

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.31

УДК 616-022.7

Грузевський О. А.

ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА КОЛОНІЗАЦІЙНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПІХВИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ

Одеський національний медичний університет

Враховуючи регулюючий вплив гормональної регуляції на вагінальну біоту та стан колонізаційної резистентності піхви, актуальним є вивчення показників гормональної регуляції у пацієнток за умов наявності нормоценозу та дисбіозу різного ступеню. Мета роботи. Встановити вплив гормональної регуляції на мікробіоту та колонізаційну резистентність піхви при бактеріальному дисбіозі. Матеріал та методи. В дослідження відібрано 298 жінок, яких розподілили за індексом умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ): при нормоценозі ІУПМ був нижчим від $-3 \lg$ ГЕ/зразок ($n=53$), при дисбіозі I ступеня склав від -3 до $-1 \lg$ ГЕ/зразок ($n=128$) і при дисбіозі II ступеню – перебільшував $-1 \lg$ ГЕ/зразок ($n=117$). Молекулярно-генетичні дослідження зіскрібка епітелію з задньобокової стінки піхви проводили методом полімеразної ланцюгової реакції («ДНК-технологія», РФ). Кількісно визначали лактобактерії, факультативні і облигатні анаероби, міко- і уреоплазми та дріжджоподібні гриби. Імуноферментним аналізом визначали вміст у сироватці крові гормонів: лютеотропного, фолікулостимулюючого, пролактину, кортизолу, прогестерону (ПГ), естрадіолу (E_2), тестостерону (ТС). Зв'язок мікробного біоценозу з вивченими показниками вивчали за допомогою регресійного аналізу (Statistica 10; StatSoft, Inc., USA). Результати. При нормоценозі гормональні показники не мали зв'язків з кількістю мікробіот, за виключенням рівню ТС, який негативно був зв'язаний з ІУПМ. При прогресуванні дисбіозу вміст у крові E_2 і ПГ знижувався та мав оборотний зв'язок з ростом патогенної мікробіоти, що відображало недостатність гормональних механізмів підтримки сталості нормоценозу. Патогенне значення мали також гіперпролактинемія і гіпертестостеронемія, які прямо корелювали з ростом патогенної мікробіоти. Зменшення вмісту у крові кортизолу при дисбіозі II ступеню було пов'язано з ростом анаероба – *Atopobium vaginalis*. Гормональні порушення корелювали із зменшенням вмісту у вагінальному секреті факторів колонізаційної резистентності – лізоциму і IL10 та збільшенням вмісту патогенного фактору – TGF- 1β . Висновки. Отримані результати по впливу системи гормональної регуляції на показники мікробного біоценозу та місцевої колоніальної резистентності відображали формування гормональної недостатності при прогресуванні вагінального дисбіозу.

Ключові слова: гормональна регуляція, бактеріальний дисбіоз.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Мультиплексне визначення впливу загальних та місцевих регулюючих факторів на мікробіоценоз піхви» (№ держреєстрації 0115U006643, 2016-2020 рр.).

Бактеріальний вагіноз (БВ), являє собою одну з найбільш поширених генітальних інфекцій, яка пов'язана з підвищеним ризиком інфекцій, що передаються статевим шляхом [1]. Розвитку БВ передують порушення екосистеми піхви – бактеріальний дисбіоз, при якому формується системний і локальний імунодефіцит, що складає умови для колонізації умовно-патогенною мікрофлорою [2, 3]. Стабільність або дисперсія вагінальних мікробних спільнот залежить від їх структури, гігієнічних навичок, сексуальної поведінки, а також – від фізіологічних або патологічних коливань рівня жіночих гормонів [4].

Унікальні умови піхви характеризуються кількома мікробними видами, як правило, лактобактеріями, які здатні утилізувати глікоген, що знаходиться під контролем естрогенів [5]. Лактобактерії та інші ферментативні бактерії разом з піховими епітеліальними клітинами виробляють молочну кислоту і відповідають за підкислення піхового середовища, що надає мікробіоті піхви певний ступінь стійкості та здатності протистояти інфекціям.

Бактеріальний дисбіоз у молодих жінок асоційований з низьким вмістом *Lactobacillus* і високою екологічною різноманітністю вмісту піхви [6].

При цьому, такі мікробні спільноти корелювали з високою концентрацією прозапальних цитокинів у вмісті піхви. Автори [6] в дослідженнях *in situ* показали, що генітальні антигенпрезентуючі клітини розпізнають антигени грамнегативних бактерій через Toll-подібний рецептор 4, що сприяє активації сигнального шляху NF- κ B і рекрутуванню лімфоцитів за рахунок продукції хемокінів. Саме цей механізм забезпечує захист в періоди, коли адаптивний імунітет пригнічується статевими гормонами, що відмічено у другу фазу естерального циклу та фізіологічно пристосовано до перебування у піхві сперматозоїдів та забезпечення процесу запліднення [7].

