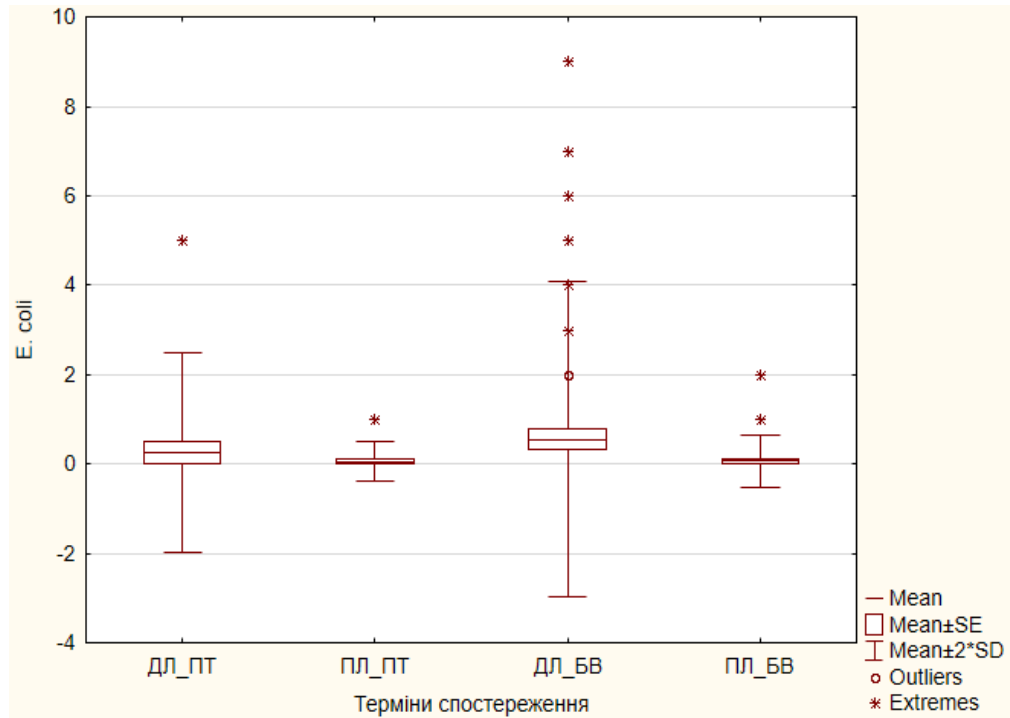


Рисунок 5.15 – Щільність колонізації *E. coli*, lg КОУ/мл

5.2 Оцінка ефективності впливу запропонованих диференційованих програм лікування у досліджуваних групах жінок за показниками імунограми

Проведено аналіз динаміки клітин CD3+, CD19- в залежності від контролю, другої і третьої груп дослідження (табл. 5.5).

Порівнюючи вміст Т-клітини (CD3+, CD19-) після лікування у досліджуваних групах та у контролі, статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,128$) (застосований однофакторний дисперсійний аналіз). У групі з ПТМВ не було встановлено статистично значущих змін ($p=0,702$) вмісту цих Т-клітин до та після лікування. При аналізі Т-клітини (CD3+, CD19-) також не відмічали статистично значущих змін у жінок із БВ ($p=0,321$),

проте у них спостерігалась тенденція до зниження цього показника після лікування (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.16).

Таблиця 5.5 – Показники вмісту Т-клітини (CD3+, CD19-) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	CD3+,CD19- (до лікування)		CD3+,CD19- (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	74	71 – 79	73	71 – 76	0,702
БВ (n=65)	77	73 – 80	76	73 – 78	0,321
p	0,102		0,083		–

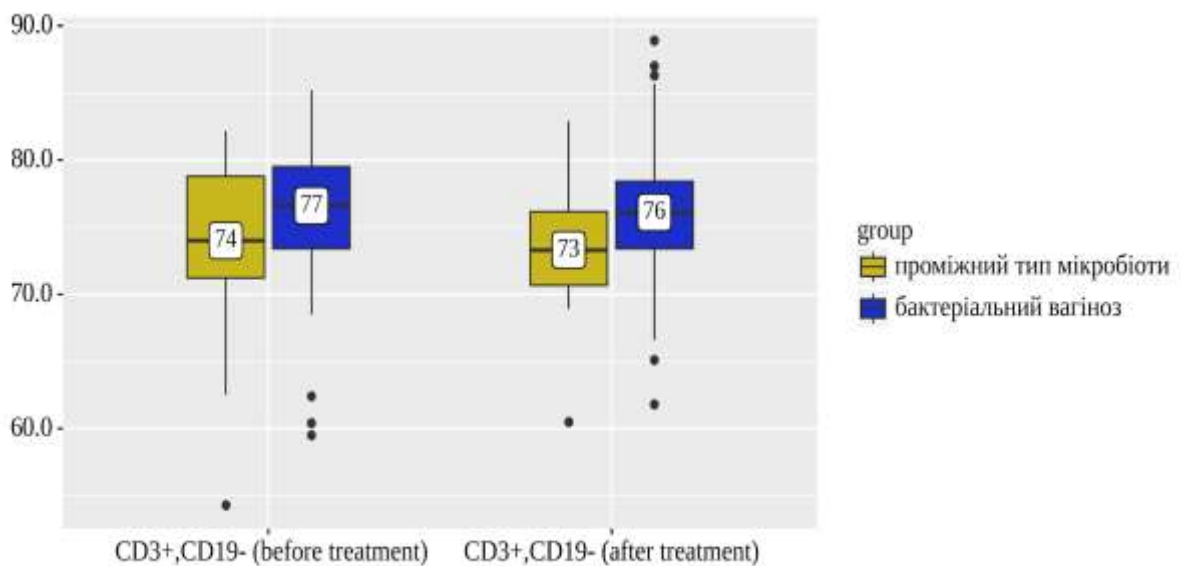


Рисунок 5.16 – Вміст CD3+, CD19- у досліджуваних групах жінок, %

Порівнюючи вміст Т-хелперів (CD4+, CD8-) після лікування за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу в залежності від групи дослідження, статистично значущих відмінностей не виявлено (p=0,322). Після лікування не спостерігали статистично значущих відмінностей вмісту

цих клітин між другою та третьою групами жінок ($p=0,158$) (застосований метод: t-тест Стьюдента) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Показники вмісту CD4+, CD8- залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	CD4+,CD8- (до лікування)		CD4+,CD8- (після лікування)		
	M ± SD	95 % CI	M ± SD	95 % CI	
ПТМВ (n=20)	44 ± 8	40 – 48	45 ± 9	41 – 49	0,446
БВ (n=65)	48 ± 7	46 – 49	48 ± 7	46 – 49	0,870
p	0,040*		0,158		–

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$).

Аналіз не показав статистично значущих змін у групі з ПТМВ ($p=0,446$), та у групі БВ ($p=0,870$) до та після лікування. Проте у жінок другої групи після лікування спостерігалась тенденція до нормалізації цього показника (рис. 5.17).

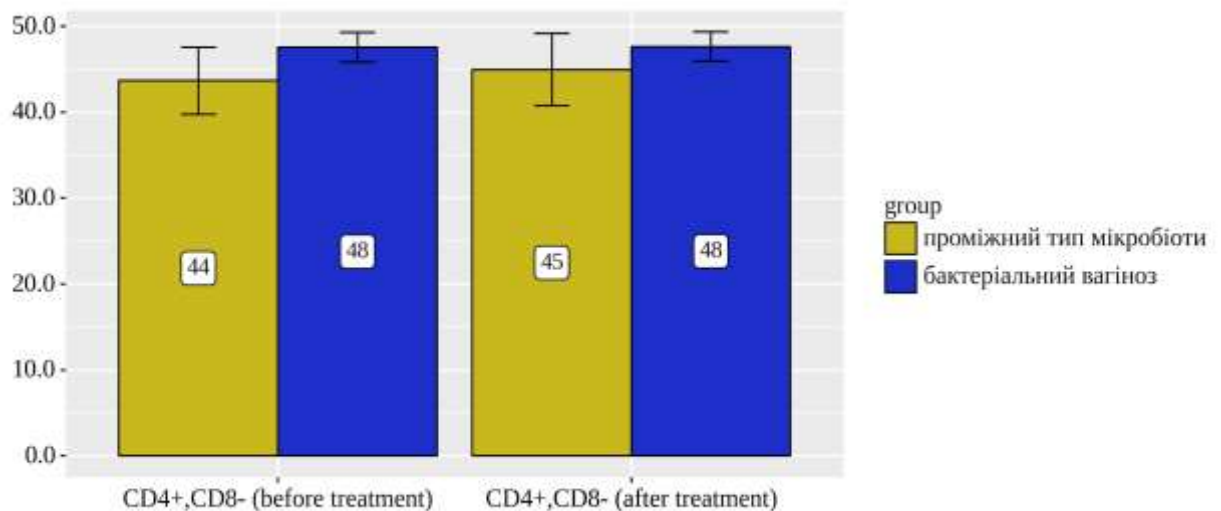


Рисунок 5.17 – Вміст CD4+, CD8- у досліджуваних групах жінок, %

Порівнюючи Т-супресорні / Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+) залежно від групи дослідження, статистично значущих відмінностей також не виявлено ($p=0,051$) (застосований однофакторний дисперсійний аналіз Велча) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Показники вмісту CD4-, CD8 + залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	CD4-, CD8+ (до лікування)		CD4-, CD8+ (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	26	20 – 35	26	22 – 30	0,701
БВ (n=65)	23	19 – 28	26	22 – 29	<0,001*
p	0,076		0,604		–

Примітка.* – різниця статистично значуща ($p<0,05$).

Статистично значущих змін вмісту Т-супресорних / Т-цитотоксичних клітин до та після лікування не спостерігалось у другій групі обстежуваних жінок ($p=0,701$). Проте у жінок з БВ відбулись статистично значущі зміни зі збільшенням вмісту цих клітин після лікування у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,001$) (див. табл. 5.7) (рис. 5.18).

При порівнянні вмісту імунорегуляторного індексу (CD4+, CD8-/CD4-, CD8 +) в усіх групах дослідження, статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,211$) (застосований метод Крускала-Уолліса). Також статистично значущі відмінності не виявлені при порівнянні змінної імунорегуляторного індексу після лікування (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+) між другою та третьою групами обстежуваних жінок ($p=0,558$) (застосований метод Манна-Уїтні) (табл. 5.8).

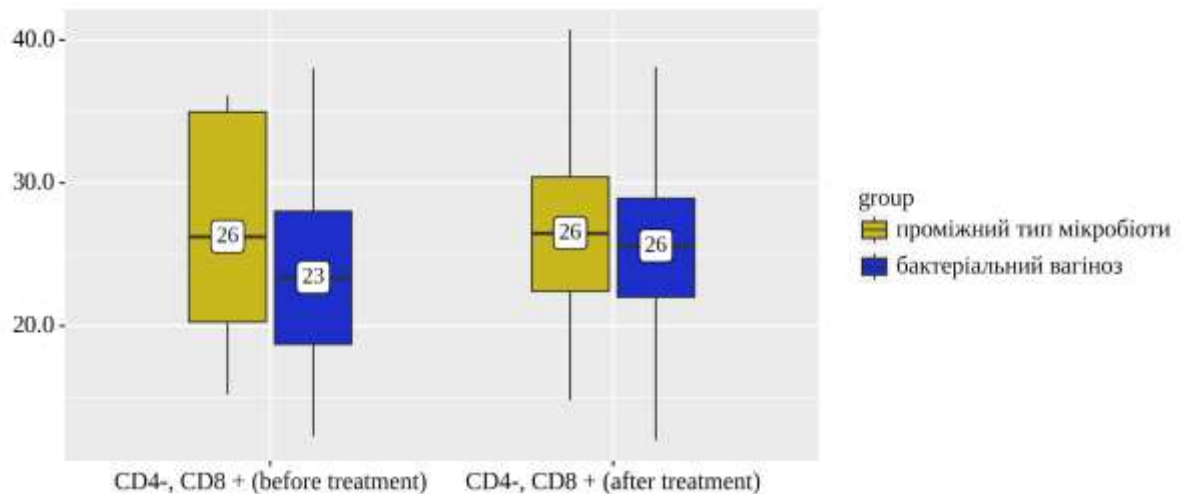


Рисунок 5.18 – Вміст CD4-, CD8+ у досліджуваних групах жінок, %

Таблиця 5.8 – Показники вмісту імунорегуляторного індексу в залежності від групи

Група	Періоди спостереження				p
	Імунорегуляторний індекс (до лікування) (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)		Імунорегуляторний індекс (після лікування) (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	1	1 – 2	2	1 – 2	0,679
БВ (n=65)	2	2 – 2	2	2 – 2	0,447
p	0,200		0,558		–

Не виявлено статистично значущих змін імунорегуляторного індексу до та після лікування у групі жінок з ПТМВ ($p=0,679$) та у групі жінок з БВ ($p=0,447$) (застосований метод Вілкоксона). Проте у другій групі обстежуваних спостерігали тенденцію до зростання цього показника після лікування (рис. 5.19).

Статистично значущі відмінностей не було виявлено після лікування при порівнянні вмісту цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+) в залежності від

групи контролю, другої та третьої групи ($p=0,266$) (застосований метод Крускала-Уолліса) (табл. 5.9).

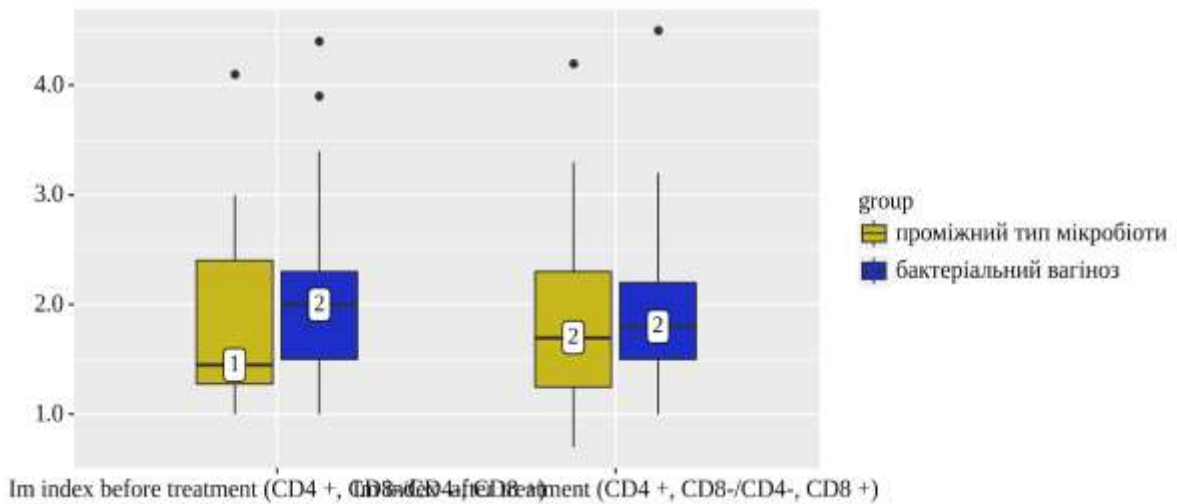


Рисунок 5.19 – Імунорегуляторний індекс у досліджуваних групах

Таблиця 5.9 – Показники вмісту CD3 +, CD56 + залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	CD3+, CD56+ (до лікування)		CD3+, CD56+ (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	6	4 – 8	6	4 – 7	0,051
БВ (n=65)	6	4 – 8	6	5 – 8	0,986
p	0,868		0,792		–

Згідно з результатами представлених в таб. 5.9, після лікування статистично значущих відмінностей не виявлено між вмістом цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+) у другій та третій групах дослідження ($p=0,792$) (застосований метод Манна-Уїтні). Аналіз не показав статистично значущих змін до та після лікування у жінок з ПТМВ ($p=0,051$) та у групі з БВ ($p=0,986$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.20).

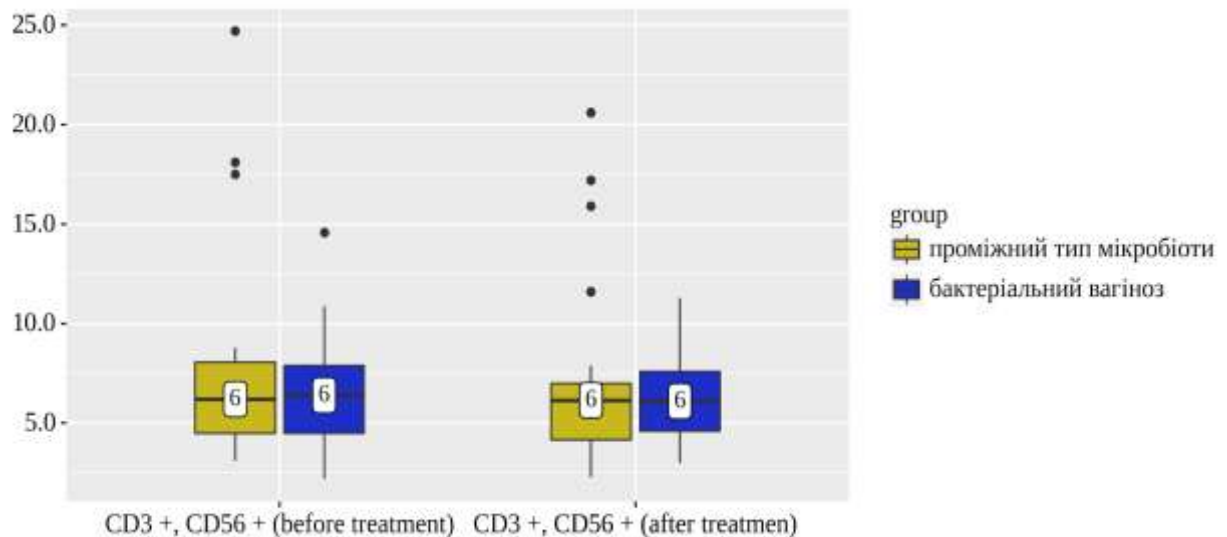


Рисунок 5.20 – Вміст CD3 +, CD56 + у досліджуваних групах, %

При аналізі наявності НК-клітин (CD3-, CD56+), в залежності від групи обстежуваних, були виявлені статистично значущі відмінності після лікування при порівнянні НК-клітин залежно від групи контролю, другої та третьої груп дослідження ($p=0,025$) (застосований метод Крускала-Уолліса).

Після лікування були виявлені статистично значущі відмінності при порівнянні НК-клітин (CD3-, CD56+) у другій та третій групі жінок ($p=0,024$) (застосований метод Манна-Уїтні) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Показники НК залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	НК-клітини (CD3-, CD56+) (до лікування)		НК-клітини (CD3-, CD56+) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	14	10 – 18	14	11 – 17	0,674
БВ (n=65)	11	7 – 15	11	7 – 15	0,017*
p	0,098		0,024*		–

Примітка.* – різниця статистично значуща ($p<0,05$)

Результати проведеної оцінки не показали статистично значущих змін у жінок з ПТМВ ($p=0,674$), але статистично значущі зміни були виявлені у групі з БВ ($p=0,017$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.21).

