

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.99
УДК 618.15-002:616-093-/098**ПОКАЗНИКИ ПАРАМЕТРІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ
ВАГІНОЗІ, АСОЦІЙОВАНІ З ВІКОМ ЖІНКИ**

О.О. Приймак, Н.І. Генік

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології
ім. І.Д.Ланового, м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-0425-3182 e-mail: o.o.pruimak@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0001-5755-7537, e-mail: n.i.henyk@gmail.com*

Резюме. За даними наукових повідомлень, частота бактеріального вагінозу (БВ) є досить варіабельною та коливається від 30 % до 80 %, і у 24-50 % перебігає безсимптомно.

Мета дослідження. Встановити характер імунологічних порушень місцевого протиінфекційного захисту, що лежать в основі розвитку та прогресування бактеріального вагінозу в жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено дослідження пацієнток репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом двох вікових категорій: 30 пацієнток віком до 35 років (перша група), 30 пацієнток віком старше 35 років (друга група). Контрольну групу склали 30 здорових пацієнток репродуктивного віку з нормобіоценозом слизової піхви. Використано методики вимірювання рН піхвового вмісту, мікроскопії за Грамом, діагностики за критеріями Amsel, метод ПЛР у режимі реального часу «Фемофлор»; метод ПЛР інфектів TORCH- групи, статистичні методи.

Результати. Виражений дисбіоз в обстежених жінок був діагностований у 1,6 раза частіше в пацієнток старшої вікової категорії проти даних жінок першої групи. Встановлено зниження рівня лактоферину в зразках жінок другої групи – у 3,8 раза. Показники місцевого імунного захисту характеризувалися зростанням концентрації IgM у 3,4 раза, у третини спостережень (36,7 %) депресією синтезу sIg A у 2,7 раза та зниженням рівня IL-1β в 1,7 раза, підвищенням рівня TNF-α у 3,8 раза, низькими показниками IFN-γ у 1,9 раза (p<0,05).

Висновки. У пацієнток з бактеріальним вагінозом та віком старше 35 років характерною особливістю локального імунітету є виражений дисбіоз, обумовлений гормональним дисбалансом та гіпоестрогенемією, зниженням рівня лактоферину, депресією синтезу sIg A, інтерферонодефіцитом та дисбалансом синтезу прозапальних цитокінів.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, мікробіота, локальний імунітет, цитокіни, секреторний імунноглобулін класу А.

Вступ. За даними наукових повідомлень, частота бактеріального вагінозу (БВ) є досить варіабельною та коливається від 30 % до 80 %, і у 24-50 % перебігає безсимптомно. У загальній популяції жіночого населення БВ діагностують у 20 %, у 87 % – з патологічними виділеннями, у структурі пацієнток, що звернулися на первинний амбулаторний прийом – 41 % [1, 2].

Вивчення етіології вульвовагінальної інфекції дозволило встановити БВ як моноінфекцію – у 20 % жінок, вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – у 26 %, а поєднання – у 53 %, специфічні інфекційні захворювання та неспецифічний вагініт – у незначному відсотковому значенні – 0,78 % [3]. Не слід відкидати й велику кількість діагностичних помилок, які при маніфестації БВ зустрічаються в 60 % і більше, при ВВК – до 77 %, при мікст-інфікуванні – до 87 % [2, 3]. Усе вище викладене обумовлює пошук нових підходів до діагностики та оцінки мікрофлори урогенітального тракту.

Особливе значення має місцевий імунітет та його порушення, так як змінений секрет слизової піхви, обумовлений дисбіозом урогенітальної інфекції, спостерігають, за даними різних авторів, у 20-80 % пацієнток [4, 5]. Стан епітеліального бар'єру регулюється цитокінами, що утворюють цитокінову сітку в статевих шляхах жінки, і модуляція цитокінової осі

залежить від різноманітних інфекцій, генетичного поліморфізму цитокінових генів, стресу, харчування, екологічних факторів, які роблять свій внесок у кількісні відмінності у величині та профілі цитокінової відповіді [6, 7, 8].

Аналіз доступних літературних джерел вказує на значиму роль умовно патогенної бактеріальної, специфічної мікробної та вірусної флори в етіології та патогенезі клінічної симптоматики запальних процесів органів урогенітального тракту [4, 5, 9].

Враховуючи, що дисбіотичні порушення та запальні захворювання нижніх шляхів репродуктивної системи жінки зустрічаються досить часто, залишається достатньо вагомим актуальність підвищення ефективності лікування інфекцій шляхом оцінки рівня локальних маркерів імунного захисту та удосконалення патогенетичного обґрунтованої системи антимікробної та імуномодулюючої терапії.

Мета дослідження: встановити характер імунологічних порушень параметрів місцевого протиінфекційного захисту, що лежать в основі розвитку та прогресування бактеріального вагінозу в жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Для оцінки стану локального імунного захисту нами було проведено дослідження пацієнток репродуктивного віку з

верифікованим бактеріальним вагінозом двох вікових категорій: 30 пацієнок віком до 35 років (перша група), 30 пацієнок віком старше 35 років (друга група). У контрольну групу увійшли 30 пацієнок репродуктивного віку з нормобіоценозом слизової піхви (з них: 10 жінок віком до 35 років та 20 осіб старше 35 років) без гострої гінекологічної патології, безплідності, ендометріозу та фонових процесів шийки матки. Враховуючи відсутність статистично значимих відмінностей у пацієнок контрольної групи з врахуванням вікового фактору, у роботі подано середні значення оцінюваних параметрів для жінок групи контролю в цілому. Проведено комплексне вивчення стану нижніх відділів генітального тракту шляхом вимірювання рН піхвового вмісту, мікроскопії нативних та зафарбованих за Грамом мазків, діагностики БВ за критеріями Amsel, визначення стану біоценозу піхви методом ПЛР у режимі реального часу «Фемофлор»; метод ПЛР інфектів TORCH- групи. Вивчення вмісту імуноглобулінів класів А, М та G у піхвових виділеннях проводили за допомогою комерційних наборів фірми «Аввотт», за допомогою імуноферментного аналізу. Рівні ряду цитокінів (IL-1 β , IL-4, TNF- α та IFN- γ) у секреті цервікального слизу визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon IL-1 β » (ООО «Протеиновый контур»), «Accucyte Human IL-8» (Cytimmune Sciences Inc., США), «Biotrak IL-10 human ELISA system» (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія). Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням пакетів прикладних програм StatSoft Statistica v6.0 та Microsoft Excel 97.