Наявність або відсутність статевих гормонів – естрадіолу (E_2) і прогестерону (ПГ), впливає на структуру епітелію піхви і модулює функцію імунних клітин [8]. Ці гормони діють через цитокини, хемокіни, фактори росту, щоб посилювати або пригнічувати основні компоненти гуморальної, клітинно-опосередкованої і вродженої імунної системи. Авторами [8] була сформульована гіпотеза «вікна уразливості», яка починається з овуляції і триває 7-10 днів протягом секреторної фази циклу. В цей період імунні події направлені на оптимізацію запліднення та імплантації, що

піддає жінок найбільшому ризику зараження інфекцією, яка передаються статевим шляхом. Під час секреторної фази під впливом ПГ цитотоксична активність Т-лімфоцитів і природних кілерів гальмується, що оптимізує середовище для успішної ембріональної імплантації.

У дослідженнях [9] сформульовано поняття функціонування вісі гормонально-мікробіомно-імунної системи в жіночих статевих шляхах. Е₂ і ПГ регулюють вагінальний мікробом і беруть участь у перехресному контакті з імунною системою, визначаючи рівень вродженого імунітету. Е₂ корелює з вагінальним мікробіомом, в якому переважає *Lactobacillus spp.*, що зменшує запалення статевих органів і, відповідно, – сприйнятливості до інфекцій. В той же час, перевага ПГ, наприклад, при використанні протизаплідних засобів на основі прогестина, ініціює експресію прозапальних цитокінів, рекрутування і активацію Т-лімфоцитів та обумовлює підвищений ризик розвитку БВ [9].

За висновками дослідження [10], Е₂ підтримує протизапальне імунне середовище, що зменшує сприйнятливості до інфекцій, зберігаючи при цьому здатність викликати запальну відповідь при необхідності. Авторами цього дослідження показано, що при обробці Е₂ людських ектоцервікальних епітеліальних клітин *in vitro*, вони знижують продукцію інтерлейкіну (IL) 1β і гамма-інтерферону (γ-INF).

Введення з метою контрацепції прогестинів значно підвищує концентрацію хемокінів (MIP-1α, MIP-1β і RANTES), прозапальних інтерлейкінів (IL6, IL8) та інтерферон-індукованих білків (IP-10) у бактеріальному вмісті, що супроводжується значним запаленням слизової оболонки [11].

Таким чином, актуальним представлялося вивчення показників гормональної регуляції у пацієнток за умов наявності нормоценозу і дисбіозу різного ступеню. Таке дослідження, враховуючи наведені вище данні, проведено на 21-й день естерального циклу.

Мета роботи

Встановлення впливу гормональної регуляції на мікробіоту та колонізаційну резистентність піхви при бактеріальному дисбіозі.

Матеріал і методи дослідження

В дослідженні використано дані 298 жінок у віці від 16 до 64 років, які звернулися до гінеколога для профілактичного огляду або з приводу скарг на дискомфорт в області геніталій. Критерієм виключення була наявність у зіскрібках епітелію піхви безумовно патогенних мікроорганізмів (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* та *Herpes Simplex Virus 1,2*). Присутність у вагінальних мазках більш ніж 15-20 лейкоцитів в полі зору, що вказувало на наявність запальної реакції, також було критерієм виключення.

Під час огляду проводили взяття зіскрібка епітелію з задньобокової стінки піхви за допомогою урогенітального зонда. Молекулярно-генетичні дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли за допомогою набору реактивів «Проба-ГС» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Ампліфікацію пробірок з реакційною сумішшю проводили в ампліфікаторі «DTLite» (ТОВ «ДНК-технологія», РФ). Для дослідження стану біоценозу піхви використовували тест-систему «Фемофлор 16», яка призначена для проведення ПЛР в режимі реального часу. Мікробіоту кількісно оцінювати за такими показниками [12]: загальна бактеріальна маса (ЗБМ), нормобіота (*Lactobacillus spp.*), облигатні анаероби (ОА; *Atopobium vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococ spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.*), факультативні анаероби (ФА; *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), та міко- та уреоплазми (МУ; *Ureaplasma urealyticum + parvum*, *Mycoplasma hominis + genitalium*) і дріжджоподібних грибів (ДГ; *Candida spp.*).

Критерієм для розподілу пацієнток на групи був обраний індекс умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ), який розраховували, як різницю між сумою всіх умовно-патогенних мікроорганізмів і кількістю лактобактерій (в Іг ГЕ/зразок). При нормоценозі ІУПМ був нижчим від -3 Іг ГЕ/зразок (1-а група; n=53), при дисбіозі I ступеня ІУПМ був у діапазоні від -3 до -1 Іг ГЕ/зразок (2-а група; n=128) і при дисбіозі II ступеню ІУПМ був більше -1 Іг ГЕ/зразок (3-я група; n=117) [13].