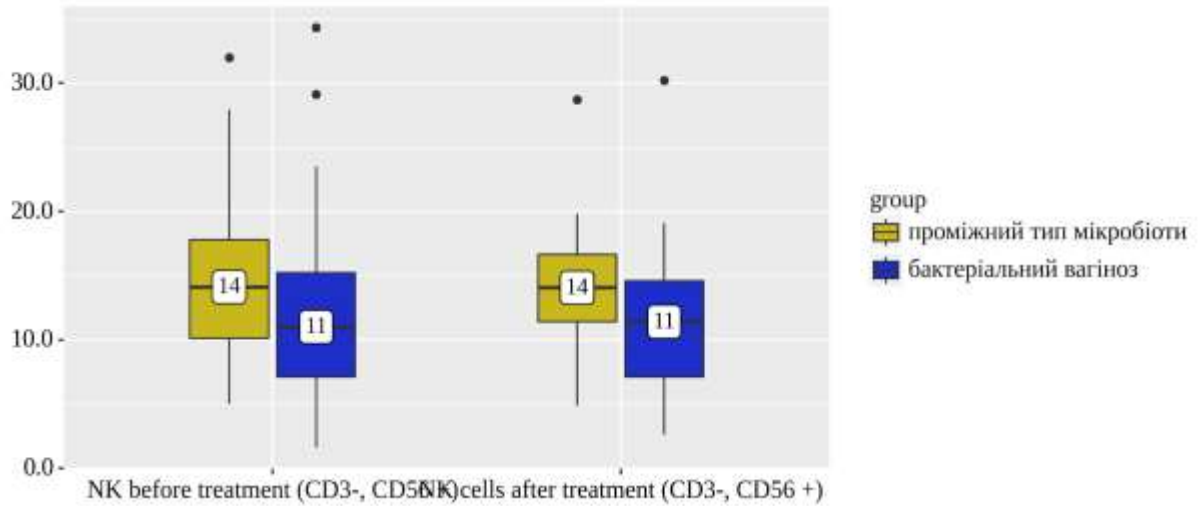


Рисунок 5.21 – Вміст НК у досліджуваних групах жінок

Проведено аналіз вмісту В-лімфоцитів ($CD3^+$, $CD19^+$) з урахуванням групи дослідження. Порівнюючи вміст їх вміст залежно від групи контролю, другої та третьої групи після лікування статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,485$) (застосований метод Крускала-Уолліса) (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Показники вмісту В-клітин ($CD3^+$, $CD19^+$) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	В-клітини ($CD3^+$, $CD19^+$) (до лікування)		В-клітини ($CD3^+$, $CD19^+$) (після лікування)		
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
ПТМВ (n=20)	8	7 – 10	8	7 – 10	0,261
БВ (n=65)	9	7 – 11	8	7 – 11	0,160
p	0,926		0,351		–

Статистично значущих відмінностей не виявлено після лікування у жінок з ПТМВ та БВ при порівнянні вмісту В-клітин (CD3-, CD19+) ($p=0,351$) (застосований метод Манна-Уїтні). Аналіз не показав статистично значущих змін у групі ПТМВ ($p=0,261$) та у групі БВ ($p=0,160$) до та після лікування (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.22).

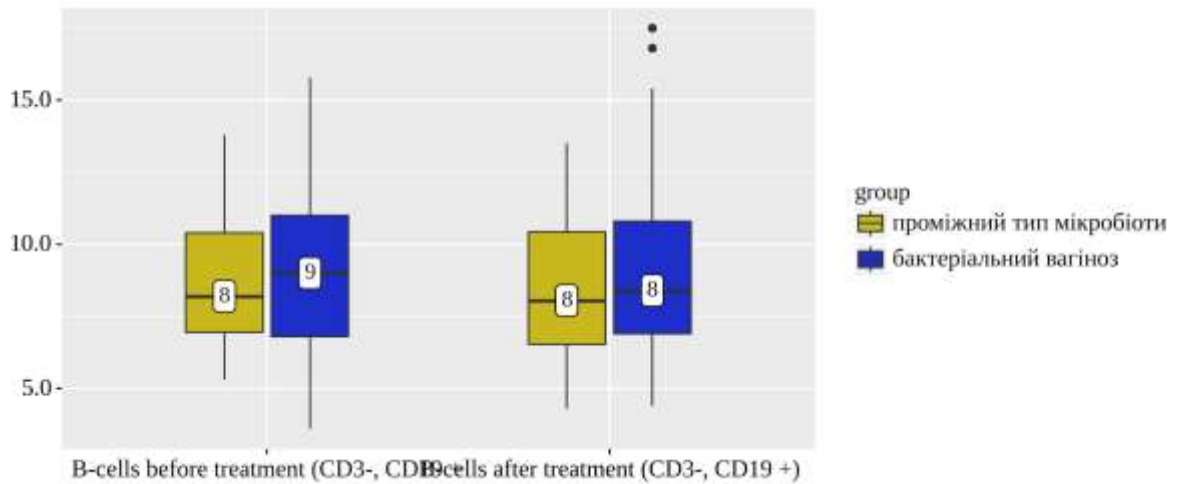


Рисунок 5.22 – Вміст В-клітин у досліджуваних групах жінок, %

Аналізуючи вміст моноцитів (CD14) залежно від групи дослідження було виявлено статистично значущі відмінності у групі з ПТМВ та БВ після лікування ($p=0,003$) (застосований метод Манна-Уїтні) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Показники вмісту моноцитів (CD14) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	Моноцити (CD14) (до лікування)		Моноцити (CD14) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	8	6 – 8	7	6 – 7	0,035*
БВ (n=65)	8	7 – 9	7	7 – 8	0,114
p	0,389		0,003*		–

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$).

Також, було отримано статистично значущі зміни в групі із ПТМВ до та після лікування ($p=0,035$). Проте у групі жінок з БВ статистично значущих змін не було виявлено ($p=0,114$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.23).

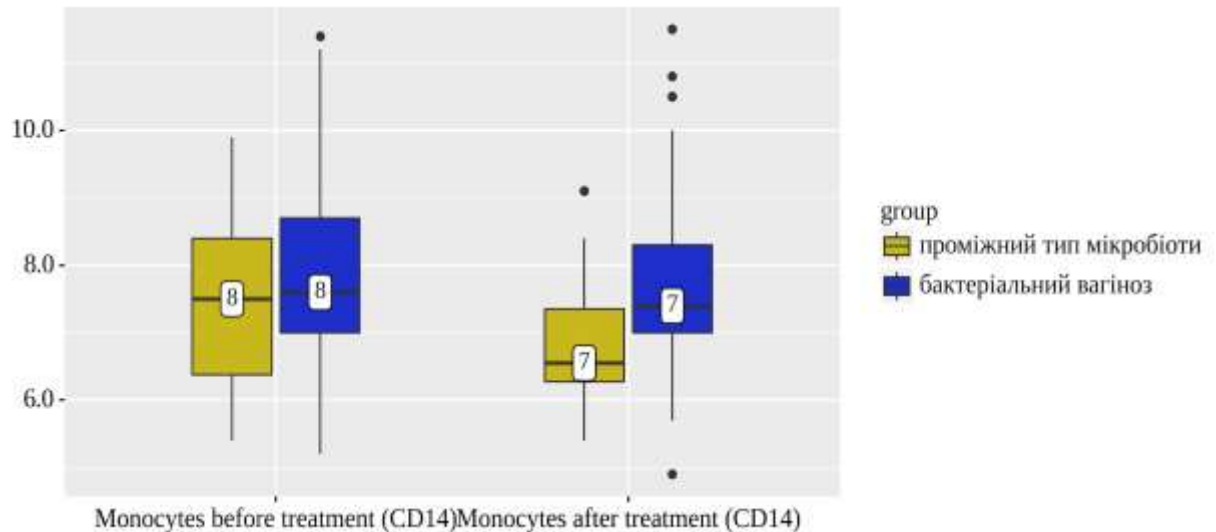


Рисунок 5.23 – Вміст моноцитів (CD14) у досліджуваних групах жінок, %

Статистично значущі відмінності були виявлені при порівнянні вмісту ЗЛА у жінок другої та третьої групи дослідження після лікування ($p=0,009$) (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Показники вмісту ЗЛА залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	ЗЛА (CD45) (до лікування)		ЗЛА (CD45) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	99	99 – 100	100	99 – 100	0,031*
БВ (n=65)	99	99 – 100	99	99 – 100	0,503
p	0,141		0,009*		–

Примітка.* – різниця статистично значуща ($p<0,05$)

У групі жінок з ПТМВ відбулась нормалізація ЗЛА (CD45) порівняно з показниками групи контролю ($p=0,031$). Проте у групі жінок з БВ статистично значущих змін не виявлено і вміст цих клітин був нижчим у порівнянні з показниками до лікування ($p=0,503$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.24).

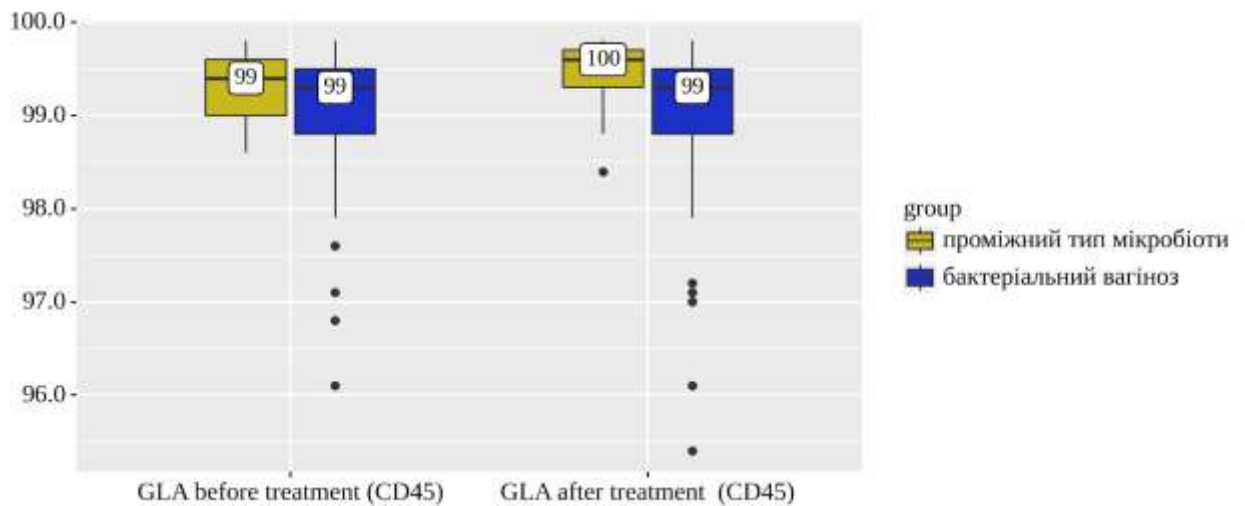


Рисунок 5.24 – Вміст ЗЛА у досліджуваних групах жінок, %

За даними ФАН (спонтанна), отриманих після лікування статистично значущих відмінностей між групами дослідження не виявлено ($p=0,061$) (застосований тест Манна-Уїтні) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Показники ФАН (спонтанна) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	ФАН (спонтанна) (до лікування)		ФАН (спонтанна) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=20)	110	107 – 114	116	109 – 122	0,019*
БВ, (n=65)	110	105 – 118	113	105 – 117	0,822
p	0,697		0,061		–
Примітка.* – різниця статистично значуща ($p<0,05$)					

Однак, у жінок з ПТМВ спостерігалась тенденція до зростання цього показника на 5,14%, а також було виявлено статистично достовірні зміни після лікування порівняно з показниками до лікування ($p=0,019$). У групі жінок з БВ статистично значущих змін не було, проте спостерігалась тенденція до зростання рівня цих клітин після лікування ($p=0,822$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.25).

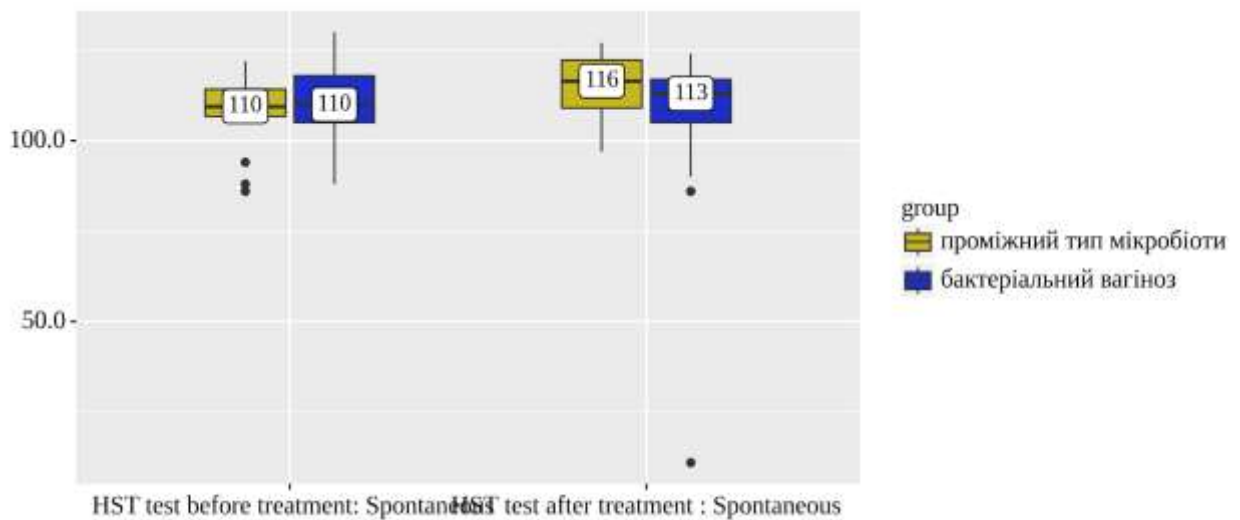


Рисунок 5.25 – Показники ФАН (спонтанна) у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

Порівнюючи індуковану ФАН, виявлено статистично значущу різницю в залежності від групи дослідження у порівнянні з контролем ($p=0,042$) (застосований однофакторний дисперсійний аналіз). У жінок з ПТМВ вміст індукованих клітин був меншим на 8,35% а при БВ на 8,12% відносно показників нормоценозу ($p>0,05$) (табл. 5.15).

Проте, індукована ФАН не мала статистично значущих змін у групі з ПТМВ ($p=0,828$) та БВ ($p=0,323$) після лікування порівняно з аналогічними показниками до лікування (застосований парний t-критерій Стьюдента) (табл. 5.16).

Таблиця 5.15 – Показники ФАН (індукована) залежно від групи дослідження

Змінна	Категорії	ФАН (індукована)			р
		М ± SD	95% CI	n	
Група	Контроль	263 ± 38	249 – 277	30	0,042* Р _{бактеріальний вагіноз} – контроль = 0,043
	ПТМВ	244 ± 36	228 – 261	20	
	БВ	245 ± 32	237 – 253	65	
Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)					

Таблиця 5.16 – Показники ФАН (індукована) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				р
	ФАН (індукована) (до лікування)		ФАН (індукована) (після лікування)		
	М ± SD	95% CI	М ± SD	95% CI	
ПТМВ (n=20)	247 ± 42	227 – 266	244 ± 36	228 – 261	0,828
БВ (n=65)	249 ± 38	240 – 258	245 ± 32	237 – 253	0,323
р	0,798		0,942		–

Після лікування показник продовжував знижуватись, проте був у межах референтних значень (рис. 5.26).

Згідно з отриманими даними при порівнянні фагоцитарного індексу у різних групах досліджуваних жінок після лікування, виявлено статистично значущі відмінності (p=0,006) (застосований метод Крускала-Уолліса) (табл. 5.17).

При порівнянні цього показника між другою і третьою групами дослідження до та після лікування не було виявлено значних відмінностей вмісту цих клітин (p=0,558) (застосований тест Манна-Уїтні) (табл. 5.18).

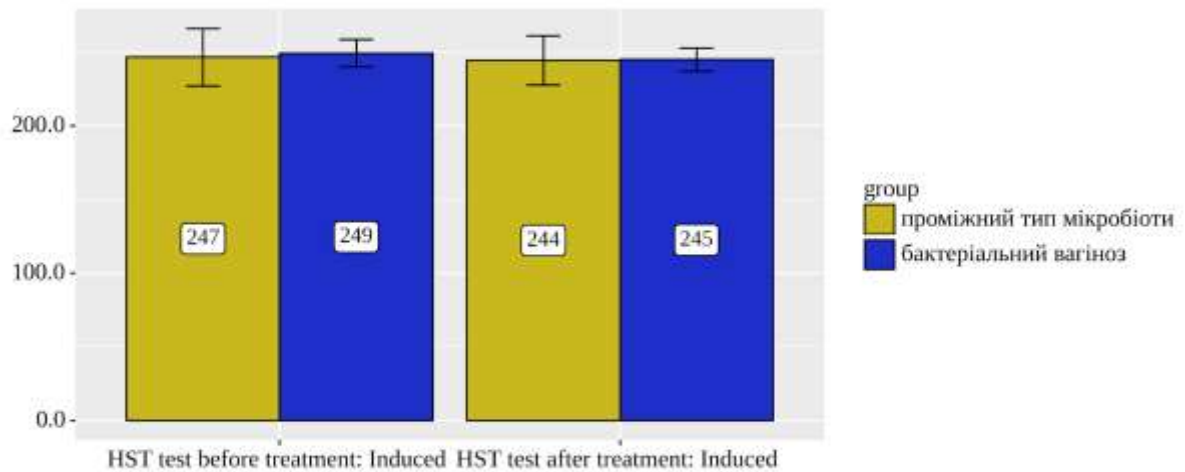


Рисунок 5.26 – Показник ФАН (індукована) у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

Таблиця 5.17 – Показники фагоцитарного індексу залежно від групи дослідження

Змінна	Категорії	Фагоцитарний індекс			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Група	Контроль	2	2 – 3	30	0,006* P _{проміжний тип мікробіоти – контроль} = 0,018 P _{бактеріальний вагіноз – контроль} = 0,010
	ПТМВ	2	2 – 2	20	
	БВ	2	2 – 2	65	
Примітка. * – різниця є статистично значуща (p<0,05)					

Таблиця 5.18 – Показники фагоцитарного індексу залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	Фагоцитарний індекс (до лікування)		Фагоцитарний індекс (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	2	2 – 3	2	2 – 2	0,349
БВ (n=65)	2	2 – 2	2	2 – 2	0,083
p	0,942		0,558		–

Проте, після лікування спостерігалась тенденція до зниження цього показника у другій групі на 8,93 %, а третій на 8,08 %, ($p > 0,05$) (рис. 5.27).

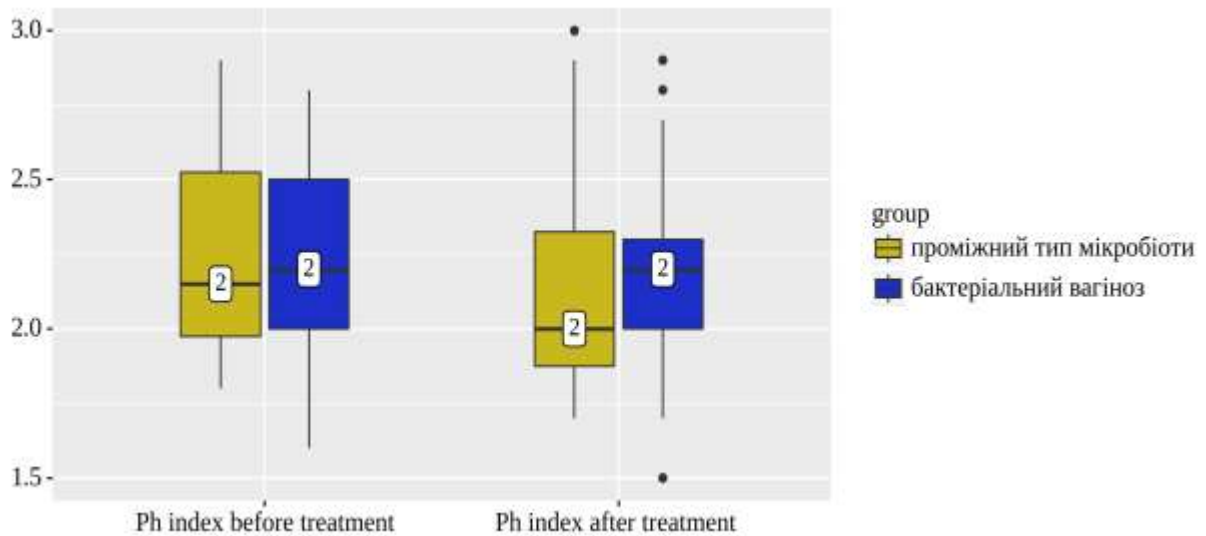


Рисунок 5.27 – Фагоцитарний індекс у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

Після лікування не було виявлено статистично значущих відмінностей показника у групах жінок з БВ та ПТМВ ПАЛ ($p = 0,190$). В обох дослідних групах спостерігалась тенденція до зростання цього показника, однак нормалізація вмісту цих клітин спостерігалась у жінок з ПТМВ у порівнянні з контролем (застосований метод Манна-Уїтні) (табл. 5.19).