Також за результатами ПЛР розраховували сумарні і похідні показники: ПНБ = ІгЗБМ - ІгЛБ; ΣОА = Іг(Σ10ОА); ΣФА = Іг(Σ10ФА); ΣМП = Іг(Σ10МУ); ΣДГ = Іг(Σ10ДГ); ІУПМ = Іг((Σ10ОА + Σ10ФА + Σ10МП + 10ДГ) - 10ЛБ), де: ПНБ – показник нормобіоти; ЗБМ – загальна бактеріальна маса; ЛБ – лактобактерії; ОА – облигатні аероби; ФА – факультативні анаероби; МУ – міко- та уреоплазми; ДГ – дріжджоподібні гриби; ІУПМ – індекс умовно-патогенної мікрофлори.

У всіх пацієнток здійснювали забір крові натще з кубітальної вени в кількості 3-4 мл. Пробірки з кров'ю центрифугували для отримання сироватки. За допомогою імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали вміст гормонів: лютеотропного (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), пролактину (ПРЛ), кортизолу (КР), прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е₂), тестостерону (ТС), вільного трийодтіроніну (Т₃) і вільного тироксину (Т₄) з використанням комплектів реактивів виробництва НПЛ «Гранум» (Україна). Вміст гормонів визначали у загально визначених одиницях та порівнювали з показниками норми [14, 16]. Вміст у вагінальній рідині імунологічних маркерів: лізо-

циму, трансформуючого фактору росту 1 β (TGF-1 β) та інтерлейкіну 10 (IL10) проводили імунологічними методами із застосуванням імуноферментного аналізу [15].

Для з'ясування зв'язку видових показників мікробного біоценозу з вивченими чинниками колоніальної резистентності застосовано регресійний аналіз – метод виявлення впливу однієї або кількох незалежних (чинникових) змінних на залежну від них результативну змінну (програма Statistica 10; StatSoft, Inc., USA).

Результати та їх обговорення

Нашими попередніми дослідженнями [16] встановлено, що по мірі збільшення ступеню дисбіозу вміст гонадотропних гормонів збільшувався, тоді як гормонів яєчників – зменшувався. Це свідчило про наростання, у міру розвитку дисбіозу, недостатності секреції статевих стероїдів, що за механізмом оборотного зв'язку активувало секрецію гонадотропінів у аденогіпофізі. Причиною цього міг бути розвиток висхідної ін-

фекції та залучення у запальний процес яєчників [12]. Також було показано наявність прогресуючого збільшення у крові рівню ТС, КР, ПРЛ і fT₃, що сягало максимального ступеню при дисбіозі II ступеню. Отримані результати дозволили нам трактувати реакції гормональних систем при дисбіозі як первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм з гіпоестрогенією та гіперанрогенією; «дистрес-синдром» (гіпокортицизм та гіперпролактинемія) та функціональний дистиреоз [16].

У даній роботі за мету було взято встановлення взаємозв'язків досліджених гормональних показників та даних ПЛР-досліджень з оцінкою кількості окремих показників біоценозу. У таблиці 1 наведена залежність показників мікробного біоценозу від гормональних показників при нормоценозі, дисбіозі I та II ступеню. Регресійний аналіз було проведено по всім показникам, але у таблиці наведено тільки статистично значущі результати (p<0,05).

Таблиця 1.

Залежність групових та розрахункових показників мікробного біоценозу від вмісту гормонів у крові при нормо- і дисбіозі

Показники біоценозу	Нормоценоз			Дисбіоз I ступеню			Дисбіоз II ступеню		
	ВГК	β	p	ВГК	β	p	ВГК	β	p
ПНБ	-	-	-	ФСГ	0,037	0,016	ФСГ	0,140	0,026
	-	-	-	E ₂	-2,242	2,7E-06	ПГ	-0,091	0,007
	-	-	-	ТС	0,125	0,001	fT ₄	-0,170	0,005
	-	-	-	ПРЛ	0,032	0,016	-	-	-
ФА	-	-	-	ПГ	-0,022	0,029	ЛГ	0,052	0,044
ОА	-	-	-	E ₂	5,238	0,010	ФСГ	0,160	0,020
МУ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ІУПМ	ТС	-0,149	0,021	-	-	-	ПГ	-0,081	0,031

Примітки: ВГК – вміст гормону у крові;
 β – коефіцієнти регресії,
 p – їх статистична значущість.

При нормоценозі ПНБ не визначався якимсь з показників системи гормональної регуляції. Відсутність корелятивних зв'язків є ознакою незалежності біологічних систем та притаманна стану норми [17]. Також гормональні показники не мали зв'язків з кількістю мікробіот і тільки ІУПМ мав від'ємний зв'язок з рівнем у крові ТС.

Отже, за даними проведеного дослідження, тільки вміст у крові ТС мав зворотній зв'язок з ІУПМ, що вказувало на пригнічення андрогенами росту умовно-патогенної мікрофлори за умов нормоценозу.

При дисбіозі I ступеню ПНБ мав прямі зв'язки з рівнями ФСГ, ТС і ПРЛ, а оборотний зв'язок – з рівнем E₂. Кількість ФА оборотне залежала від рівня ПГ, а ОА – E₂. Це вказувало на характер зв'язків системи гормональної регуляції яєчників з показниками мікробного біоценозу.

При дисбіозі II ступеню ПНБ оборотне залежав від рівнів у крові ПГ та fT₄ і прямо – від ФСГ. Рівень ЛГ прямо впливав на ФА, а ФСГ – на ОА. ІУПМ мав оборотну залежність від рівню ПГ.

Отже, при прогресуванні дисбіозу вміст у крові і E₂, і ПГ мав оборотний зв'язок з ростом патогенної мікробіоти. Враховуючі отримані нами да-

ні про зниження вмісту обох гормонів у міру розвитку дисбіозу [16], можна думати про недостатність гормональних механізмів підтримки сталості нормоценозу. Відповідно, гормональна недостатність (первинний гіпогонадизм) має певне значення для зниження колонізаційної резистентності піхви. Прямі зв'язки гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ) могли пояснюватися збільшенням їх вмісту у міру прогресування дисбіозу [16].

Ендогенні жіночі статеві стероїдні гормони, а також їх синтетичні аналоги регулюють імунітет та впливають на зріст умовно-патогенної флори [18]. Під час овуляції під впливом E₂ слиз піхви тонкий та має низьку в'язкість, що полегшує рух сперматозоїдів. Навпаки, під час лютеїнової фази високий ПГ робить слиз піхви густим і в'язким, що перешкоджає руху частинок від нижньої до верхньої частини геніального тракту. Також показано, що молоді жінки з бактеріальним вагінозом мали значно вищий індекс маси тіла і низький рівень ендogenous E₂ і ЛГ [19].

Таким чином, в цілому, саме статеві стероїдні гормони (E₂ і ПГ) мали оборотні зв'язки з мікробним біоценозом, що відображало їх роль у процесі розвитку бактеріального дисбіозу.

Прямий зв'язок рівню ПРЛ з ПНБ при дисбіозі I ступеню, на наш погляд, висвітлював негативне значення підвищення рівню цього гормону при БВ. Це положення збігалось з даними [20] про те, що гіперпролактинемія, яка супроводжує БВ, погіршує результати бальнеолікування та посилює порушення функціону-

вання гіпофіза і яєчників.

В цілому, ті ж самі висновки можна було зробити при розгляді результатів регресійного аналізу залежності вмісту окремих представників мікробного біоценозу від показників системи гормональної регуляції (табл. 2).

Таблиця 2.
Залежність групових і розрахункових показників мікробного біоценозу від показників системи гормональної регуляції при нормо- та дисбіозі

Показник біоценозу	Нормоценоз			Дисбіоз I ступеню			Дисбіоз II ступеню		
	ВГК	β	p	ВГК	β	p	ВГК	β	p
ЗБМ	-	-	-	ПГ	-0,016	0,007	ФСГ	0,082	0,032
Lactobacillus spp.	-	-	-	E ₂	3,169	0,001	-	-	-
Streptococcus spp.	-	-	-	E ₂	11,370	0,004	-	-	-
Atopobium vaginalis	-	-	-	-	-	-	КР	-0,018	0,009
Eubacterium spp.	-	-	-	E ₂	10,908	0,010	ФСГ	0,227	0,023
Gardn/Prevot/Porhphyr	-	-	-	E ₂	12,300	0,016	-	-	-
Meg/Veilon/Dial spp.	-	-	-	E ₂	0,117	0,047	ФСГ	0,267	0,045
Mobilun/ Coryneb spp.	-	-	-	E ₂	5,987	0,027	-	-	-
Peptostrepto-coc spp.	-	-	-	E ₂	11,525	0,005	ФСГ	0,225	0,044
Sneat/Lept/ Fusob spp.	-	-	-	E ₂	6,504	0,026	ФСГ	0,244	0,035
Mycoplasma hom+gen	E ₂	0,488	0,023	ЛГ	0,022	0,049	-	-	-

Примітки: ВГК – вміст гормону у крові;
 β – коефіцієнти регресії;
p – їх статистична значущість.

При нормоценозі тільки *Mycoplasma hominis+genitalium* мала пряму залежність від рівню у крові E₂. При дисбіозі I ступеню ЗБМ мала оборотну залежність від рівню ПГ, тоді як лактобактерії та стрептококи, а також майже всі ОА мали прями зв'язки з рівнем у крові E₂. Кількість *Mycoplasma hominis+genitalium* прямо залежала від рівня у крові ЛГ. При дисбіозі II ступеню статеві гормони вже не мали впливу на окремі показники мікробного біоценозу, але такий вплив виявлявся переважно для ФСГ. Це могло відображати естрогенову недостатність, оскільки при зниженні вмісту E₂, за механізмом зворотного зв'язку вміст ФСГ – збільшується [14], що й проявлялося позитивним зв'язком вмісту гормону у крові з кількістю патогенної мікрофлори.

Таким чином, при дисбіозі I ступеню рівень естрогенізації мав значення для активації росту представників мікробного біоценозу піхви, що реалізувалося як для лактобактерій, так і для умовно-патогенних мікроорганізмів. Це могло пояснюватися стимулюючим впливом гормону на зростання ендометрію, а, відповідно, – збільшення вмісту живлячих речовин у вагінальному секреті [19].