Таблиця 5.19 – Показники ПАЛ залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	ПАЛ (до лікування)		ПАЛ (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	1	1 – 1	1	1 – 1	0,177
БВ (n=65)	1	1 – 1	1	1 – 2	0,058
p	0,035*		0,190		–

Примітка.* – різниця статистично значуща ($p < 0,05$).

Також, не було статистично значущих змін ПАЛ у групі з ПТМВ ($p=0,177$) та БВ ($p=0,058$) до та після лікування (рис. 5.28).

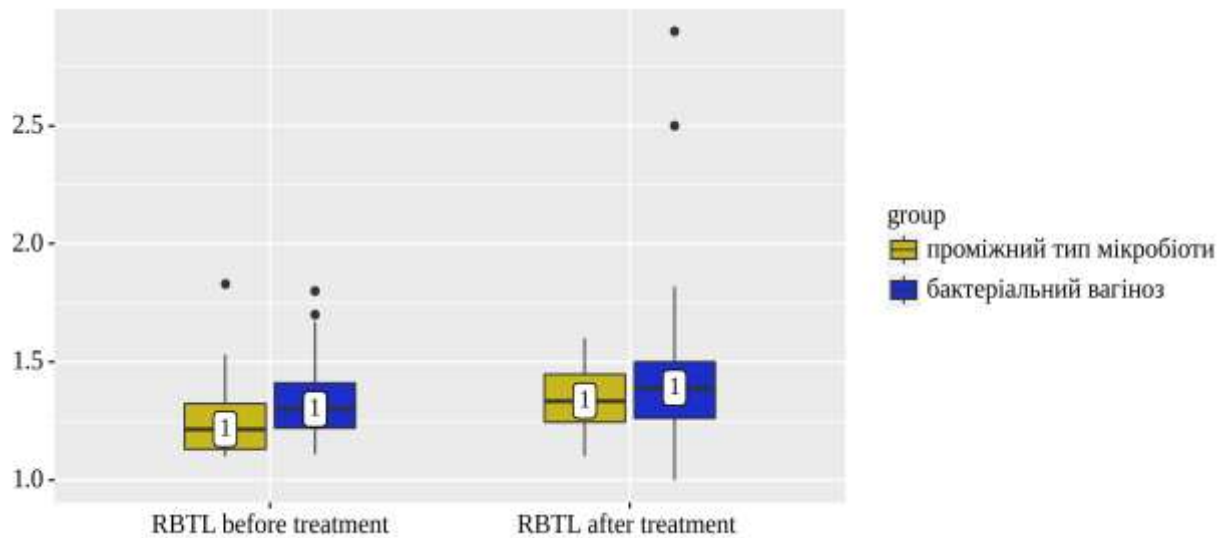


Рисунок 5.28 – Показники ПАЛ у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

Після лікування рівень ЦК (великі) в основних групах дослідження дещо збільшився, але статистично значущих відмінностей у порівнянні з групою контролю не було ($p=0,111$) (застосований метод Манна-Уїтні). При застосуванні методу Вілкоксона статистично значущих змін між показниками до та після лікування у групах не було, проте у жінок з ПТМВ рівень ЦК після лікування збільшився на 11,18%, а при БВ на 13,40% ($p<0,001$) (табл. 5.19, рис. 5.29).

Таблиця 5.19 – Показники рівня ЦК (великі) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	ЦК (великі) (до лікування)		ЦК (великі) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1	2	3	4	5	6
ПТМВ, (n=20)	6	6 – 8	7	6 – 8	0,240

Продовження таблиці 5.19

1	2	3	4	5	6
БВ, (n=65)	8	6 – 11	8	7 – 11	0,658
p	0,017*		0,111		–
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$).					

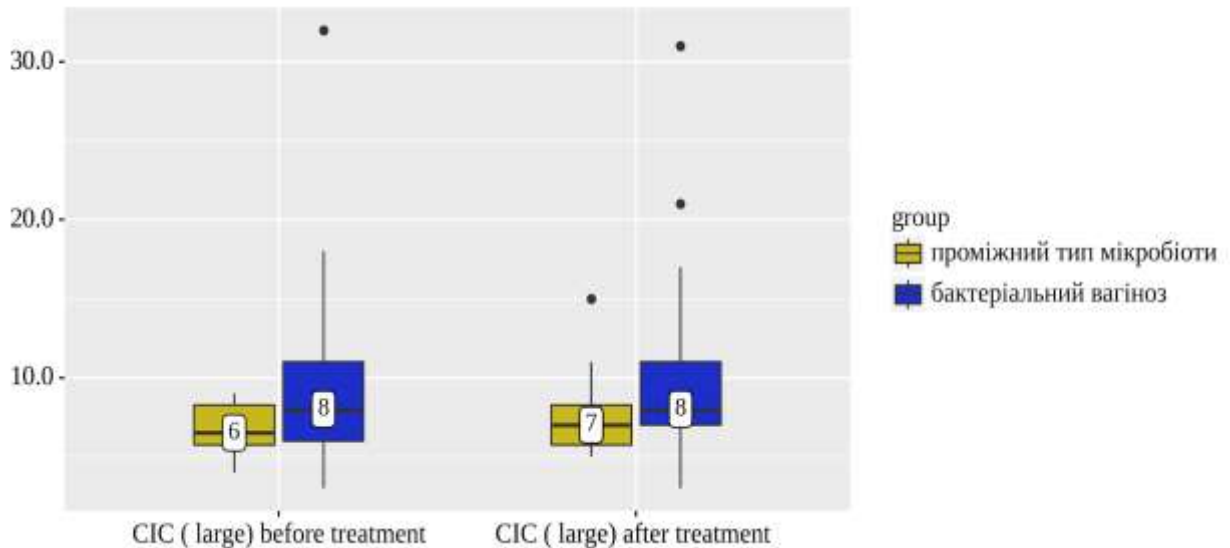


Рисунок 5.29 – Рівень ЦК (великі) у досліджуваних групах жінок

Рівень ЦК (середні) після лікування у жінок другої групи збільшився і відповідав показникам нормоценозу, проте статистично значущих змін не було ($p=0,433$). Статистично значущі зміни виявлені у третій групі жінок у порівнянні з показниками до лікування та групою контролю, рівень ЦК (середніх) був меншим на 2,64% ($p=0,028$) (табл. 5.20).

Значущих відмінностей при порівнянні рівня ЦК (середніх) після лікування між другою і третьою групами обстежуваних не було ($p=0,334$) (застосований t-критерій Стьюдента) (рис. 5.30).

Після лікування, були виявлені статистично значущі відмінності рівня ЦК (дрібні), у порівнянні досліджуваних груп контролю, другої і третьої груп ($p=0,029$) (табл. 5.21)

Таблиця 5.20 – Показники рівня ЦК (середній) залежно від групи дослідження

Група	Періоди спостереження				p
	ЦК (середні) (до лікування)		ЦК (середні) (після лікування)		
	M ± SD	95% CI	M ± SD	95% CI	
ПТМВ (n=20)	78 ± 8	74 – 82	80 ± 10	75 – 85	0,433
БВ (n=65)	79 ± 8	77 – 81	78 ± 9	76 – 80	0,028*
p	0,490		0,334		–

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05).

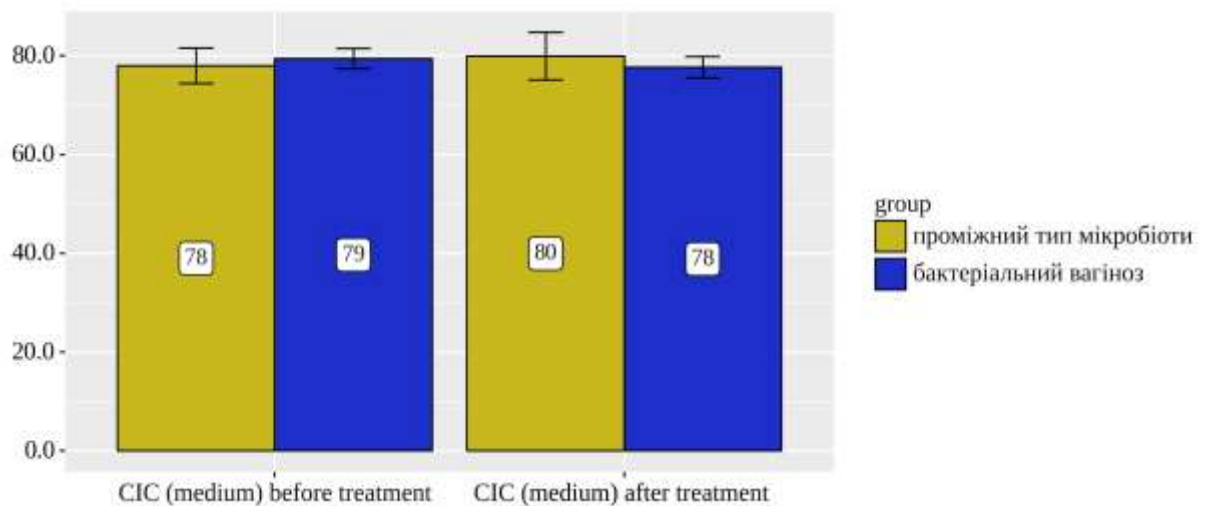


Рисунок 5.30 – Рівень ЦК (середні) у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

Таблиця 5.21 – Показники рівня ЦК (дрібні) залежно від групи обстежуваних, оптичні одиниці

Група	Періоди спостереження				p
	ЦК (дрібні) (до лікування)		ЦК (дрібні) (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	170	163 – 173	172	165 – 178	0,170
БВ (n=65)	169	163 – 178	165	159 – 171	<0,001*
p	0,537		0,029*		–

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05).

У групі з ПТМВ спостерігали незначне підвищення рівня ЦК (дрібні) після лікування ($p=0,170$). У жінок з БВ рівень ЦК (дрібні) продовжував зменшуватись і було виявлено статистично достовірну різницю цього показника у порівнянні з показниками до лікування цієї ж групи ($p<0,001$) та відносно групи з ПТМВ ($p=0,029$) (застосований метод Вілкоксона) (рис. 5.31).

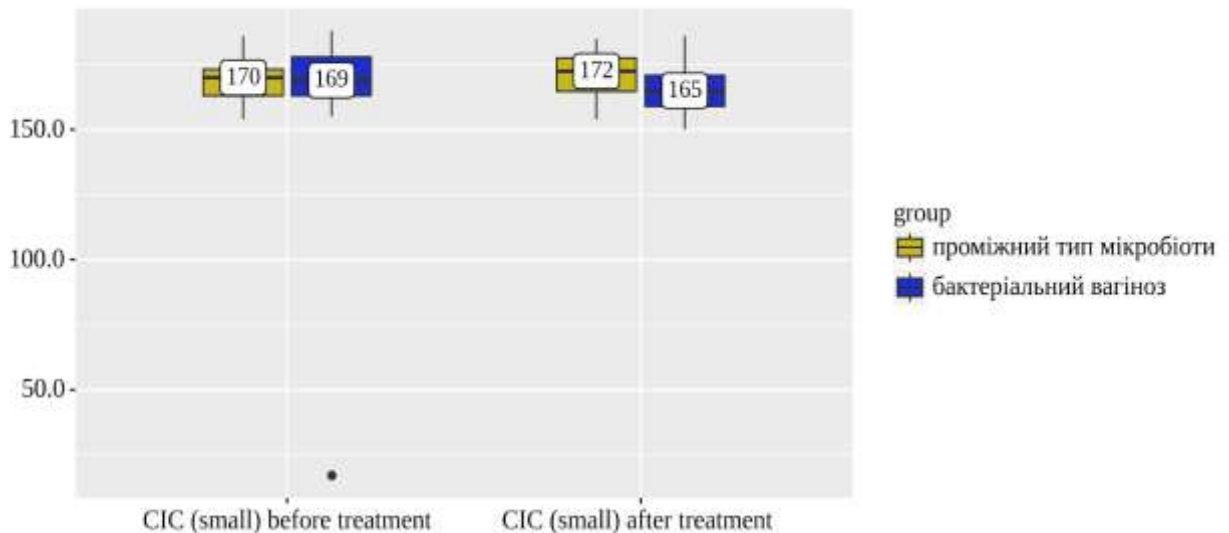


Рисунок 5.31 – Вміст ЦК (дрібних) у досліджуваних групах жінок, оптичні одиниці

При порівнянні IgA після лікування в другій і третій групах обстежуваних порівняно з групою контролю статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,113$) (застосований метод Крускала-Уолліса) (табл. 5.22).

Після корекції штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280 стану мікробіоти вагіни у жінок з ПТМВ відбулось незначне зменшення вмісту IgA, але не було виявлено статистично значущих змін ($p=0,546$). Ці зміни виявлені у жінок з БВ при порівнянні з показниками до лікування ($p=0,013$). Вміст концентрації у сироватці крові IgA у жінок цієї групи збільшився на 8,09%, проте він був нижчим відносно вмісту групи контролю ($p<0,05$) (застосований тест Вілкоксона) (рис. 5.32).

Таблиця 5.22 – Показники вмісту IgA залежно від групи дослідження, г/л

Група	Періоди спостереження				p
	IgA (до лікування)		IgA (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	2	1 – 2	2	1 – 3	0,546
БВ (n=65)	1	1 – 2	2	1 – 2	0,013*
p	0,103		0,876		–

Примітка. * – різниця статистично значуща (p<0.05).

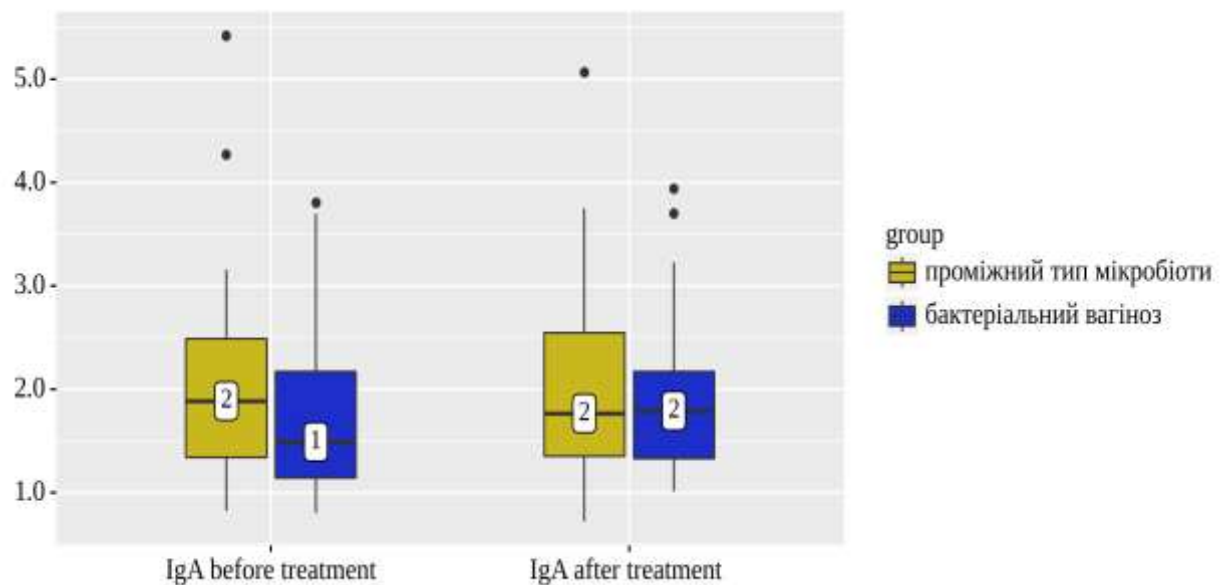


Рисунок 5.32 – Вміст IgA у досліджуваних групах жінок, г/л

Виявлено статистично значущі відмінності вмісту IgM після лікування в залежності від групи нормоценозу, ПТМВ та БВ (p=0,016) (табл. 5.23).

Вміст IgM після лікування продовжував зменшуватись, і був статистично достовірно меншим у другій групі на 25,45% та у третій групі на 4,54 % відносно показників нормоценозу (p<0,05) (застосований метод Манна-Уїтні) (рис. 5.33).

Таблиця 5.23 – Показники вмісту IgM залежно від групи дослідження, г/л

Змінна	Категорії	IgM			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Група	Контроль	2	1 – 2	30	p _{проміжний тип мікробіоти – контроль} = 0,016*
	ПТМВ	1	1 – 1	20	
	БВ	2	1 – 2	65	p _{бактеріальний вагіноз – проміжний тип мікробіоти} = 0,025

Примітка. * – різниця статистично значуща (p<0,05).

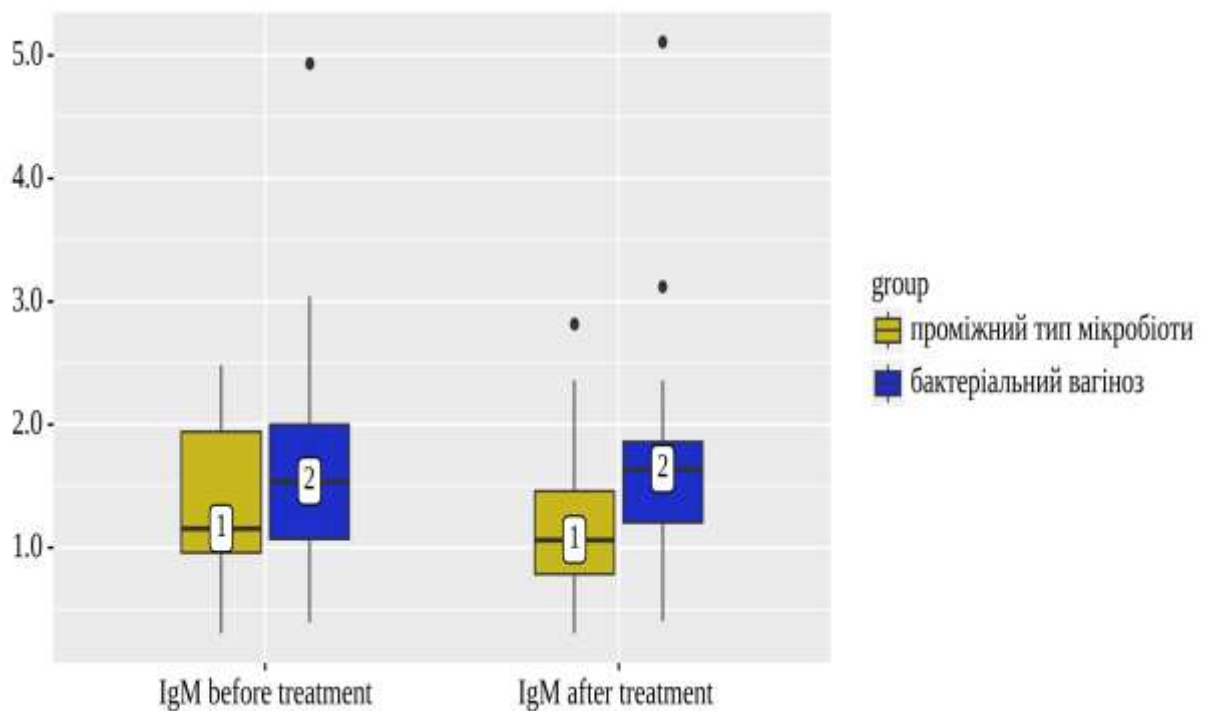


Рисунок 5.33 – Вміст IgM у досліджуваних групах жінок, г/л

Не було статистично значущих відмінностей вмісту IgG у досліджуваних групах після лікування відносно показників групи контролю (p=0,407) (табл. 5.24).