Від'ємний зв'язок маркерного для дисбіозу анаероба – *Atopobium vaginalis* з рівнем КР, на наш погляд, вказував на значення стресу у розвитку бактеріального дисбіозу. За даними [21], жінки, які перебувають у стані стресу мали збільшений ризик дисбіозу. Також показано [22], що ранковий підйом рівня КР в слині зменшується у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом, що, на думку авторів, вказує на

ознаки хронічного стресу. За нашими даними, рівень КР при розвитку бактеріального дисбіозу та БВ суттєво зменшується [16].

Нашими попередніми дослідженнями [23], було встановлено, що вирішальну роль у визначенні ступеню дисбіозу (за результатами дискримінантного аналізу) відігравали вміст у вагінальному секреті лізоциму, TGF-1 β та IL10. Вміст основного чиннику колоніальної резистентності – лізоциму, як і IL10, у міру розвитку дисбіозу знижувався у 4-7 разів порівняно з нормоценозом. Разом з тим, вміст TGF-1 β у вагінальному секреті з поглибленням дисбіозу збільшувався у 2-3 рази. Як показав кореляційний аналіз, вміст TGF-1 β мав сильні прями взаємозв'язки із вмістом прозапальних інтерлейкінів та IgM (коефіцієнт кореляції r складав від 0,71 до 0,82), причому позитивний зв'язок вміст TGF-1 β мав з ІУПМ (r=0,75; p<0,001) і ПНБ (r=0,51; p=1,01E-20). Негативний зв'язок TGF-1 β мав з вмістом IgA, секреторним IgA, лізоцимом, показниками фагоцитарної активності лейкоцитів, вмістом компонентів комплементу C₃ і C₄, γ -INF, IL4 та IL10 (значення r від -0,69 до -0,81; p<0,05 в усіх випадках). На підставі цих результатів було припущено, що TGF-1 β виконував роль чинника, який пригнічував колоніальну резистентність вагінального секрету та, маючи імунорегуляторну активність, пригнічував імунну реакцію на тлі вагінального дисбіозу.

У даному дослідженні для цих показників був проведений регресійний аналіз з показниками системи гормональної регуляції (табл. 3).

Таблиця 3.
Залежність деяких показників місцевої колоніальної резистентності від показників системи гормональної регуляції при нормо- та дисбіозі

Показники МКР	Нормоценоз			Дисбіоз I ступеню			Дисбіоз II ступеню		
	ВГК	β	p	ВГК	β	p	ВГК	β	p
Лізоцим	-	-	-	E ₂	24,666	0,001	ФСГ ПГ ТС fT ₃ fT ₄	-0,052 0,081 -0,771 -0,273 0,065	0,047 4,5E-08 1,2E-09 7,7E-05 0,009
TGF-1 β	-	-	-	ФСГ ПРЛ	2,553 1,321	0,001 0,006	ТС fT ₃	-5,340 3,134	0,012 0,009
IL10	-	-	-	E ₂ ПГ ТС КР	10,534 0,054 -0,553 0,002	5,6E-06 0,001 0,002 0,028	-	-	-

Примітки: МКР – місцева колоніальна резистентність; ВГК – вміст гормону у крові; β – коефіцієнти регресії, p – їх статистична значущість

Було встановлено, що рівень у вагінальному секреті лізоциму при дисбіозі I ступеню мав прямий зв'язок з рівнем у крові E₂, а при дисбіозі II ступеню – з низкою показників, серед яких позитивний знак β -коефіцієнтів мали ПГ та fT₄, а від'ємний – ФСГ, ТС та fT₃.

Ці результати, в цілому, збігаються з даними [8], в яких показано, що E₂ збільшує секрецію ендогенних протимікробних засобів епітеліальних клітин піхви і пригнічує секрецію прозапальних цитокінів після вірусної або бактеріальної стимуляції, оскільки здатний пригнічувати шлях NF- κ B.

Рівень TGF-1 β у вагінальному секреті при дисбіозі I ступеню мав прямий зв'язок з рівнями у крові ФСГ і ПРЛ, а при дисбіозі II ступеню – з рівнем fT₃, а від'ємний знак β -коефіцієнту – з рівнем ТС. Ці дані підтвердили зв'язок естрогенової недостатності та гіперпролактинемії з негативним регуляторним фактором при дисбіозі – TGF-1 β , що підтвердило формування при бактеріальному дисбіозі патологічної гормонально-мікробіомно-імунної системи [9]. До цього ж вкладається і значення протизапального цитокіну IL10, рівень якого у вагінальному секреті при дисбіозі I ступеню мав позитивні зв'язки з E₂, ПГ та КР (при розвитку БВ їх вміст у крові значно зменшується), а негативні – з ТС (при розвитку БВ вміст збільшується).

Наші результати по визначенню патогенної ролі збільшеного рівню TGF-1 β підтверджено дослідженнями [24], в яких показано, що TGF- β 1 як у фізіологічних, так і у більш високих (характерних для БВ) концентраціях стимулював зростання вагінальних БВ-асоційованих мікросімбіонтів.