Таблиця 5.24 – Показники вмісту IgG залежно від групи дослідження, г/л

Група, n %	Періоди спостереження				p
	IgG (до лікування)		IgG (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=20)	11	10 – 12	10	10 – 13	0,756
БВ (n=65)	11	10 – 13	11	10 – 13	0,006*
p	0,905		0,407		–

Примітка. * – різниця статистично значуща (p<0,05).

Вміст IgG у жінок з БВ після лікування продовжував зростати, і був більшим, ніж до лікування на 3,57%, але залишився в межах референтних значень цього показника (рис. 5.34).

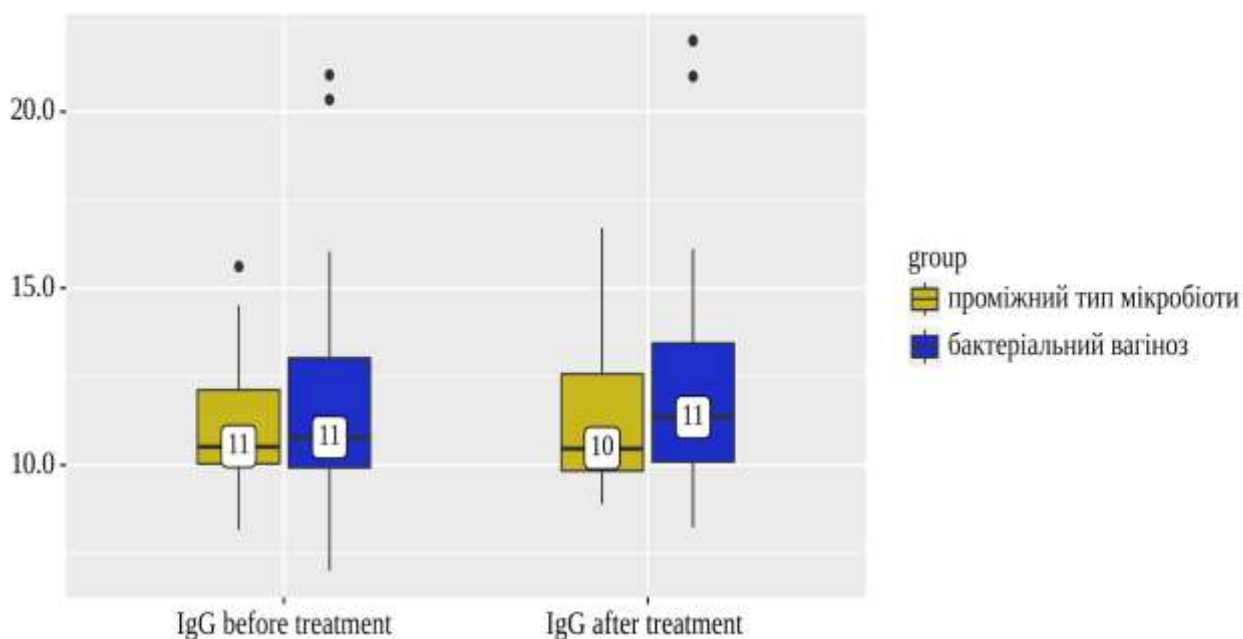


Рисунок 5.34 – Вміст IgG у досліджуваних групах жінок, г/л

Вміст IgE у жінок ПТМВ та БВ після лікування не відрізнявся (табл. 5.25). Проте у жінок з БВ був підвищений рівень IgE і спостерігали статистично значущі зміни (p=0,019) (застосований метод Вілкоксона (рис. 5.35).

Таблиця 5.25 – Показники вмісту IgE залежно від групи дослідження, МО/мл

Група	Періоди спостереження				p
	IgE (до лікування)		IgE (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=20)	31	13 – 116	38	12 – 78	0,143
БВ, (n=65)	30	20 – 60	30	21 – 57	0,019*
p	0,930		0,852		–

Примітка. * – різниця статистично значуща (p<0,05).

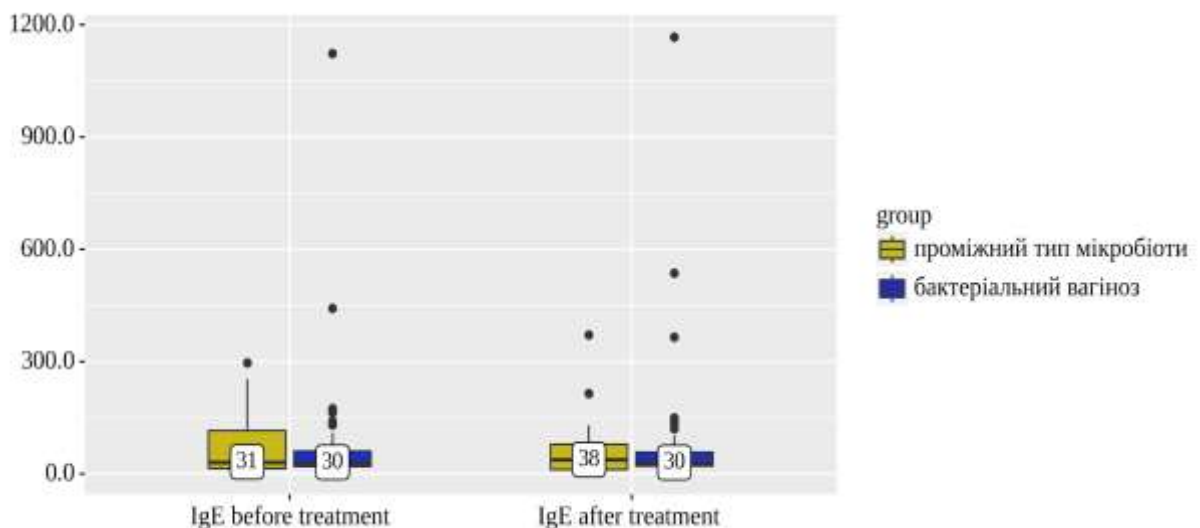


Рисунок 5.35 – Вміст IgE у досліджуваних групах жінок, МО/мл

Аналізуючи вміст фракцій С3 і С4 комплементу з урахуванням групи контролю, груп жінок з ПТМВ та БВ статистично значущих відмінностей між дослідними групами не виявлено (p=0,130, p=0,076 відповідно). Всі показники були в межах референтних значень (застосований метод Крускала-Уолліса) (рис. 5.36, 5.37).

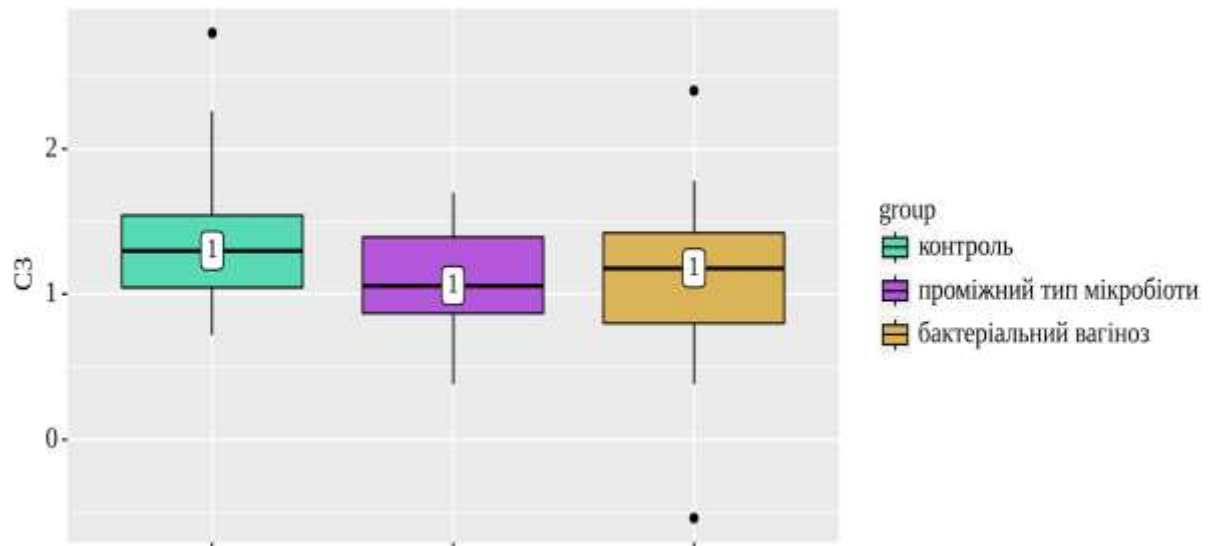


Рисунок 5.36 – Показники фракції С3 комплементу у досліджуваних групах жінок, г/л

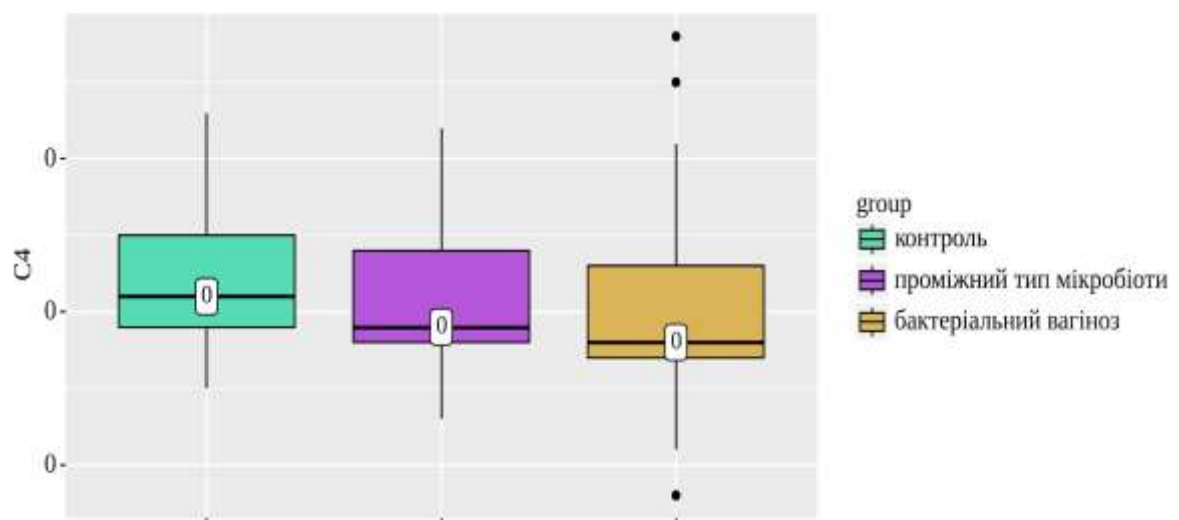


Рисунок 5.37 – Показники фракції С4 комплементу у досліджуваних групах жінок, г/л

Згідно з даними, представленими у таблиці 5.26, були виявлені статистично значущі різниці при порівнянні вмісту ІЛ-4, ІЛ-10 залежно від групи контролю, ПТМВ та БВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно). Порівнюючи ІЛ-1, ІFN- α , ІFN- γ в залежності від групи контроль, ПТМВ та БВ, не було виявлено статистично значущих різниць ($p = 0,270$, $p = 0,501$, $p = 1,000$ відповідно) (застосований Манна-Уїтні).

Таблиця 5.26 – Показники вмісту цитокінів у групах контроль-дослід,
пкг/мл

Змінні	Категорії	Групи			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
IL-1	Контроль	7	6 – 16	10	0,270
	ПТМВ та БВ	6	6 – 7	18	
IL-4	Контроль	5	5 – 6	10	<0,001*
	ПТМВ та БВ	4	4 – 4	18	
IL-10	Контроль	18	16 – 20	10	<0,001*
	ПТМВ та БВ	13	12 – 15	18	
IFN-α	Контроль	24	24 – 53	10	0,501
	ПТМВ та БВ	24	24 – 24	18	
IFN-γ	Контроль	10	10 – 13	10	1,000
	ПТМВ та БВ	11	10 – 16	18	

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05).

Проаналізовано різницю вмісту IL-1 залежно від групи контролю, другої і третьої груп. Виявлено статистично значущі різниці при порівнянні вмісту IL-1 після лікування у другій та третій групах (p=0,045). Спостерігалась тенденція до зменшення його вмісту у жінок з ПТМВ відносно групи контролю (табл. 5.27, рис. 5.38).

Таблиця 5.27 – Показники вмісту IL-1 залежно від групи дослідження,
пкг/мл

Група	Періоди спостереження				p
	IL-1 (до лікування)		IL-1 (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ (n=8)	6	6 – 7	6	6 – 6	0,008*
БВ (n=10)	7	6 – 10	7	6 – 8	0,275
p	0,824		0,045*		–

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05)

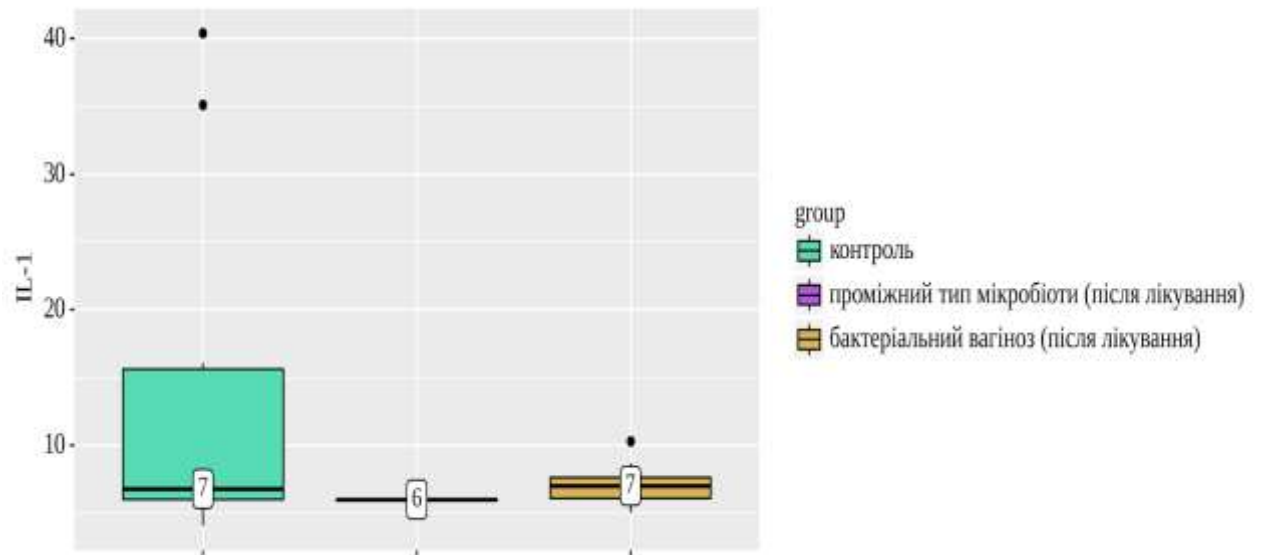


Рисунок 5.38 – Вміст ІЛ-1 у досліджуваних групах жінок, пкг/мл

Аналіз не показав статистично значущих змін ІЛ-4 в групі жінок з ПТМВ ($p=0,945$) та БВ ($p=0,314$). Окрім цього, він залишався меншим відносно осіб з нормоценозом (табл. 5.28) (рис. 5.39).

Таблиця 5.28 – Показники вмісту ІЛ-4 залежно від групи дослідження, пкг/мл

Група	Періоди спостереження				p
	ІЛ-4 (до лікування)		ІЛ-4 (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=8)	4	4 – 5	4	4 – 5	0,945
БВ, (n=10)	4	4 – 4	4	4 – 4	0,314
p	0,688		0,373		–

Статистично достовірних змін вмісту ІЛ-10 у другій та третій групах після лікування не відбулось порівняно з аналогічним показником до лікування (застосований метод Вілкоксона). Проте у жінок з БВ ІЛ-10 після лікування був статистично достовірно нижчим ніж у жінок з ПТМВ ($p=0,003$) (застосований метод Манна-Уїтні) (табл. 5.29, рис.5.40).

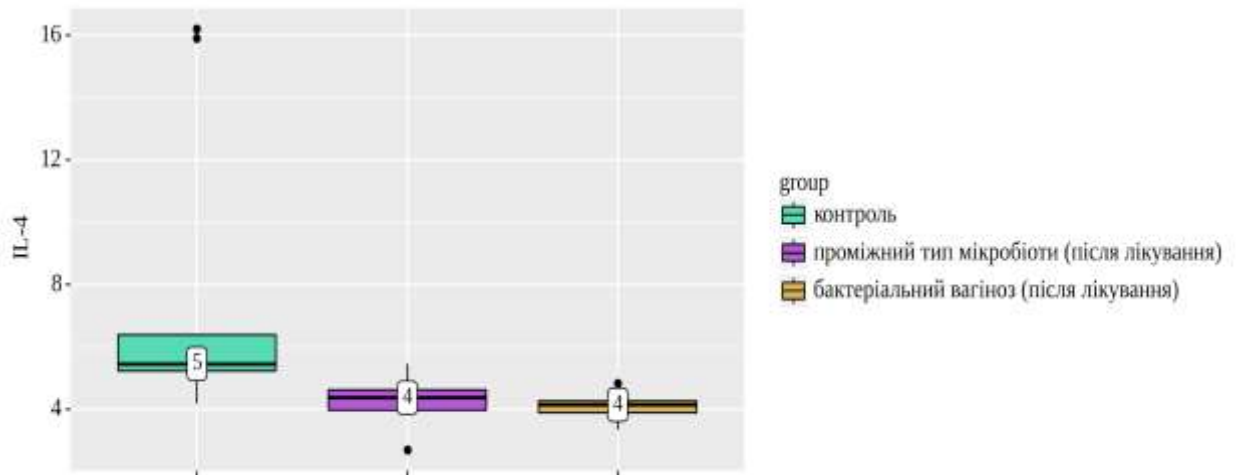


Рисунок 5.39 – Вміст ІЛ-4 у досліджуваних групах жінок, пкг/мл

Таблиця 5.29 – Показники вмісту ІЛ-10 залежно від групи дослідження, пкг/мл

Група	Періоди спостереження				p
	ІЛ-10 (до лікування)		ІЛ-10 (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=8)	14	14 – 17	15	14 – 17	0,553
БВ, (n=10)	13	13 – 14	12	12 – 13	0,343
p	0,054		0,003*		–

Примітка. * – різниця є статистично значущою (p<0,05).