Таким чином, отримані результати по впливу системи гормональної регуляції на показники мікробного біоценозу та місцевої колоніальної резистентності відображали формування не тільки імунної, але й – гормональної недостатності при прогресуванні вагінального дисбіозу.

Висновки

1. При нормоценозі гормональні показники не мали зв'язків з кількістю мікробіот, за виключенням рівню ТС, який негативно був зв'язаний з ІУПМ.

2. При прогресуванні дисбіозу вміст у крові E₂ і ПГ знижувався та мав оборотний зв'язок з ростом патогенної мікробіоти, що відображало недостатність гормональних механізмів підтримки сталості нормоценозу. Патогенне значення мали також гіперпролактинемія і гіпертестостеронемія, які прямо корелювали з ростом патогенної мікробіоти. Зменшення вмісту у крові кортизолу при дисбіозі II ступеню було пов'язано з ростом маркерного для дисбіозу анаероба – *Atopobium vaginalis*.

3. Гормональні порушення корелювали із зменшенням вмісту у вагінальному секреті лізоциму, IL10 та збільшенням вмісту патогенного фактору – TGF-1 β .

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні імунних механізмів впливу розвитку бактеріального дисбіозу та їх взаємозв'язок з показниками гормональної регуляції.

Література

- Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. BJOG. 2017 Jan;124(1):61-9. doi: 10.1111/1471-0528.14209.
- Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Feb;245:143-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
- Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, Schwebke JR. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. J Infect Dis. 2019 Sep 26;220(9):1399-405. doi: 10.1093/infdis/jiz342.
- Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. Front Microbiol. 2020 Mar 31;11:551. doi: 10.3389/fmicb.2020.00551.
- Buchta V. Vaginal microbiome. Ceska Gynekol. Winter 2018;83(5):371-9.
- Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, Padavattan N, Ismail N et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity. 2015 May 19;42(5):965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- 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 Aug;206:306-35. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x
- Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel M, Fahey JV. The role of sex hormones and the tissue environment in immune protection against HIV in the female reproductive tract. Am J Reprod Immunol. 2014 Aug;72(2):171-81. doi: 10.1111/ajr.12235.
- Vitali D, Wessels JM, Kaushic C. Role of sex hormones and the vaginal microbiome in susceptibility and mucosal immunity to HIV-1 in the female genital tract. AIDS Res Ther. 2017 Sep 12;14(1):39. doi: 10.1186/s12981-017-0169-4.
- S 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 Mar 15;12(3):e0173646. doi: 10.1371/journal.pone.0173646.
11. Deese J, Masson L, Miller W, Cohen M, Morrison C, Wang M, Ahmed K, Agot K et al. Injectable progestin-only contraception is associated with increased levels of pro-inflammatory cytokines in the female genital tract. Am J Reprod Immunol. 2015 Oct;74(4):357-67. doi: 10.1111/aji.12415.
 12. Lipova EV, Boldyreva MN, Trofimov DYU, Vitvitskaya YuG. Femoflor. Urogenitalnii snfekcii, obuslovlennii uslovno-patogennoi biotoi u jenshin reproduktivnogo vozrasta (kliniko-laboratornaya diagnostica). Posobie dlya vrachei. [Femoflor. Urogenital infections caused by opportunistic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnostics). Manual for doctors]. Moscow: DNA technology. 2015. 30 p. (Russian)
 13. Gruzevskyy OA, Vladymirova MP. Resultati kompleksnogo bakteriologichnogo doslidjennya vmistu pihvi za umov bakterialnogo vaginozu. [Results of a complex bacteriological study of vaginal contents under the conditions of bacterial vaginosis]. Ach biol and med. 2014;2:54-7. (Ukrainian)
 14. Tits NU. Encilopedia klinicheskikh laboratornih testov. [Encyclopedia of clinical laboratory tests]. Moscow: Labinform. 1997. 960 p. (Ukrainian)
 15. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's Essential Immunology, 13th Edition. 2016. Wiley-Blackwell, 576 p.
 16. Gruzevskyy OA. Pokazniki sistemi gormonalnoi regulyatsii kolonizatsiinoi resistentnosti pihvi. [Indicators of the hormonal regulation system of vaginal colonization resistance]. Act Probl Transport Med. 2018;1(51):84-90. (Ukrainian)
 17. Guryanov VG, Liakh YuE, Paryy VD, Korotkiy OV, Chaliy OJ, Chaliy KO, Cehmister YaV. Posibnik z biostatistiki. Analiz rezultatov medichnih doslidjen' u paketi EZR (R-statistics). [Biostatistics Guide. Analysis of medical research results in the EZR (R-statistics) package]. Kiev: Vistka. 2018. 208 p. (Ukrainian)
 18. 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 Aug 28;11(9). pii: dmm035147. doi: 10.1242/dmm.035147.
 19. Lennard K, Dabee S, Barnabas SL, Havyarimana E, Blakney A, Jaumdally SZ, Botha G, Mkhize NN et al. microbial composition predicts genital tract inflammation and persistent bacterial vaginosis in South African adolescent females. Infect Immun. 2017 Dec 19;86(1). pii: e00410-17. doi: 10.1128/IAI.00410-17.
 20. Boldyreva OA. Vliyanie balneo- i peloidterapii na pokazateli gormonal'noi regulyatsii u jenshin s bakteriálnim vaginozom. [The influence of balneo- and peloid therapy on the characteristics of the hormonal regulation in the women presenting with bacterial vaginosis]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2015 May-Jun;92(3):22-26. doi: 10.17116/kurort2015322-26. (Russian)
 21. Harville EW, Savitz DA, Dole N, Thorp JM Jr, Herring AH. Psychological and biological markers of stress and bacterial vaginosis in pregnant women. BJOG. 2007 Feb;114(2):216-23.
 22. Ehrström SM, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. Am J Obstet Gynecol. 2005 Oct;193(4):1376-81.
 23. Gruzevskiy A.A. Colonization resistance of vaginal secretion. Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9 (2): 583-595. doi: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.39931.
 24. Kremleva EA, Sgibnev AV. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. Bull Exp Biol Med. 2016 Nov;162(1):75-78. doi: 10.1007/s10517-016-3549-1.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА КОЛОНИЗАЦИОННУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВЛАГАЛИЩА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ

Грузевский А. А.

Ключевые слова: гормональная регуляция, бактериальный дисбиоз

Учитывая регулирующее влияние гормональной регуляции на влагалищную биоту и состояние колонизационной резистентности влагалища, актуальным является изучение показателей гормональной регуляции у пациенток при нормоценозе и дисбиозе различной степени. Цель работы: установить влияние гормональной регуляции на микробиоту и колонизационную резистентность влагалища при бактериальном дисбиозе. Материал и методы. В исследовании отобрано 298 женщин, которых распределили по индексу условно-патогенной микрофлоры (ИУПМ): при нормоценозе ИУПМ был ниже -3 lg ГЭ/образец (n=53), при дисбиозе I степени составил от -3 до -1 lg ГЭ/образец (n=128) и при дисбиозе II степени – превышал -1 lg ГЭ/образец (n=117). Молекулярно-генетические исследования дискоба эпителия с заднебоковой стенки влагалища проводили методом полимеразной цепной реакции («ДНК-технология», РФ). Количественно определяли лактобактерии, факультативные и облигатные анаэробы, мико- и уреоплазмы и дрожжеподобные грибы. Иммуноферментным методом определяли содержание в сыворотке крови гормонов: лютеотропного, фолликулостимулирующего, пролактина, кортизола, прогестерона (ПГ), эстрадиола (Э2), тестостерона (ТС). Связь микробного биоценоза с изученными показателями изучали с помощью регрессионного анализа (Statistica 10; StatSoft, Inc., USA). Результаты. При нормоценозе гормональные показатели не имели связей с количеством микробиот, за исключением уровня ТС, который обратно был связан с ИУПМ. При прогрессировании дисбиоза содержание в крови Э2 и ПГ снижалось и имело обратную связь с ростом патогенной микробиоты, что отражало недостаточность гормональных механизмов поддержания постоянства нормоценоза. Патогенное значение имели также гиперпролактинемия и гипертестостеронемия, которые прямо коррелировали с ростом патогенной микробиоты. Уменьшение содержания в крови кортизола при дисбиозе II степени было связано с ростом анаэроба – *Atopobium vaginalis*. Гормональные нарушения соответствовали уменьшению содержания в вагинальном секрете факторов колонизационной резистентности – лизоцима и IL10 и увеличению содержания патогенного фактора – TGF-1β. Выводы. Полученные результаты по влиянию системы гормональной регуляции на показатели микробного биоценоза и местной колониальной резистентности отражали формирование гормональной недостаточности при прогрессировании вагинального дисбиоза.

Summary

EFFECT OF HORMONAL REGULATION ON VAGINAL COLONIZATION RESISTANCE IN BACTERIAL DYSBIOSIS

Hruzevskiy O.A.

Key words: hormonal regulation, bacterial dysbiosis

The vaginal microbiota and the vaginal colonization resistance are considerably driven by hormonal changes; therefore, the relevance of investigating hormonal regulation indices in female individuals in health (normocenosis) and with dysbiosis of varying degrees is of undoubted clinical significance. The purpose of the study is to determine the effect of hormonal regulation on the microbiota and vaginal colonization resistance in bacterial dysbiosis. 298 women were selected for the study; they were divided into the groups according to the opportunistic microflora index (OMI): OMI in the women with normocenosis was below -3 lg

GE/sample (n = 53), OMI in the women with I-st degree dysbiosis ranged from -3 to -1 lg GE/sample (n = 128) and with II-d degree dysbiosis exceeded -1 lg GE/sample (n = 117). The molecular genetic tests of epithelium scrapings from the posterolateral vaginal wall were performed by polymerase chain reaction ("DNA technology", RF). Lactobacilli, facultative and obligate anaerobes, myco- and ureplasmas, and yeast-like fungi were quantified. By applying the enzyme-linked immunosorbent assay there was determined the content of hormones in the blood serum: luteotropic, follicle-stimulating, prolactin, cortisol, progesterone (PG), estradiol (E2), testosterone (TS). The relationship of microbial biocenosis with the studied parameters was studied using the regression analysis (Statistica 10, StatSoft, Inc., USA). The hormonal indices in normocenosis had no relationship with the number of microorganisms, excluding the level of TS, which demonstrated negative correlation with CPMI. With the progression of dysbiosis, the E2 and PG content in the blood decreased and showed a reverse correlation with the growth of pathogenic microbiota, which reflected the insufficiency of hormonal mechanisms to maintain a constant normocenosis. Hyperprolactinemia and hypertestosteronemia were also found to have pathogenic values, which directly correlated with the growth of pathogenic microbiota. The decrease in blood cortisol level with II degree dysbiosis was associated with anaerobic growth of *Atopobium vaginalis*. The hormonal disorders correlated with a decrease in colonization resistance factors in the vaginal secretion, lysozyme and IL10, while increase in the pathogenic factor with the content of TGF-1 β . Conclusions. The obtained results on the effects of hormonal regulation system on the microbial biocenosis indicators and local colonial resistance reflected the development of hormonal insufficiency with the progression of vaginal dysbiosis.

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.37

УДК 618.5-02-071

Грищенко О.В., Мамедова С.Ш.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ СЛАБКОСТІ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Актуальною проблемою сучасного акушерства є зменшення несприятливих подій під час пологів. Особливої уваги заслуговують аномалії пологової діяльності, зокрема слабкість пологової діяльності. Мета дослідження – визначити фактори ризику слабкості пологової діяльності при доношеній одноплідній вагітності з головним передлежанням плода. Матеріал та методи дослідження. Здійснено клініко-статистичний аналіз історій вагітності та пологів 550 породіль у Харківському міському перинатальному центрі. Здійснено аналіз клініко-анамнестичних даних залежно від наявності слабкості пологової діяльності із застосуванням методів описової статистики та величини відношення шансів (Odds Ratio - OR). Результати дослідження. Найбільш значимими для розвитку слабкості пологової діяльності з величиною OR більш 5,0 були цукровий діабет (OR - 10,023; 95% ДІ 3,083-32,578); обтяжений гінекологічний анамнез (OR - 7,385; 95% ДІ 2,671 - 20,423); плодово-тазові диспропорції (OR - 6,399; 95% ДІ 1,506 - 27,180); перші пологи (OR - 5,878; 95% ДІ 3,139 - 11,009) та наявність інфекційних захворювань статевих шляхів (OR - 5,071; 95% ДІ 1,847 - 13,925). Деяко нижчим було значення прееклампсії (OR - 4,467; 95% ДІ 1,585 - 12,586). Всі інші показники мали OR менш 3,0: гестаційна гіпертензія (OR - 2,882; 95% ДІ 1,368 - 6,071), ожиріння (OR - 2,360; 95% ДІ 1,118 - 4,981); великий плід (OR - 2,242; 95% ДІ 1,069 - 4,704); пізній репродуктивний вік (OR - 2,075; 95% ДІ 1,144 - 3,765) та наявність серцево-судинних захворювань (OR - 2,040; 95% ДІ 1,009 - 4,124). Комплексна оцінка факторів ризику доцільна для прогнозування слабкості пологової діяльності і прийняття рішення про необхідність профілактичних та лікувальних заходів.

Ключові слова: слабкість пологової діяльності, фактори ризику, акушерсько-гінекологічний анамнез, супутня патологія

Актуальною проблемою сучасного акушерства є зменшення несприятливих подій під час пологів. Особливої уваги заслуговують аномалії пологової діяльності які виникають у зв'язку з порушеннями механізмів ініціації, прогресування та реалізації скорочень міометрію на будь-якому рівні. Патологія скоротливої діяльності матки може виникати у будь-якому періоді пологів та призводити до утруднення просування плода родовими шляхами, уповільненням розкриття шийки матки, порушення виділення плаценти, а в її структурі провідне місце займає слабкість пологової діяльності (СПД) [1; 3; 6; 7]. СПД (в англійській літературі частіше визначається як dystocia – дисточія) – це такий стан, при якому

інтенсивність, тривалість і частота перейм недостатні, тому укорочення шийки матки, розкриття цервікального каналу та просування плода, при його відповідності розмірам тазу, відбуваються у сповільненому темпі [5].

До факторів, що сприяють розвитку аномалій пологової діяльності, відносять патологію репродуктивної системи (перенесені аборти, операції на матці, запальні процеси жіночих органів та ін.), акушерські чинники (передчасний розрив навколоплідних оболонок, диспропорція тазу матері та голівки плода, перерозтягнення матки при багатоводді, аномальні положення плода та ін.), соматичні захворювання, аномалії плода та ятрогенні чинники (необґрунтоване використання уте-