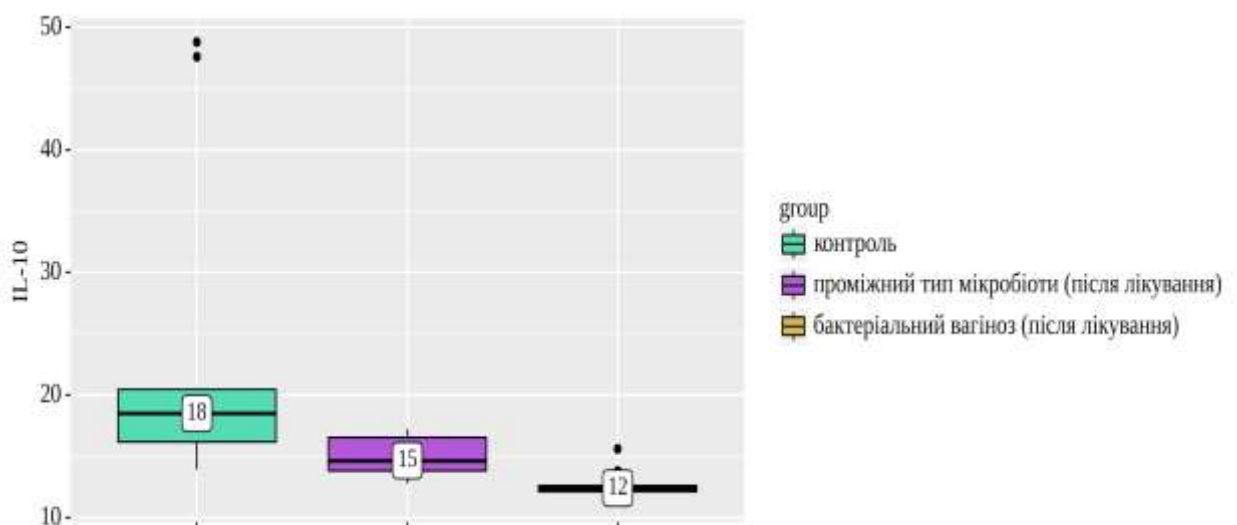


Рисунок 5.40 – Вміст ІЛ-10 у досліджуваних групах жінок, пкг/мл

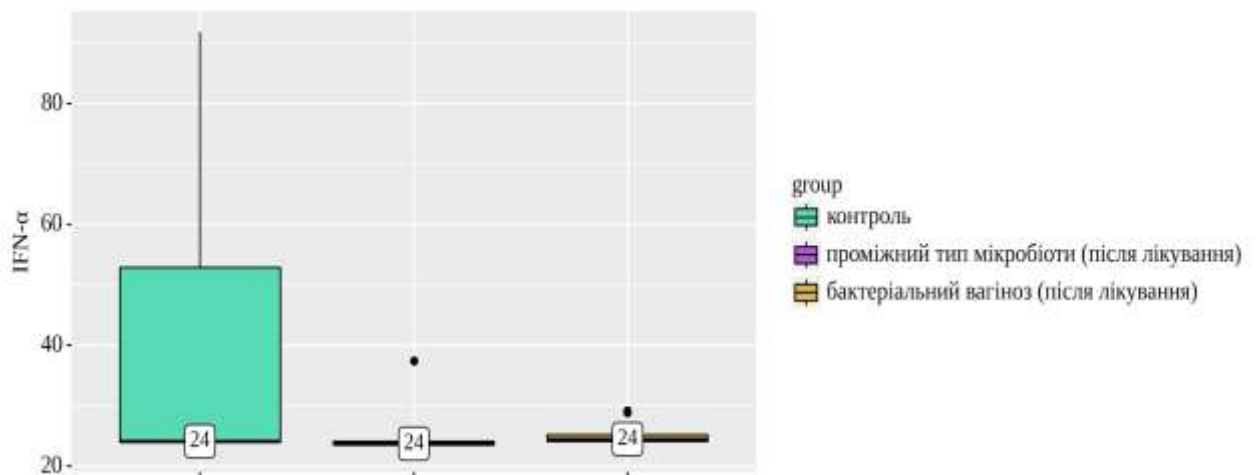
Виявлено статистично значущу різницю у групі з ПТМВ при порівнянні вмісту IFN- α після лікування з групою БВ ($p=0,033$). Окрім цього, у групі жінок з ПТМВ та БВ спостерігається тенденція до зниження його вмісту (табл. 5.30, рис. 5.41).

Таблиця 5.30 – Показники вмісту IFN- α залежно від групи дослідження, пкг/мл

Група	Періоди спостереження				p
	IFN- α (до лікування)		IFN- α (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=8)	24	24 – 24	24	23 – 24	0,195
БВ, (n=10)	25	24 – 29	24	24 – 25	0,097
p	0,067		0,033*		–

Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p<0,05$).

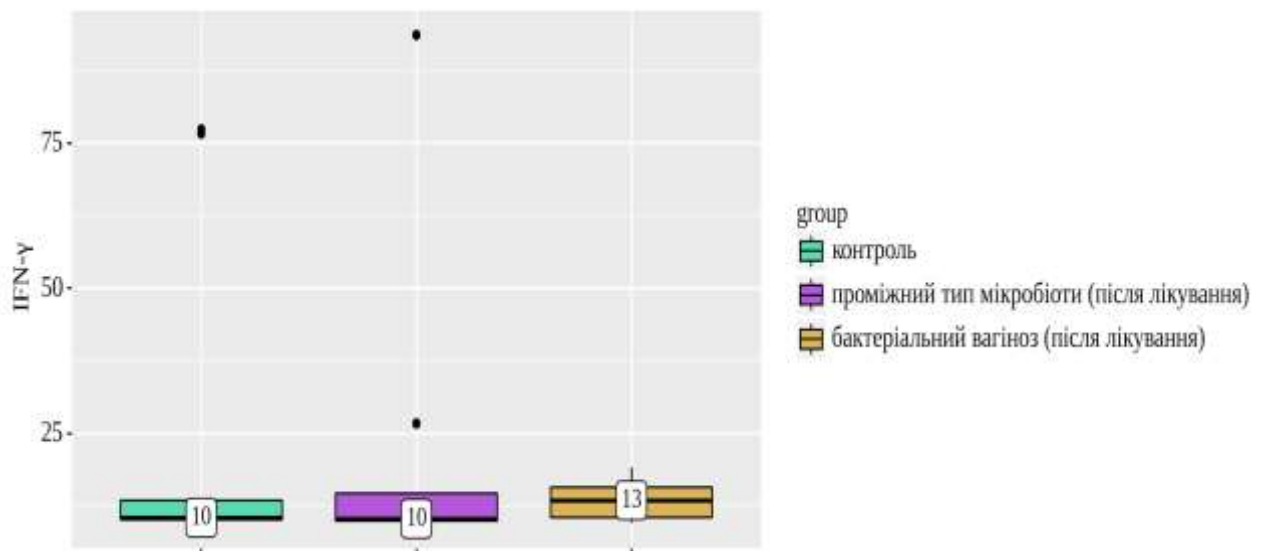
Після лікування у групі жінок з БВ спостерігали тенденцію до зниження вмісту IFN- γ відносно показників до лікування та групи контролю. Виявлено статистично не достовірну різницю при порівнянні його вмісту між другою та третьою групою обстежуваних жінок ($p=0,450$) (табл. 5.31) (рис. 5.42)



‘Рисунок 5.41 – Вміст IFN- α у досліджуваних групах жінок, пкг/мл

Таблиця 5.31 – Показники вмісту IFN- γ залежно від групи дослідження, пкг/мл

Група	Періоди спостереження				p
	IFN- γ (до лікування)		IFN- γ (після лікування)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТМВ, (n=8)	10	10 – 11	10	10 – 15	0,742
БВ, (n=10)	14	11 – 19	13	10 – 16	0,275
p	0,142		0,450		–



Рисуюнок 5.42 – Вміст IFN- γ у досліджуваних групах жінок, пкг/мл

Проведено кореляційний аналіз між IL-1 та різними видами цитокінів, IFN- α , IFN- γ (табл. 5.32).

Встановлено значну пряму кореляцію між IFN- α та IL-1. Визначена залежність між IFN- α і IL-1 описується лінійним регресійним рівнянням:

$$Y_{\text{IFN-}\alpha} = 0.622 \times X_{\text{IL-1}} + 21.26$$

Таблиця 5.32 – Кореляційний аналізу між ІЛ-1 різними видами цитокінів, IFN- α , IFN- γ

Змінні	Характеристики кореляції		
	ρ	Сила асоціації за шкалою Чеддока	p
ІЛ-1 – ІЛ-4	0,093	Немає	0,715
ІЛ-1 – ІЛ-10	-0,464	Помірна	0,052
ІЛ-1 – IFN- α	0,667	Значна	0,002*
ІЛ-1 – IFN- γ	0,759	Сильна	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично значущою ($p < 0,05$)			

Зі збільшенням ІЛ-1 на одиницю очікується зміна IFN- α на 0,622 одиниці. Згідно з коефіцієнтом детермінації R^2 отриманої моделі, було пояснено 5,5 % виявленої варіації IFN- α (рис. 5.43).

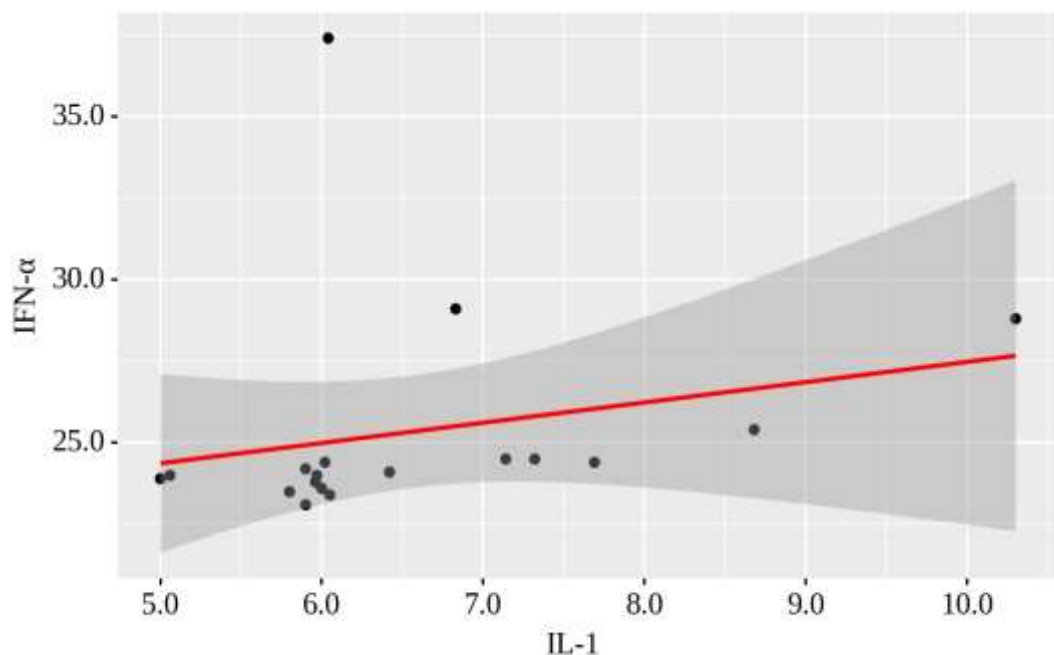


Рисунок 5.43 – Кореляційний зв'язок залежності IFN- α від ІЛ-1

Таким чином, після застосування пробіотика Діалак у пацієнтів з ПТМВ супроводжується відновлення мікробіому вагіни, та зменшення кількості грамнегативних облігатних аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Також після лікування у жінок з ПТМВ відмічається зменшення CD4+, В-лімфоцитів та моноцитів. Проте, показники НК-клітин, імунорегуляторного індексу та цитотоксичних клітин після лікування були збільшеними порівняно з групою контролю та показниками цієї групи до лікування.

Наведені у розділі результати опубліковані у наукових публікаціях автора [49, 50, 51, 154].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бактеріальний вагіноз – полімікробне захворювання, яке характеризується відсутністю запального процесу і пов'язане з порушенням популяційного складу мікробіоти піхви, яке характеризується наявністю високого рівня *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., і різким зниженням колонізаційного рівня або відсутністю *Lactobacillus* spp., які є основними представниками мікробіоти піхви у жінок репродуктивного віку [78, 82, 99, 104, 116, 161, 166, 167]. БВ трактується як самостійне захворювання, що характеризується появою піхвових виділень з неприємним запахом, при відсутності у них патогенних збудників і ознак запалення слизової оболонки. У міжнародній класифікації хвороб це захворювання належить до розділу «Вагініти», та було виокремлене з групи так званих неспецифічних вагінітів на пропозицію наукової групи King Holmes, на 19 міжнародній конференції з проблеми «Vaginella», яка відбулася у Стокгольмі у 1984 р. Згідно з рекомендаціями ВООЗ за (2005 р.), БВ належить до ендогенних інфекцій репродуктивного тракту жінок. МКБ-10 не виділяє БВ у самостійне захворювання, тому статистично його відносять до незапальних захворювань піхви [27, 34, 50, 81, 94, 127, 156, 157, 164].

Відсутність запальної реакції при БВ припускає використання терміну "вагіноз", а не "вагініт", або "дисбіоз піхви". Часто БВ має безсимптомний перебіг (24–25 %). У свою чергу, бактеріальна опортуністична флора завдяки високій ферментативній і літичній активності створює умови для проникнення різних видів грибів у тканини [44, 57, 161, 171].

Зміни вагінальної мікробіоти при дисбіозі розвиваються від нормоценозу через проміжний тип до вираженого дисбіозу, крайній ступінь якого проявляється власним симптомокомплексом і має чітку мікробіологічну характеристику. Порушення мікробіоти слизової піхви може бути різним і

стосується як виду асоціантів, так і кількісного складу, які викликають якісні й кількісні зміни популяції мікробіоти, знижуючи протиінфекційні захисні бар'єри та сприяють розмноженню опортуністичних мікроорганізмів [23, 26, 30, 68, 110, 120, 171, 187].

Нормальна мікробіота забезпечує постійне антигенне подразнення імунної системи людини і викликає утворення в низьких титрах нормальних антитіл. На сьогодні можна вважати, що локальний імунітет вносить найбільш суттєвий внесок у збереження нормального стану мікробіоти піхви. У формуванні імунного захисту беруть участь також і такі гуморальні фактори як лактоферин та лізоцим, які підвищують фізіологічні функції імуноглобулінів [38, 69, 120, 196].

Зміни видового складу мікробіоти піхви у 20-80 % жінок призводять до порушень не тільки місцевого імунітету, а також гуморальної та клітинної ланок імунітету всієї імунної системи. До цих змін відносять: цілість слизової оболонки піхви, конкурентну взаємодію патогенних мікроорганізмів з нормальною мікробіотою, слабко кисле рН вагінального вмісту, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити та інше [38, 60, 71, 153]. Згідно з однією з гіпотез, важливим фактором виникнення БВ є неспроможність місцевого імунітету, коли в слизовій оболонці не виробляються sIgA, специфічні до гемолітичного токсину *G. vaginalis* [18, 19, 22, 72, 109, 140, 193, 198]. Слизова оболонка вагіни має здатність до самоочищення, блокує дію неспецифічної мікробіоти як ініціюючого кофактору в розвитку БВ, таким чином попереджуючи альтерацію, зміну концентрації глікогену та герметизації покривного епітелію, а також розвитку вторинного місцевого імунодефіциту клітинних та гуморальних імунних реакцій [69, 197].

Сучасна медицина стикається з проблемою формування патологічних мікробіомів піхви, через лікування таких захворювань як уреаплазмоз, мікоплазмоз, гарднерельоз; нехтуванням необхідністю відновлення еубіозу піхви після протимікробної та антимікотичної терапії; прагненням досягнення стерильності піхви в акушерстві та оперативній гінекології; використанням

медикаментів без доказової бази; захопленням необґрунтованою глюкокортикоїдною терапією з подальшим розвитком імунодепресії у хворих. Діагностування інфекцій піхви за останні роки якісно змінилося. Новий етап досліджень супроводжується переоцінкою всього симптомокомплексу, який пов'язаний з цією патологією [42, 43, 154].

Означені питання стали підставою для проведення цього дослідження.

Першим завданням дослідження було вивчити видовий склад мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ. Встановлено, що при ПТМВ та БВ спостерігається порушення мікробної колонізації піхви, порівняно зі здоровими жінками. Бактеріологічне дослідження показало, що у жінок з ПТМВ та БВ, порівняно з контролем, відмічали істотно менше мікробне обсіменіння піхви *Lactobacillus* spp. – на 25,00 % та 82,40 % відповідно ($p < 0,001$), *Bifidobacterium* spp. – на 26,90 % та 86,30 % відповідно ($p < 0,001$).

Разом з тим, мікробна концентрація *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. у групі жінок з БВ виявилася істотно меншою, порівняно з жінками із ПТМВ (на 76,47 та 81,28 % відповідно, $p < 0,001$).

Проте спостерігали суттєве збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Рівень обсіменіння піхви *G. vaginalis* у групі жінок з ПТМВ та БВ був більшим порівняно з контролем у 5,44 та 11,1 рази відповідно ($p < 0,001$); статистично вірогідно більшим виявилось мікробне обсіменіння піхви штамами *Bacteroides* spp. (у 2,31 та 3,32 рази відповідно, $p < 0,05$) та *Veillonella* spp. (у 4,75 рази, $p < 0,01$ та 5,00 рази відповідно, $p < 0,001$).

Водночас мікробне обсіменіння піхви *Gardnerella vaginalis* та *Bacteroides* spp. у групі жінок із БВ, навпаки, було статистично вірогідно вищим, ніж у групі жінок із ПТМВ (у 2,04 рази та 43,72 % відповідно, $p < 0,05$). Вищим також виявилось мікробне обсіменіння *Peptostreptococcus* spp. у 4,15 рази ($p < 0,01$).

Специфічними особливостями мікробіоценозу піхви жінок із БВ порівняно з контрольною групою було істотне зростання мікробного обсіменіння *Eubacterium* spp. (на 74,40 %, $p < 0,001$), *Fusobacterium* spp. (у 5,35 разів, $p < 0,001$), *C. albicans* (у 2,89 разів, $p < 0,05$), *Mobiluncus* spp. (у 5,30 разів, $p < 0,001$) та поява *Corynebacterium* spp.

Характерною рисою мікробного обсіменіння піхви у жінок з ПТМВ та БВ була поява популяцій *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus* spp., *E. coli* та *S. haemolyticus*, не характерних для стану нормоценозу.

Таким чином, патологічні стани вагіни, а саме: ПТМВ та БВ супроводжуються порушенням кількісного та якісного складу мікробіоти піхви, порівняно з групою здорових жінок, що потребує особливої уваги лікарів та корекції зазначених станів.

Другим завданням дослідження було вивчити наявність рівнів субпопуляцій лімфоцитів, показників функціональної активності імунних комплексів, вмісту імуноглобулінів, С3 і С4 фракції системи комплементу, вміст інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ у жінок з нормоценозом, ПТМВ та БВ. Встановлено, що до початку лікування, порівняно з контролем, у жінок з ПТМВ у крові відмічали статистично вірогідно більший на 31,90 % вміст НК-клітин (CD3, CD56+), а у жінок з БВ – на 15,00 %. Також у жінок з БВ виявлено суттєво нижчий рівень Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) на 16,14 % та вищий на 3,30 % вміст Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-). Вміст загального лейкоцитарного антигену в обох досліджуваних групах жінок, був нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Вміст Т-супресорів (CD4-, CD8+) у крові у жінок з БВ виявився статистично вірогідно нижчим ніж при ПТМВ (на 19,37 %, $p < 0,001$).

У жінок з ПТМВ та БВ до лікування виявлено практично ідентичну спонтанну фагоцитарну активність лейкоцитів, порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Індукована фагоцитарна активність лейкоцитів у жінок з ПТМВ та БВ була на 6,56 % меншою, ніж у групі контролю ($p > 0,05$). Так само не виявлено істотних відмінностей і між групами жінок з ПТМВ та БВ

($p > 0,05$). У той же час у жінок з ПТМВ відмічена статистично вірогідно нижча, порівняно з жінками контрольної групи, проліферативна активність лімфоцитів (на 9,28 %, $p < 0,05$), проте вона істотно не відрізнялася від показника жінок з БВ ($p > 0,05$).

Аналіз імунного статусу досліджуваних груп жінок показав, вміст циркулюючих середніх і дрібних імунних комплексів у сироватці крові жінок з ПТМВ та БВ до лікування суттєво не відрізнявся, порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Разом з тим, вміст великих циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові виявився статистично вірогідно більшим у групі з БВ, порівняно з контролем (на 41,4 %, $p < 0,001$), та більшим порівняно з жінками з ПТМВ (на 59,26 %, $p < 0,001$).

Характерною рисою жінок з ПТМВ до лікування було суттєве зменшення вмісту в сироватці крові IgM (на 16,97 %, $p < 0,05$), а при БВ – статистично вірогідне зниження вмісту в сироватці крові Ig A (на 19,15 %, $p < 0,05$) та фракції C4 компоненту комплементу (на 13,63 %, $p < 0,05$).

Третім завданням нашого дослідження було оцінити впливу диференційованого лікування із застосуванням метронідазолу та пробіотика із вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв на видовий склад мікробіоти вагіни жінок репродуктивного віку з ПТМВ та БВ. Бактеріологічне дослідження мікробіому вагіни після лікування, у порівнянні з аналогічним показником до лікування, показало значне статистично вірогідне зростання вмісту *Lactobacillus* spp. у жінок з ПТМВ на 36,03 %, а при БВ у 3,5 раза ($p < 0,001$). Після лікування спостерігали статистично достовірне збільшення рівня обсіменіння *Bifidobacterium* spp. при ПТМВ на 26,60 %, а при БВ – у 4,00 раза ($p < 0,001$).

Серед грамнегативних анаеробних мікроорганізмів після лікування у жінок з ПТМВ спостерігалось зменшення *Bacteroides* spp. на 69,77 %, у жінок з БВ – на 84,14 %, ($p > 0,05$), а *Fusobacterium* spp. – на 79,31 % та 85,05 % відповідно у порівнянні з показниками до лікування. У жінок з ПТМВ після лікування зменшувалась щільності колонізації *G. vaginalis* у порівнянні з цим

показником до лікування на 79,66 %, а у жінок з БВ – на 84,00 % ($p < 0,001$). Рівень обсіменіння грамнегативною паличкоподібною *E. coli* у жінок з ПТМВ після лікування знизився на 50,00 %, а при БВ – на 89,09 % ($p > 0,05$). Популяційний рівень *Eubacterium* spp. після пробіотикотерапії зменшився на 84,00 % порівняно з аналогічними показниками до лікування у групі жінок з ПТМВ, а при БВ – на 81,82 %. Щільність колонізації грамнегативною анаеробною кокоподібною *Veillonella* spp. у жінок з ПТМВ зменшилась на 78,95 % відносно показника до лікування, а при БВ – на 83,00 % ($p < 0,01$).

Таким чином, після застосування пробіотикотерапії у пацієнтів з ПТМВ та БВ супроводжується відновлення мікробіому вагіни та зменшення рівня обсіменіння анаеробних мікроорганізмів, що свідчить про доцільність застосування запропонованих програм диференційованого лікування додатково до лікування згідно з протоколом у жінок з ПТМВ і БВ.

Четвертим завданням дослідження було вивчити вплив диференційованого лікування меронідазолом та пробіотиком з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у вигляді капсул та супозиторіїв на рівні субпопуляцій лімфоцитів, функціональну активність імунних комплексів, імуноглобулінів, показників системи комплементу, вмісту інтерлейкінів IL-1, IL-4, IL-10 та IFN- α , IFN- γ у жінок репродуктивного віку з нормоценозом, ПТМВ та БВ. Аналіз стану клітинної ланки імунітету після лікування, порівняно з цими показниками до лікування, показав, що у жінок з БВ вміст у крові Т-супресорних / Т-цитотоксичних клітини (CD4-, CD8+) зріс на 8,65 %, а НК-клітин (CD3-, CD56+) – на 7,76 %. Також у групі жінок з БВ спостерігали статистично достовірне зменшення ЦІК (середні) на 2,17 %, а ЦІК (дрібні) – на 1,53% після лікування у порівнянні з цими показниками до лікування. У жінок з БВ рвміст IgA статистично достовірно збільшився на 8,09 % ($p < 0,05$) після лікування порівняно з аналогічним показником до лікування. Фагоцитарна активність нейтрофілів у жінок з ПТМВ став вищим на 5,84 % після лікування порівняно з показником до лікування.

Таким чином, після застосування пробіотикотерапії у пацієнтів з ПТМВ та БВ відбувається нормалізація імунного статусу, що свідчить про доцільність застосування запропонованих програм диференційованого лікування додатково до лікування згідно з протоколом у жінок з ПТМВ і БВ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення завдання щодо встановлення мікробіологічних особливостей бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та їх мікробіологічної корекції шляхом диференційованого включення пробіотика зі штамом живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 з метою нормалізації встановлених порушень.

1. При ПТМВ та БВ, порівняно зі здоровими жінками до лікування спостерігається порушення мікробної колонізації піхви, зміна кількісного та якісного складу мікробіоти піхви а саме:

– менше мікробне обсіменіння піхви *Lactobacillus* spp. – на 25,00 % та 82,40 % відповідно ($p < 0,001$), *Bifidobacterium* spp. – на 26,90 % та 86,30 % відповідно ($p < 0,001$);

– збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів – *Gardnerella vaginalis* у 5,44 та 11,1 раза відповідно ($p < 0,001$); *Bacteroides* spp. у 2,31 та 3,32 раза відповідно, $p < 0,05$; *Veillonella* spp. у 4,75 раза, $p < 0,01$ та 5,00 раза відповідно, $p < 0,001$;

– поява популяцій мікроорганізмів, не характерних для нормоценозу, зокрема *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus* spp., *E. coli* та *S. haemolyticus*.

2. У жінок із БВ порівняно з жінками контрольної групи, зростає ступінь мікробного обсіменіння *Eubacterium* spp. (на 74,40 %, $p < 0,001$), *Fusobacterium* spp. (у 5,35 раза, $p < 0,001$), *C. albicans* (у 2,89 раза, $p < 0,05$), *Mobiluncus* spp. (у 5,30 раза, $p < 0,001$) та спостерігається поява *Corynebacterium* spp.

3. Мікробна концентрація *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. у групі жінок з БВ знижується, порівняно з жінками із ПТМВ (на 76,47 % та 81,28 % відповідно, $p < 0,001$), а мікробне обсіменіння піхви *G. vaginalis* та *Bacteroides* spp. у групі жінок із БВ, навпаки, зростає стосовно жінок із ПТМВ

(у 2,04 раза та 43,72 % відповідно, $p < 0,05$). Вищим також є мікробне осіменіння *Peptostreptococcus* spp. – у 4,15 раза ($p < 0,01$).

4. Характерним для жінок з ПТМВ до лікування було зменшення вмісту в сироватці крові Ig M на 16,97 % ($p < 0,05$). При БВ спостерігали зниження вмісту в сироватці крові Ig A на 19,15 % ($p < 0,05$) та С4 компоненту комплементу на 13,63 % ($p < 0,05$).

5. Встановлено, що до початку лікування порівняно з контрольною групою, у крові жінок з ПТМВ відмічали статистично достовірно більший вміст NK-клітин (CD3, CD56+) на 31,90 %, а у жінок з БВ – на 15,00 %; у жінок з БВ рівень Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+) достовірно нижчий (на 16,14 %); вміст Т-лімфоцитів (CD3+, CD19-) вищий на 3,30 %. Вміст Т-супресорів (CD4-, CD8+) у крові жінок з БВ виявився статистично достовірно нижчим, ніж при ПТМВ на 19,37 % ($p < 0,001$).

6. Показано, що індукована фагоцитарна активність нейтрофілів у жінок з ПТМВ та БВ була меншою на 6,56 %, ніж у жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Відмічено нижчу проліферативну активність лімфоцитів у жінок з ПТМВ, ніж у групі контролю на 9,28 % ($p < 0,05$). Вміст великих циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові був більшим у жінок з БВ порівняно з контролем на 41,4 % ($p < 0,001$) та порівняно з жінками із ПТМВ на 59,26 % ($p < 0,001$).

7. Доведено кореляційні та регресійні зв'язки у дослідній групі:

- прямий кореляційний зв'язок помірної сили між Т-хелперами (CD4+, CD8-) та Т-клітинами (CD3+, CD19-) ($R = 0,488$) ($p < 0,05$),
- зворотній кореляційний зв'язок помірної сили – між Т-клітинами (CD3+, CD19-) і NK-клітинами (CD3-, CD56+) ($R = -0,445$) ($p < 0,05$),
- зворотній кореляційний зв'язок помірної сили – між В-лімфоцитами (CD3-, CD19+) і NK-клітинами (CD3-, CD56+) ($R = -0,313$) ($p < 0,05$),
- прямий кореляційний зв'язок значної сили – між Т-хелперами (CD4+, CD8-) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+). ($R = 0,692$) ($p < 0,05$),

– зворотній кореляційний зв'язок значної сили – між Т-супресорами/Т-цитотоксичними клітинами (CD4-, CD8 +) та імунорегуляторним індексом (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+). ($R=-0,598$) ($p<0,05$).

8. За допомогою ROC-аналізу

– оцінено залежність ймовірного розвитку захворювання з урахуванням зниження концентрації Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+). Площа під ROC-кривою становила $0,689 \pm 0,060$ з інтервалом довіри 95 %: $0,573 - 0,806$ ($p=0,002$). Порогове значення Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8+), що відповідає найвищому значенню статистики Юдена J, становить 27,800. Якщо вміст Т-супресорів / Т-цитотоксичних клітин (CD4-, CD8 +) був нижчим за дане значення, це вказувало на можливий розвиток захворювання. Чутливість та специфічність методу складала 70,6 % та 70,0 %, відповідно.

– визначено ймовірність розвитку БВ залежно від ІЛ-4 з використанням аналізу ROC. Площа під кривою ROC складала $0,872 \pm 0,078$ з довірчим інтервалом 95%: $0,718 - 1,000$ ($p=0,001$). Порогове значення ІЛ-4, яке відповідає найвищому статистичному показнику Юдена, становить 5,200. Якщо ІЛ-4 був менший за це значення, передбачалася хвороба. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 88,9% і 80,0%.

– проведено прогностичну оцінку залежності ймовірного розвитку захворювання від ІЛ-10. Площа під кривою ROC складала $0,867 \pm 0,080$ з довірчим інтервалом 95%: $0,710 - 1,000$ ($p=0,002$). Порогове значення ІЛ-10, яке відповідає найвищому показнику Юдена, становить 16,100. Якщо ІЛ-10 був менший за це значення, передбачалася розвиток БВ. Чутливість і специфічність методу становили відповідно 83,3% і 80,0 %.

9. Бактеріологічне дослідження мікробіому вагіни після лікування показало значне статистично вірогідне зростання показників *Lactobacillus* spp. у жінок з ПТМВ на 36,03 %, а при БВ – у 3,5 раза ($p<0,001$), *Bifidobacterium* spp. на 26,60 %, при БВ – у 4,00 раза порівняно з показниками до лікування ($p<0,001$). Спостерігали статистично достовірне зменшення *G. vaginalis* при

ПТМВ на 79,66 %, а у жінок з БВ – на 84,00 % ($p < 0,001$) порівняно з цим показником до лікування, *Bacteroides* spp. – на 69,77 % і на 84,14 % відповідно ($p > 0,05$); *Fusobacterium* spp. – на 79,31 % та 85,05 % відповідно ($p > 0,05$).

10. Аналіз показників клітинної ланки імунітету після лікування порівняно з цими показниками до лікування показав, що у жінок з БВ у крові вміст Т-супресорних / Т-цитотоксичних клітини (CD4-, CD8+) зріс на 8,65 %, а НК-клітин (CD3-, CD56+) – на 7,76 %. У жінок з БВ спостерігали статистично достовірне зменшення вмісту циркулюючих імунних комплексів (середніх) на 2,17 %, а дрібних – на 1,53 % після лікування порівняно з цими показниками до лікування. У жінок з БВ рівень IgA статистично достовірно збільшився на 8,09 % ($p < 0,05$) після лікування порівняно з цим показником до лікування. Показник фагоцитарної активності нейтрофілів у жінок з ПТМВ став вищим на 5,84 % після лікування порівняно з показником до лікування.

Таким чином, застосування пробіотикотерапії у пацієнтів з ПТМВ та БВ сприяє відновленню мікробіому вагіни до показників нормоценозу, а також нормалізації імунного статусу, що свідчить про доцільність застосування запропонованих програм диференційованого лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алейник СЛ. Дисертація розробка складу та технології песаріїв з пробіотичною активністю [дисертація]. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2023.
2. Бенюк ВО, Щерба ОА, Ластовецька ЛД. Функціональний стан слизової оболонки піхви при бактеріальному вагінозі та його корекція. *Health of woman*. 2017;9(125):77-2. doi: 10.15574/HW.2017.125.77
3. Бенюк ВО, Щерба ОА. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. *Здоров'я жінки*. 2017;8(124):44-50. doi: 10.15574/HW.2017.124.44
4. Березовская ЕС, Макаров ИО, Гомберг МА, Боровкова ЕИ, Чулкова ЕА, Аракелян ЛА. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;4:34-6.
5. Борис ОМ, Суслікова ЛВ, Прядко НГ. Сучасні підходи до лікування запальних захворювань органів малого тазу у жінок репродуктивного віку. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016;2(38)87-4.
6. Васьків ОВ, Горбатюк ОГ, Григоренко АП, Шатковська АС, Медведєва ВО. Оптимізація лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2019;2:80-4. doi: 10.15574/HW.2019.138.80
7. Волков ТА, Большакова ГМ. Мікрофлора піхви у жінок репродуктивного віку в нормі і при різній патології (огляд літератури). *Аннали Мечниковського інституту*. 2009;1:5-13.
8. Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. Бактеріальний вагіноз – монотерапія комбінованими препаратами. *Здоровье женщины*. 2016;1:132-6. doi: 10.15574/HW.2016.107.132

9. Гопчук ОМ, Герасимова ТВ, Морозова ОВ. Пробиотики: сучасний погляд на терапевтичну ефективність. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;6(92):56-61.

10. Гопчук ОМ, Морозова ОВ. Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику. Здоровье женщины. 2015;6(102):81-3.

11. Голяновський ОВ, Мехедко ВВ, Будченко МА. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. Здоров'я жінки. 2017;8(124):89-95. doi: 10.15574/HW.2017.124.89

12. Горбунова О, Зарічанська Х, Щербінська О, Нецкар І, Ярова І. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. (2023);(5):69-81. doi: [10.30841/2708-8731.5.2023.286772](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286772)

13. Гошовська А. Роль бактеріального вагінозу у розвитку запальних захворювань жіночих статевих органів та формуванні порушень плацентарного комплексу в ранні терміни гестації. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;10:5-10. doi: [10.26565/2617-409X-2022-10-01](https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-10-01)

14. Грузевський ОА. Нормоценоз піхви: якісні і кількісні характеристики. Одеський медичний журнал. 2015;1(147):36-1.

15. Грузевський ОА. Владимірова МП. Результати комплексного бактеріологічного дослідження вмісту піхви за умов бактеріального вагінозу. Досягнення біології та медицини. 2014;2:54-7.

16. Грузевський АА. Мікроекологія, нормальна мікрофлора піхви. Огляд літератури. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019;2(56):23-2.

17. Грузевський ОА. Шевчук ГЮ, Дубіна АВ. Прогнозування ризику розвитку дисбіозу за показником індексу умовно-патогенної мікрофлори. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(2):333-7. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-20)

18. Грузевський ОА, Мінухін ВВ. Стан гуморального імунітету при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі. Annals of Mechnikov institute. 2020;2:50-6. doi: [10.5281/zenodo.3885147](https://doi.org/10.5281/zenodo.3885147)

19. Грузевський ОА, Гридіна ТЛ, Дубіна АВ, Радкевич КВ, Табуліна АМ, Шевчук ГЮ. Прогнозування ризику розвитку дисбіозу за показниками гуморального імунітету. одеський медичний журнал. 2022;1-2:20-4. doi: 10.54229/2226-2008-2022-1-2-3

20. Грузевський ОА. Стан системи цитокінів при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020;3(36):50-54. doi: 10.15587/2519-4798.2020.204094

21. Грузевський ОА, Дубіна АВ, Шевчук ГЮ. Частота умовно-патогенної мікрофлори у вмісті цервікального каналу та склепіння піхви залежно від віку на тлі нормоценозу та дисбіозу. В: Матеріали науково-практичної конференції Мікробіологічні читання пам'яті професора Ю. Л. Волянського; 2020 лют 12; Харків, 2020. с. 45-6.

22. Грузевський ОА, Мінухін ВВ, Дзигал АФ. Стан неспецифічного імунітету при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі. Medical Science of Ukraine. 2020;16(1):8-15. doi:10.15587/2519-4798.2020.204094

23. Грицуля М. Динамічні зміни мікробіоценозу піхви в контексті діагностики та лікування захворювань, що супроводжуються вагінальними виділеннями. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;7-8(128-129):37-1.

24. Дирів М, Гошовська А. Бактеріальний вагіноз. Розвиток акушерських ускладнень. In: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference Theoretical and practical aspects of modern scientific research; Seoul, April 28, 2023. Seoul-Vinnitsia: Case Co., Ltd. & European Scientific Platform, 2023. p. 248-50.

25. Дубоссарська ЗМ. Екосистема піхви і сучасні підходи до профілактики виникнення рецидивів вагінальних інфекцій. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2023;1(148);12-6.

26. Дубчак АЄ, Мілевський ОВ, Обейд НМ. Вагінальний мікробіом у жінок з безплідністю, яким проведено хірургічне лікування на придатках матки. Здоров'я жінки. 2018;8:98-102. doi: 10.15574/HW.2018.134.98

27. Дякунчак ЮР, Пирогова ВІ. Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022; 4 (59):38-41. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262770

28. Дзись НП. Особливості мікробіологічного моніторингу при патологічних станах піхви та шийки матки у жінок репродуктивного віку. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;1(22):163-7. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-31

29. Жабченко ІА, Ліхачов ВК, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ, Коваленко ТМ. Сучасні можливості корекції порушень вагінального біотопу у вагітних груп ризику в умовах воєнного часу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;(69):30-5. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.30-35

30. Жилка НЯ, Слабкий ГО, Щербінська ОС. Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні. *Огляд літератури*. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;4(60):67-71.

31. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803-8.

32. Жилка НЯ, Щербінська ОС. Сучасні пробіотики у лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом. Від проблеми до її вирішення. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;6 (69):15-20.

33. Жукуляк ОМ, Поліщук ІП, Бігун РВ, Перхулин ОМ. Оцінка ефективності лікування секнідазолом та кліндаміцином бактеріального вагінозу в жінок пременопаузального віку. In: *The 8th International scientific and practical conference "Integration of scientific and modern ideas into practice"*; 2022 Nov. 15-18; Stockholm. Stockholm: International Science Group; 2022. p. 378.

34. Запорожченко МБ, Парубіна ДЮ, Сидоренко АВ. Спосіб лікування порушень біоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ. 2019;34:14-24.

35. Зайченко ГВ, Степанова КО, Сініцина ОС. Сучасні уявлення про неспецифічні інфекційні захворювання піхви. Український біофармацевтичний журнал. 2014;6(35):11-17.

36. Залізник ВО. Запальні захворювання жіночих статевих органів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів V–VI курсів мед. ф-ту та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 96 с.

37. Іванова СА, Коньков ДГ, Яковлева ОО. Мікробіоценоз жінки, його метаболічна активність та адекватна корекція пробіотиками (навчальний посібник для інтернів та лікарів). Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогов; 2022. 71 с.

38. Коньков ДГ. Особливості клінічного застосування пробіотиків в акушерській практиці. Здоров'є жінчини. 2020;3:42-7.

39. Коньков ДГ. Сучасні аспекти оптимальної терапії бактеріального вагінозу. Тематичний номер Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2023;3(54). _ Доступно на: <https://health-ua.com/article/73915-suchasn-aspekti-optimalno-terap-bakteralnogo-vagnozu>

40. Коцаба ЮЯ, Бабінець ЛС. Актуальні аспекти застосування пробіотиків при дисбіозі товстої кишки. Сімейна медицина. Гастроентерологія. 2018;4(78):85-7.

41. Кунинець ГЯ. Сучасні підходи до корекції порушень балансу мікрофлори піхви. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;4:129-31.

42. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;(3):21-3. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258.

43. Кравець НЯ, Лихацький ПГ, Маланчук ЛМ, Господарський ІЯ. Особливості видового складу мікробіоти піхви у жінок репродуктивного віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;3:110-4. doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.13899

44. Краснонос КМ. Вплив бактеріального вагінозу на перебіг вагітності [робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра]. Суми: СумДУ; 2017. 89 с.
45. Клінічна настанова, заснована на доказах: «Аномальні вагінальні виділення» [Internet]. 2023. Доступно: [https:// www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/knavv2022-2264.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/knavv2022-2264.pdf)
46. Луста МВ. Фемофлор скрін як метод діагностики дисбактеріозу урогенітального тракту жінок репродуктивного віку. Хист: всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. 2018;20:212.
47. Маркін ЛБ, Попович АІ. Сучасні підходи до терапії рецидивуючого бактеріального вагінозу. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011:573-6.
48. Мартишин О. Не всі пробіотики діють: їх ефективність і безпека у дзеркалі доказової медицини. Український медичний часопис. 2019;1:5-7.
49. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Маланчук ЛМ, Корда ІВ. Відновлення мікробіому вагіни при бактерійному вагінозі із застосуванням пробіотика діалак. інфекційні хвороби. 2020;4(102):18-23. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11460
50. Михайлишин ГІ. Аналіз Т-клітинної ланки імунітету в жінок з порушенням мікробіоти вагіни під впливом комплексного лікування. Медична та клінічна хімія. 2023;25(3):144-50. doi: 10.11603/mcch.2410-681x.2023.i3.14122
51. Михайлишин ГІ. Вплив бактерійного вагінозу на розвиток порушень клітинної ланки імунітету у жінок репродуктивного віку. Інфекційні хвороби. 2023;4(114):52-57. doi: 10.11603/1681-2727.2023.4.14163
52. Маланчук ЛМ, Маланчук СЛ, Небесьо ТА. Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі. Здоров'я жінчини. 2016;2:107-11.
53. Макарчук ОМ, Генік НІ, Островська ОМ, Римарчук МІ, Остафійчук СО. Порушення мікробіоти екосистеми піхви та особливості структурних параметрів яєчників у пацієнток із репродуктивними втратами в

ранні терміни вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(1):11-8. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13217

54. Нечипоренко НМ. Мікробіологічні біоплівки в патогенезі резистентності та хронізації інфекцій урогенітального тракту. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016;1(2):3.

55. Нестерова АО. Деякі аспекти біоценозу піхви при полімікробних утвореннях. Медицина третього тисячоліття. Фестиваль молодіжної науки. Харків: ХНМУ; 2023. с. 35-6.

56. Никітіна ІМ. Особливості Біоценозу та функціональної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:61-6. doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7865

57. Ніщович ІР. Особливості перебігу та лікування бактеріального вагінозу у вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;VI;3(21):61-4. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10

58. Ночвіна ОА. The role of vaginal microflora in the genesis of miscarriage. Reproductive Endocrinology. 2019;45:22-8. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.22-28

59. Павлушинський ЮМ, Макарчук ОМ. Терапевтичні стратегії у програмі корекції мікробіоти слизової піхви у пацієток з надмірною масою тіла. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:38-43. doi: 10.11603/24116-4944.2023.1.13938

60. Пандей СА. Поєднання кандидозного вульвовагініту та бактеріального вагінозу: оптимізація діагностики та лікування у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3(3):32-5. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215012

61. Парубіна ДЮ. Особливості корекції мікробіоценозу статевих органів жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки [дисертація]. Одеса; 2020. 250 с.

62. Пасієшвілі НМ, Карпенко ВГ, Черняк ОЛ, Лазуренко ВВ, Постоленко ВЮ. Ендотеліальний та цитокіновий профіль у жінок з аденоміозом та гіпотиреозом. Харківська хірургічна школа. 2018;3(90):118-2.

63. Пирогова ВІ, Малачинська МЙ, Шурпяк СО, Щурук НВ. Мікроекологія піхви – що потрібно знати акушеру-гінекологу (клінічна лекція). Здоров'є жінчини. 2015;7:8-13.

64. Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пробіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6;44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267684

65. Підгорський ВС, Горчаков ВЮ, Старовойтова СО, Тимошок НО, Лазаренко ЛМ, Співак МЯ, Шинкаренко ЛМ. Штам *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280 – індуктор "пізнього" інтерферону та активатор макрофагів. Україна патент № 93133. 2011 січ. 10.

66. Подольський ВВ, Подольський ВВ. Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. Здоров'я жінки. 2017;5(121):132-6. doi: 10.15574/HW.2017.121.132

67. Приймак ОО, Генік НІ. Клініко-діагностичні аспекти стану екосистеми слизової при рецидивному бактеріальному вагінозі в жінок репродуктивного віку із патологією екзо-ендоцервіксу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(1):5-10. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13216

68. Приймак ОО, Генік НІ. Показники параметрів цитокінового статусу при бактеріальному вагінозі, асоційовані з віком жінки. Art of Medicine. 2022;3(23):99-105. doi:10.21802/artm.2022.3.23.99

69. Рутинська ГВ. Діагностика та диференційована корекція вагінального дисбіозу у дівчаток препубертатного та пубертатного [дисертація]. Донецький національний медичний університет імені М. Горького. Красний Лиман; 2015.

70. Рязанова ОД. Гормональний стан у жінок репродуктивного віку, хворих на неспецифічні вагініти. Медичні перспективи. 2023;28(1):119-24. doi: 10.26641/2307-0404.2023.1.276040

71. Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Бабенко ЛП, Демченко ОА. Штам *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280 – індуктор «пізнього» інтерферону та активатор макрофагів. Патент Україна № 98881. 2011 січ 10.

72. Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Бабенко ЛП, Демченко ОА. *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280 – штам для створення пробіотичного препарату із антибактеріальною та імуномодулювальною дією. Україна патент № 98881. 2015 квіт. 12.

73. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Петрова ГА, Радченко ВВ, Шаверська ВВ, Сорокіна АМ, Смирнова ОВ. Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими. Репродуктивна ендокринологія. 2020;3(53):102-8.

74. Уманець ТР. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків. Український медичний часопис. 2017;2:77-1.

75. Хиць А. Бактеріальний вагіноз: сучасний стан проблеми та огляд останніх міжнародних гайдлайнів. Український медичний часопис [Internet]. 2021:1-3. Доступно на: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/02/Vaginos.pdf>

76. Чабан ТВ, Нікітин ЄВ, Сервецький СК. Сучасні уявлення про систему цитокінів. Інфекційні хвороби. 2007;2:64-9.

77. Цмур ОВ, Левчук ОБ, Ляшина КВ, Бойко НВ. Результати застосування вітчизняного синбіотику Біфітен для терапії бактеріальних вагінозів у вагітних Здоров'є жінки. 2016;6(112):66-2.

78. Шурпяк С, Ярмола І, Пирогова В. Дослідження цервіковагінальної мікробіоти жінок з внутрішньоматковою патологією та безпліддям. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;6(69):76-81. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.290000

79. Швець ОВ. Синбіотичний вплив з метою корекції та функції кишкової мікрофлори. Сучасна гастроентерологія. 2020;112:60-4.

80. Щербина МО, Плахотна ІЮ, Щербіна ІМ. Оцінка ефективності використання немедикаментозної терапії для прегравідарної підготовки жінок із бактеріальним вагінозом. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2022;1(49):67-72. doi: 10.35278/2664-0767.1(49).2022.266330

81. Abou Chacra L, Ly C, Hammoud A, Iwaza R, Mediannikov O, Bretelle F, Fenollar F. Relationship between Bacterial Vaginosis and Sexually Transmitted Infections: Coincidence, Consequence or Co-Transmission? *Microorganisms*. 2023;11(10):2470. doi.org/10.3390/microorganisms11102470

82. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop, K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;11:672429. doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429

83. Achilles, SL, Austin MN, Meyn LA, Mhlanga, F, Chirenje ZM, Hillier SL. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:622.e1-622.e10.

84. Adapen C, Réot L, Nunez N, Cannou C, Marlin R, Lemaître J, et al. Local Innate Markers and Vaginal Microbiota Composition Are Influenced by Hormonal Cycle Phases. *Frontiers in immunology*. 2022;13:841723. doi.org/10.3389/fimmu.2022.841723.

85. Adapen C, Réot L, Menu E. Role of the human vaginal microbiota in the regulation of inflammation and sexually transmitted infection acquisition: Contribution of the non-human primate model to a better understanding? *Front Reprod Health*. 2022;4:992176. doi:10.3389/frph.2022.992176.

86. Adapen C, Réot L, Nunez N, Cannou C, Marlin R, Lemaître J, et al. Local Innate Markers and Vaginal Microbiota Composition Are Influenced by Hormonal Cycle Phases. *Front Immunol*. 2022;13:841723. doi:10.3389/fimmu.2022.841723.

87. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol.* 2019;17(10):2387. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387
88. Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2016;65(4):6-14. doi: 10.17816/jowd6546-14
89. Allen NG, Edupuganti L, Edwards DJ, Jimenez NR, Buck GA, Jefferson KK, et al. The vaginal microbiome in women of reproductive age with healthy weight versus overweight/obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30(1):142-2. DOI: 10.1002/oby.23306.
90. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210:593-6. doi: 10.1093/infdis/jiu131
91. Aslan E, Bechelaghem N. To 'douche' or not to 'douche': Hygiene habits may have detrimental effects on vaginal microbiota. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38:678-81. doi: 10.1080/01443615.2017.1395398
92. Atanasievska S, Nenadić D, Stanković S, Protić-Đokić V, Ristanović E. Bacterial vaginosis – diagnostic dilemma and implications. *Vojnosanit Pregl.* 2023;80(1):9-15. doi: 10.2298/VSP210513011A
93. Ananieva MM. Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Zaporozhye medical journal.* 2018;20(3):432-6. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.3.132124
94. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006;8(12-13):2772-6. doi:10.1016/j.micinf.2006.08.008
95. Barrios De Tomasi J, Opata MM, Mowa CN. Immunity in the Cervix: Interphase between Immune and Cervical Epithelial Cells. *J Immunol Res.* 2019;17:7693183. doi: 10.1155/2019/7693183.

96. Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, Reddy SV. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age. *Journal of clinical and diagnostic research. J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):DC18-DC22. doi: 10.7860/JCDR/2017/28296.10417
97. Barbieri RL. Effective treatment of recurrent bacterial vaginosis. *OBG Management.* 2017;29(7):7-12.
98. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections *Military Medical Research.* 2017;3(4):342-59. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5
99. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial Vaginosis: a practical review. *JAAPA.* 2017;30:15-21. doi: 10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa
100. Bilardi J, Walker S, McNair R, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, Bellhouse C, et al. Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: a qualitative study. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151794. doi: 10.1371/journal.pone.0151794
101. Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol.* 2018;83(5):371-9.
102. Brookheart RT, Lewis WG, Peipert JF, Lewis AL. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):476.e1-476.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.229.
103. Castro J, França A, Bradwell KR, Serrano MG, Jefferson KK, Cerca N. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7
104. Caputo V, Libera M, Sisti S, Giuliani B, Diotti RA, Criscuolo E. The initial interplay between HIV and mucosal innate immunity. *Front Immunol.* 2023;14:1104423. doi: 10.3389/fimmu.2023.1104423.

105. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(9): e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18.
106. Cui TT, Luo J, Deng RL, Yang YT, Yin YW, Chen XF, et al. Negative associations between folate and bacterial vaginosis in the NHANES 2001 to 2004. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):483. doi: 10.1186/s12879-023-08318-5.
107. Chauhan V, Shah M, Thakkar S, Patel SV, Marfatia Y. Sexually transmitted infections in women: A correlation of clinical and laboratory diagnosis in cases of vaginal discharge syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(Suppl 1):S1-5. doi: 10.4103/2229-5178.144498
108. Chen Y, Wu D. Cervical ulcer caused by group B streptococcus with bacterial vaginosis: a case report. *BMC Women's Health*. 2023;23(516). doi: 10.1186/s12905-023-02665-w
109. Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2017. 42(2):92-8. doi:10.1159/000450995
110. Dun S, Liu C, Li N. Changes of Vaginal Microecology of Women with Intrauterine Adhesions. *Int J Womens Health*. 2023;15:857-67. doi: 10.2147/IJWH.S407010
111. Dickey L, Nailor MD, Sobel JD. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: focus on tinidazole. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5(3):485-9. doi: 10.2147/tcrm.s3777
112. Donders GG, Zodzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(5):645-57. doi: 10.1517/14656566.2014.881800
113. Datcu R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. *Dan Med J*. 2014;61(4):B4830.
114. Ezeigwe ChO, Eleje GU, Anikwe ChCh, Ikwuka DCh, Okpala BCh, Irikannu KCh. Effectiveness of *Gardnerella vaginalis* culture and Nugent scoring in

identifying bacterial vaginosis in pregnant women. *Infectious Diseases Research*. 2023;4(2):10. doi: 10.53388/IDR2023010

115. Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D, et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0224359. doi: 10.1371/journal.pone.0224359

116. Fichorova RN, Chen PL, Morrison CS, Doncel GF, Mendonca K, Kwok C, et al. The Contribution of Cervicovaginal Infections to the Immunomodulatory Effects of Hormonal Contraception. *mBio*. 2015;6(5):e00221-15. doi: 10.1128/mBio.00221-15

117. France M, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166. doi: 10.1186/s40168-020-00934-6

118. Gao J, Peng Y, Jiang N, Shi Y, Ying Ch. High-Throughput Sequencing-Based Analysis of Changes in the Vaginal Microbiome during the Disease Course of Patients with Bacterial Vaginosis: A Case–Control Study. *Biology (Basel)*. 2022;11(12):1797. doi: 10.3390/biology11121797.

119. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express*. 2018;8(1):1-8. doi: 10.1186/s13568-018-0679-z

120. Gautam R, Borgdorff H, Jespers V, Francis SC, Verhelst R, Mwaura M, et al. Correlates of the molecular vaginal Microbiota composition of African women. *BMC Infect Dis* 2015;15:86. doi: 10.1186/s12879-015-0831-1

121. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11:e043054. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043054

122. Greenbaum Sh, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub YA. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):324-35. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
123. Gruzevskiy AA. Colonization resistance of vaginal secretion. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(2);583-95. doi:10.5281/zenodo.39931.
124. Griffin C, Harding J, Sutton C. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*. 2015;122(7):1033. doi: 10.1111/1471-0528.13229
125. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Candida among Postmenopausal Women in the United States. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2014;69(2):205-14. doi: 10.1093/geronb/gbu105.
126. Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289:1225-34. doi: 10.1007/s00404-013-3117-0
127. Jespers V, Kyongo J, Joseph S, Hardy L, Cools P, Crucitti T, et al. A longitudinal analysis of the vaginal Microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa. *Sci Rep*. 2017;7(1):11974. doi: 10.1038/s41598-017-12198-6
128. Jung YO, Cho ML, Kang CM, Jhun JY, Park JS, Oh HJ, et al. Toll-like receptor 2 and 4 combination engagement upregulate IL-15 synergistically in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett*. 2007;109(1):21-7. doi: 10.1016/j.imlet.2006.12.006.
129. Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JAS. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health*. 2018;6:1-6. doi:10.3389/fpubh.2018.00078.
130. Krauss-Silva L, Almada-Horta A, Alves MB, Camacho KG, Moreira MEL, Braga A. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis:

prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multi-ethnic South American population. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:107. doi: 10.1186/1471-2393-14-107

131. Kira EF, Korshakova NYu. Open randomized placebo-controlled study of the effectiveness and safety of monotherapy of bacterial vaginosis by vaginal application of lactic acid. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018;5:96-100. doi: 10.18565/aig.2018.5.96-101

132. Kravchenko O. Problematic issues of diagnosis and treatment of vulvovaginitis of mixed bacterial-candidiasis etiology. *Reproductive Endocrinology*. 2021;57:43-6. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.43-6.

133. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017;151(4):363-74. doi: 10.1111/imm.12760

134. Lashkari B, Anumba DO. Estradiol alters the immune – responsiveness of cervical epithelial cells stimulated with ligands of Toll – like receptors 2 and 4. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173646. doi:10.1371/journal.pone.0173646.

135. Lazarenko LM, Babenko LP, Spivak MY. Immunomodulatory Effect of Probiotic Strain *Lactobacillus casei* IMV B-7280 on Physiological Norm in Experimental Animals. *Mikrobiologichnyi Zhurnal*. 2019;81(6):69-82. doi: 10.15407/microbiolj81.06.069

136. Leyva-Gómez G, Del Prado-Audelo ML, Silvestre O-P, Mendoza-Muñoz N, Urbán-Morlán Z, González-Torres M, et al. Modifications in Vaginal Microbiota and Their Influence on Drug Release: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):217. doi: 10.3390/pharmaceutics11050217.

137. Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The vaginal microbiome: II. Vaginal dysbiotic conditions. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26:79-84. doi: 10.1097/LGT.0000000000000644

138. Lewis WG, Robinson LS, Perry J, Bick JL, Peipert JF, Allsworth JE, Lewis AL. Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin A (IgA) in ex

vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. *J Biol Chem.* 2012;287(3):2079-89. doi: 10.1074/jbc.M111.278135

139. Li D, Chi XZ, Zhang L, Chen R, Cao J, Sun X, Yang H, Liao Q. Vaginal microbiome analysis of healthy women during different periods of gestation. *Biosci Rep.* 2020;40(7):BSR20201766. doi: 10.1042/BSR20201766

140. Ling Z, Liu X, Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, et al. The Restoration of the Vaginal Microbiota After Treatment for Bacterial Vaginosis with Metronidazole or Probiotics. *Microbial Ecology.* 2012;65(3):773-80. doi: [10.1007/s00248-012-0154-3](https://doi.org/10.1007/s00248-012-0154-3).

141. Li C, Duan Z, Zhang J, Gao J, Ying Ch. Diagnostic value of dual-fluorescence staining in bacterial vaginosis. *Laboratory Medicine.* 2023;lmad034. Available from: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmad034>.

142. Li X, Wu J, Wu Y, Duan Z, Luo M, Li L, Li S, Jia Y. Imbalance of Vaginal Microbiota and Immunity: Two Main Accomplices of Cervical Cancer in Chinese Women. *Int J Womens Health.* 2023;15:987-1002. doi: 10.2147/IJWH.S406596.

143. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(7):1461. doi: [10.3390/jcm1007146](https://doi.org/10.3390/jcm1007146).

144. Mendling W, Shazly MAE, Zhang L. The Role of Lactic Acid in the Management of Bacterial Vaginosis: A Systematic Literature Review. *Future Pharmacology.* 2022;2(3):198-213. doi: 10.3390/futurepharmacol2030014

145. Masson L, Barnabas S, Deese J, Lennard K, Dabee S, Gamiieldien H, et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):5-12. doi: 10.1136/sextrans-2017-053506.

146. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Frontiers in Microbiology.* 2018;6:1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528

147. Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;214(1):36-41. doi: 10.1093/infdis/jiw184

148. Mehta SD, Zulaika G, Agingu W, Nyothach E, Bhaumik R, Green SJ, et al. Analysis of bacterial vaginosis, the vaginal microbiome, and sexually transmitted infections following the provision of menstrual cups in Kenyan schools: Results of a nested study within a cluster randomized controlled trial. *PLOS Medicine*. 2023;20(7):e1004258. doi: 10.1371/journal.pmed.1004258

149. Mendling W, Martius J, Hoyme U. S1-Guideline on Bacterial Vaginosis in Gynecology and Obstetrics. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014;74(01):51-4. doi: 10.1055/s-0033-1360230.

150. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor ChM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2023:e0083722. doi: 10.1128/jcm.00837-22

151. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2019;220:1399-1405. doi: 10.1093/infdis/jiz342

152. Mitchell CM, Watson L, Mitchell AJ, Hyrien O, Bergerat A, Valint DJ, et al. Vaginal Microbiota and Mucosal Immune Markers in Women With Vulvovaginal Discomfort. *Sex Transm Dis*. 2020;47(4):269-74. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001143.

153. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Mruczyk K, Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekol Pol*. 2020;91(7):412-6. doi: 10.5603/GP.2020.0070.

154. Mykhailyshyn H, Klumnyuk S, Spivak M, Sverstiuk A, Lazarenko L. The Effect of Probiotic Therapy on the Vagina Microbiota and the Humoral Link of Immunity in Bacterial Vaginosis. *Microbiological Journal*. 2023;22;85(3):32-47. doi: 10.15407/microbiolj85.03.032.

155. Noormohammadi M, Eslamian G, Kazemi SN, Rashidkhani B, Malek Sh. Association of Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Insulin Index, and Insulin Load with Bacterial Vaginosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2022;2022:1225544. doi: 10.1155/2022/1225544.

156. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29:297-301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991

157. Nugeyre M-T, Tchitchek N, Cindy A, Cannou C, Contreras V, Benjelloun F, et al. Dynamics of Vaginal and Rectal Microbiota Over Several Menstrual Cycles in Female *Cynomolgus* Macaques. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9:188. doi: 10.3389/fcimb.2019.00188

158. Ostafiichuk S, Polishchuk I, Perkhulyn O, Kusa O, Henyk N, Makarchuk O, et al. Microbiological Assessment of Glycyrrhizic Acid Effectiveness in Bacterial Vaginosis – A Comparative Study. *Galician Medical Journal*. 2022;29(4):E202243. doi: 10.21802/gmj.2022.4.3

159. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:170e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.027

160. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46:304-11. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972

161. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson P-G, et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:255 doi: 10.1186/s12879-015-0971-3.

162. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Scientific Reports*. 2014;4:5136. doi: 10.1038/srep05136

163. Rath C, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Effect of Probiotic Dose Escalation on Gut Microbiota and Clinical Outcomes in Preterm Infants-A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1710. doi: 10.3390/children10101710.

164. Randis TM, Ratner AJ. Gardnerella and Prevotella: Co-conspirators in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019;220(7):1085-88. doi: 10.1093/infdis/jiy705.

165. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, et al. Oral intake of lactobacilli can be helpful in symptomatic bacterial vaginosis: a randomized clinical study. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(3):284-9. doi: 10.1097/LGT.0000000000000518.

166. Romanenko TH, Sulimenko OM. Modern principles of treatment of vaginal dysbiosis in women of reproductive age. *Reproductive Endocrinology*. 2019;5(49):2-6.

167. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(1):101-7. doi:10.1007/s00404-015-3810-2

168. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial vaginosis: Current diagnostic avenues and future opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354

169. Salliss ME, Maarsingh JD, Garza C, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Veillonellaceae family members uniquely alter the cervical metabolic microenvironment in a human three-dimensional epithelial model. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):57. doi: 10.1038/s41522-021-00229-0

170. Sugitharini V, Pavani K, Prema A, Berla Thangam E. TLR-mediated inflammatory response to neonatal pathogens and co-infection in neonatal immune cells. *Cytokine*. 2014;69(2):211-7. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.003

171. Supriya DM, Agingu W, Zulaika G, Nyothach E, Bhaumik R, Green JS,

et al. Vaginal Microbial Network Analysis Reveals Novel Taxa Relationships among Adolescent and Young Women with Incident Sexually Transmitted Infection Compared with Those Remaining Persistently Negative over a 30-Month Period. *Microorganisms*. 2023;11(8):2035. doi: [10.3390/microorganisms11082035](https://doi.org/10.3390/microorganisms11082035)

172. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *Reproductive endocrinology*. 2018;48:34-41. doi: [10.18370/2309-4117.2019.48.34-41](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.48.34-41)

173. Sharif R, Shaeen Sh, Yousaf B, Maqbool M, Manzoor U, Iqbal S. Comparison of Combination-Vaginal Clindamycin with Oral Metronidazole and Oral Metronidazole Alone in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2023;17(5):522-4. doi: [10.53350/pjmhs2023175522](https://doi.org/10.53350/pjmhs2023175522)

174. Shvartsman E, Hill JE, Sandstrom P, MacDonald KS. Gardnerella Revisited: Species Heterogeneity, Virulence Factors, Mucosal Immune Responses, and Contributions to Bacterial Vaginosis. *Infect Immun*. 2023;91(5):e0039022. doi: [10.1128/iai.00390-22](https://doi.org/10.1128/iai.00390-22).

175. Sklyar TV, Medvedeva OM, Drehval OA, Holodok LP, Cherevach NV. Specifications of Microflora in Dysbacteriosis of the Urogenital Tract in Women. *Ukr ž med biol sportu*. 2021;6(2):146-51. doi: [10.26693/jmbs06.02.146](https://doi.org/10.26693/jmbs06.02.146)

176. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451-63. doi: [10.1113/JP271694](https://doi.org/10.1113/JP271694)

177. Swidsinski A, Mendling W, Loerang-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(1):97.e1-6. doi: [10.1016/j.ajog.2007.06.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.039)

178. Swidsinski A, Dorffel Y, Loening-Baucke V, Mendling W, Verstraelen H, Dieterle S, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved semen. *FEMS Immunology Medical Microbiology*. 2010;59(3):399-404. doi: [10.1111/j.1574-695X.2010.00688.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00688.x)

179. Taylor BD, Darville T, Ferrell RE, Ness RB, Kelsey ShF, Haggerty CL.

Cross-sectional analysis of Toll-like receptor variants and bacterial vaginosis in African – American women with pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*. 2014;90(7):563-6. doi: 10.1136/sextrans-2014-051524

180. Torrone EA, Morrison CS, Chen P-L, Kwok C, Francis SC, Richard J, et al. Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial Vaginosis among women in subSaharan Africa: an individual participant data meta-analysis of 18 HIV prevention studies. *PLoS Med* 2018;15:e1002608. doi: 10.1371/journal.pmed.1002511

181. van Teijlingen NH, Helgers LC, Zijlstra-Willems EM, van Hamme JL, Ribeiro CM. S, Strijbis K, Geijtenbeek TBH. Vaginal dysbiosis associated – bacteria *Megasphaera elsdenii* and *Prevotella timonensis* induce immune activation via dendritic cells. *J Reprod Immunol*. 2020;138:103085. doi:10.1016/j.jri.2020.103085.

182. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323(13):1286-92. doi:10.1001/jama.2020.2684

183. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Current opinion in infectious diseases*. 2019 Feb 1;32(1):38-42. doi: 10.1097/QCO.0000000000000516

184. Van Gerwen OT, Smith SE, Muzny CA. Bacterial Vaginosis in Postmenopausal Women. *Current Infectious Disease Reports*. 2023 Jan;25(1):7-15. doi: 10.1007/s11908-022-00794-1

185. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert review of anti-infective therapy*. 2009;7(9):1109-24. doi: 10.1586/eri.09.87

186. Ventolini G. Progresses in Vaginal Microflora Physiology and Implications for Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *Women's Health*.

2016;12(3);283-91. doi: [10.2217/whe.16.5](https://doi.org/10.2217/whe.16.5).

187. Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC infectious diseases*. 2010;10:81. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-81>

188. Webb L. Probiotics for preventing recurrent bacterial vaginosis. *Journal of the American Academy of PAs*. 2021;34:19-22. doi: [10.1097/01.JAA.0000731484.81301.58](https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000731484.81301.58)

189. Wessels JM, Felker AM, Dupont HA, Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *Dis Model Mech*. 2018;11(9):dmm035147. doi:[10.1242/dmm.035147](https://doi.org/10.1242/dmm.035147).

190. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*. 2005;206:306-35. doi: [10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x)

191. Zakharenko N, Manolia I. Recurrent bacterial vaginosis: possible ways of correction. *Reproductive Endocrinology*. 2021;61:83-8. doi: [10.18370/2309-4117.2021.61.83-88.10](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.83-88.10).

192. Ziogou A, Ziogos E, Giannakodimos I, Giannakodimos A, Sifakis S, Ioannou P, Tsiodras S. Bacterial Vaginosis and Post-Operative Pelvic Infections. *Healthcare (Basel)*. 2023 Apr 25;11(9):1218. doi: [10.3390/healthcare11091218](https://doi.org/10.3390/healthcare11091218)

193. Zhang Y, Yang H, Zhang C, Lin L, Yang W, Xiong G, Gao G. The impact of pelvic floor electrical stimulation on vaginal microbiota and immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1006576. doi: [10.3389/fcimb.2022.1006576](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1006576).

194. Zhou JZ, Way SS, Chen K. Immunology of the Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol*. 2018;39:302-14. doi: [10.1016/j.it.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.007)

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:21-31. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258
2. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ, Маланчук ЛМ, Корда ІВ. Відновлення мікробіому вагіни при бактерійному вагінозі із застосуванням пробіотика Діалак. Інфекційні хвороби. 2020;4(102):18-23. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11460
3. Mykhailyshyn H, Klumnyuk S, Spivak M, Sverstiuk A, Lazarenko L. The Effect of Probiotic Therapy on the Vagina Microbiota and the Humoral Link of Immunity in Bacterial Vaginosis. Microbiological Journal. 2023;22;85(3):32-47. doi: 10.15407/microbiolj85.03.032 **SCOPUS**
4. Михайлишин ГІ. Аналіз Т-клітинної ланки імунітету в жінок з порушенням мікробіоти вагіни під впливом комплексного лікування. Медична та клінічна хімія. 2023;25(3):144-50. doi: 10.11603/mcch.2410-681x.2023.i3.14122
5. Михайлишин ГІ. Вплив бактерійного вагінозу на розвиток порушень клітинної ланки імунітету у жінок репродуктивного віку. Інфекційні хвороби. 2023;4(114):52-57. doi: 10.11603/1681-2727.2023.4.14163
6. Лазаренко ЛМ, Михайлишин ГІ, Бабенко ЛП, Климнюк СІ, Полова ЖМ, Глущенко ОМ, Співак МЯ. Ефективність супозиторіїв з пробіотичним штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280 при дисбіозах піхви. В: Матеріали наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Актуальні проблеми

мікробіології, вірусології та імунології; 5 листопада 2019 р. Вінниця: Нова Книга; 2019. с. 90-91.

7. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Лазаренко ЛМ, Співак МЯ. Вивчення мікробіоти вагіни при різних нозологічних формах захворювань та шляхи її відновлення. В: Матеріали наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня заснування кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології; 2019 листоп. 5; Київ. Вінниця: Нова Книга; 2019. с. 92-93

8. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Маланчук ЛМ. Вивчення мікробіоценозу піхви у жінок репродуктивного віку. В: Матеріали науково-практичної конференції Довкілля і здоров'я; 2019 квіт. 25-25; Тернопіль. Тернопіль; 2019. с. 125-127.

9. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Сучасний підхід до лікування бактеріального вагінозу із застосуванням пробіотика з вмістом штаму *L. casei* IMB B-7280. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини», 2020 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 128.

10. Михайлишин Г, Маланчук Л. Особливості впливу пробіотика Діалак на бактеріальний вагіноз. В: Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 230.

11. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ. Дослідження мікробіому вагіни у жінок з проміжним типом бактеріального вагінозу. В: Матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині; 2021 берез. 26; Харків. Харків; 2021. с. 80.

12. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ, Співак МЯ, Лазаренко ЛМ. Особливості мікробіому вагіни при бактеріальному вагінозі. В: Матеріали XII

міжнародної науково-практичної інтернет-конференції Сучасний рух науки; 2021 квіт. 1-2; Дніпро. Дніпро; 2021. с. 178.

13. Михайлишин Г. Стан клітинного імунітету при бактеріальному вагінозі. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 295.

14. Mykhailyshyn H, Klymnyuk S, Spivak M, Lazarenko L. Peculiarities of vaginal microbioma and indicators of immune factors in bacterial vaginosis. In: Conference materials of the III young scientists conference Youth and modern problems of microbiology and virology; 2021 November 9-11; Kyiv. Kyiv; 2021. с. 24.

15. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Застосування пробіотика Діалак при бактеріальному вагінозі та його вплив на показники гуморального та клітинного імунітету. В: Матеріали XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Довкілля і здоров'я; 2022 квіт. 21-23; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 58.

16. Михайлишин ГІ, Климнюк СІ. Корекція мікробіому вагіни пероральною та капсульною формою пробіотика “Діалак” з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280 у жінок з дисбіозом після застосування антибіотикотерапії. В: Климнюк СІ, ред. Моніторинг антибіотикорезистентних штамів при соматичній та інфекційній патології у осіб різного віку: монографія. Тернопіль: Осадца ЮВ.; 2023. с. 142-157.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція «Актуальні проблеми мікробіології, вірусології та імунології» (м. Вінниця, 5 листопада 2019 р.) – *публікація*;
- науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 25-25 квітня 2019 р.) – *публікація і доповідь*;
- XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) – *публікація*;
- науково-практична міжнародна дистанційна конференція «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (м. Харків, 26 березня 2021 р.) – *публікація*;
- XII міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасний рух науки» (м. Дніпро, 1-2 квітня 2021 р.) – *публікація*;
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *публікація і доповідь*;
- Conference materials of the III young scientists conference «Youth and modern problems of microbiology and virology» (Kyiv, 9-11 November 2021) – *публікація*;
- XXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 21–23 квітня 2022 р.) – *публікація і доповідь*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 професор А.Г. Пульстай
 «30» вересня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак" з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Тернопіль, вул. Словацького 2, 46001
3. **Розробник:** Михайлишин Галина Іванівна.
4. **Джерело інформації:** Г.І. Михайлишин, С.І. Климнюк, М.Я. Співак, Л.М. Лазаренко, Л.М. Маланчук І.В. Корда. Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак". Інфекційні хвороби, (4) 2020, 18–23.
 Михайлишин Г.І, Климнюк С.І, Співак М. Я., Сверстюк А.С, Лазаренко Л.М. вплив пробіотикотерапії на мікробіоту піхви та гуморальну ланку імунітету при бактеріальному вагінозі. Мікробіологічний журнал, 2023, 85 (3), стор. 32–47
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології
6. **Результати застосування:** з січня 2023 року по червень 2023 року.
7. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри мікробіології, вірусології та імунології
8. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації комплексного лікування бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
 Тернопільського національного медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Л. Б. Романюк

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 професор А.Г. Вульгай
 « 29 »  2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак" з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Тернопіль, вул. Словацького 2, 46001
3. **Розробник:** Михайлишин Галина Іванівна.
4. **Джерело інформації:** Г.І. Михайлишин, С.І. Климнюк, М.Я. Співак, Л.М. Лазаренко, Л.М. Маланчук І.В. Корда. Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак". Інфекційні хвороби, (4)2020, 18–23.
 Михайлишин Г.І, Климнюк С. І, Співак М.Я., Сверстюк А.С., Лазаренко Л.М. вплив пробіотикотерапії на мікробіоту піхви та гуморальну ланку імунітету при бактеріальному вагінозі. Мікробіологічний журнал, 2023, 85 (3), стор. 32–47
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології №1.
6. **Результати застосування:** з квітня 2023 року по вересень 2023 року.
7. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри акушерства та гінекології №1.
8. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації комплексного лікування бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку та відновлення видового складу мікробіоти вагіни.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1
 Тернопільського національного медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор



Л. М. Маланчук

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Тернопільська комунальна міська
лікарня №2»
Левчук Д.
«30» травня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак" з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Тернопіль, вул. Словацького 2, 46001
3. **Розробник:** Михайлишин Галина Іванівна.
4. **Джерело інформації:** Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак". Інфекційні хвороби, (4) 2020, 18–23.
Михайлишин, Г.І., Климнюк С.І., Співак, М.Я., Сверстюк, А.С., Лазаренко, Л.М. Вплив пробіотикотерапії на мікробіоту піхви та гуморальну ланку імунітету при бактеріальному вагінозі. Мікробіологічний журнал, 2023, 85 (3), стор. 32–47
5. **Впроваджено:** філія жіночої консультації №1 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою вул. Замкова 10.
6. **Термін впровадження:** травень 2023 року по жовтень 2023 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 47
8. **Позитивні результати (кількість спостережень):** 47 (відновлення мікробіоти вагіни у пацієнток з бактеріальним вагінозом)
9. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
11. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з бактеріальним вагінозом для корекції та відновлення видового складу мікробіоти вагіни

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Зменшення КОУ умовно-патогенних представників	52,25 %	59,81 %
Збільшення паличок Додерляйна	77,7 %	81,4 %

12. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка жіночої консультації №1
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

I. I. Лука

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР
Овчарук В.В.
« 8 » лютого 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак" з вмістом штаму живих *Lactobacillus casei* IMB B-7280.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Тернопіль, вул. Словацького 2, 46001
3. **Розробник:** Михайлишин Галина Іванівна
4. **Джерело інформації** Г.І. Михайлишин, С.І. Климяк, М.Я. Співак, Л.М. Лазаренко, Л.М. Маланчук, І.В. Корда. Відновлення мікробіоти вагіни при бактеріальному вагінозі із застосуванням пробіотика "Діалак". Інфекційні хвороби, (4) 2020, 18–23.
Михайлишин, Г.І., Климяк С.І., Співак, М.Я., Сверстюк, А.С., Лазаренко, Л.М. вплив пробіотикотерапії на мікробіоту піхви та гуморальну ланку імунітету при бактеріальному вагінозі. Мікробіологічний журнал, 2023, 85 (3), стор. 32–47
5. **Впроваджено:** у жіночій консультації КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» м. Тернопіль, вул. Замкова 10.
6. **Термін впровадження:** квітня 2023 року по вересень 2023 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 45.
8. **Позитивні результати (кількість спостережень):** 45 (відновлення мікробіоти вагіни у пацієнток з бактеріальним вагінозом)
9. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
11. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з бактеріальним вагінозом для корекції та відновлення видового складу мікробіоти вагіни .

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Зменшення КОУ умовно-патогенних представників	55,8 %	60,8 %
Збільшення паличок Додерляйна	67,7 %	69,1 %

12. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка консультативної жіночої консультації

КНП ТОКПЦ "Мати і дитина" ТОР


У. В. Захарків