Результати дослідження та їх обговорення.

У середньому показники рН піхви складала $3,8 \pm 0,08$ у жінок контрольної групи при $3,14 \pm 0,06$ у жінок першої групи і $4,9 \pm 0,18$ у жінок другої групи, що дотично

може бути пов'язане з більш тривалою історією патології, частими обстеженнями та топічними інструментальними втручаннями. Оскільки нормальний рівень рН (3,8-4,5) обумовлюється продуктами життєдіяльності перекис-продукуючих лактобактерій, то зсув рН до нижньої межі в лужну сторону у пацієнок контрольної групи можна розглядати як передумову виникнення дисбіотичних процесів піхви в жінок. При проведенні ПЛР було встановлено, що в жінок другої групи кількісно переважали *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp, *Atopobium vaginale*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp у діагностичному титрі.

Обстеження жінок репродуктивного віку другої групи методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, показало значну частоту безсимптомного виділення вірусу простого герпесу II типу зі слизової цервікального каналу 7 (23,3 %), наявність хламідійного – 4 (13,3 %) та трихомонадного інфікування – 2 (6,7 %), з приводу чого проводилось відповідне етіотропне лікування з контролем виживаності.

У першій групі клінічно скарги у вигляді підвищеної секреції та дискомфорту надавали 11 пацієнок (36,7 %), у другій групі частка клінічно вираженої симптоматики була більшою у 1,7 раза і становила 19 спостережень (63,3 %) ($p < 0,05$).

Аналіз стану мікробіоти піхви в жінок досліджуваних груп засвідчив важливість проведення даного обстеження, оскільки відсутність скарг пацієнок на патологічні виділення може бути редукована недостатньою увагою пацієнок.

Оцінка рівня дисбіотичних порушень у пацієнок досліджуваних груп продемонструвала помірний дисбаланс мікробіоти у першій групі діагностований у 2,3 раза частіше – у 16 (53,3 %) пацієнок, у другій групі – у 7 (23,3 %), у той час як у контрольній групі аналогічний лабораторний показник був встановлений у 2 (6,7 %) жінок (рис. 1).

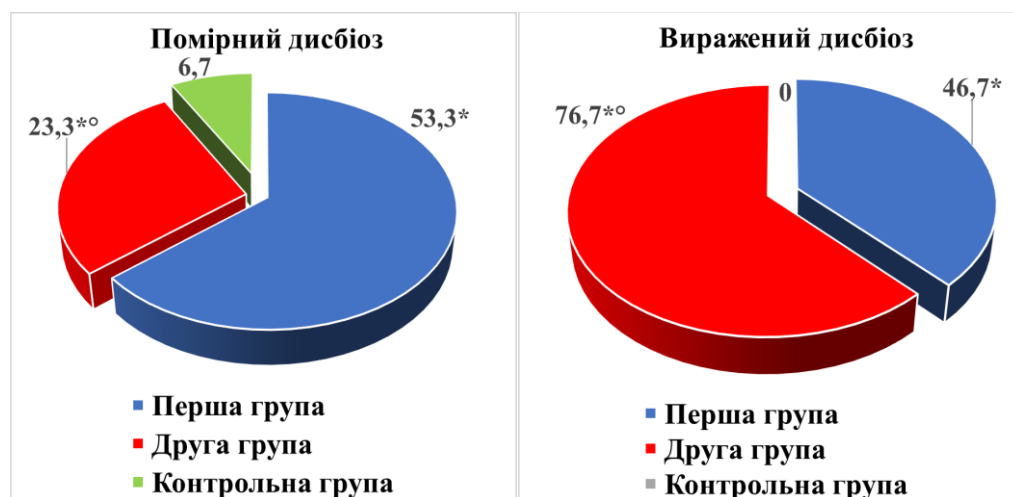


Рис. 1. Рівень дисбіотичних порушень мікробіоцинозу слизової піхви у пацієнок досліджуваних груп, $n=90$, %

Примітки: 1. * - різниця достовірна проти даних контролю, $p < 0,05$;

2. ° - різниця достовірна відносно даних першої групи, $p < 0,05$.

Виражений дисбіоз в обстежених жінок був діагностований у 1,6 раза частіше в пацієнок старшої вікової категорії проти даних жінок першої групи при

значимих статистичних відмінностях у контролі ($p < 0,05$).

Вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностувався в жінок контрольної групи (у 93,3 %, $p < 0,05$), тоді як порушення нормобіоценозу – виражений дисбіоз, достовірно (у 1,6 раза, $p < 0,05$) переважав у пацієток старшої вікової категорії, де ініціюючими кофакторами дисбіотичних порушень домінували гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми.

Наступним етапом даного дослідження була оцінка рівня одного з провідних маркерів імунного локального захисту – лактоферину та лізоциму (рис. 2), що дозволило встановити зниження рівня даних параметрів, найбільш статистично вагомо в зразках пацієток другої групи.

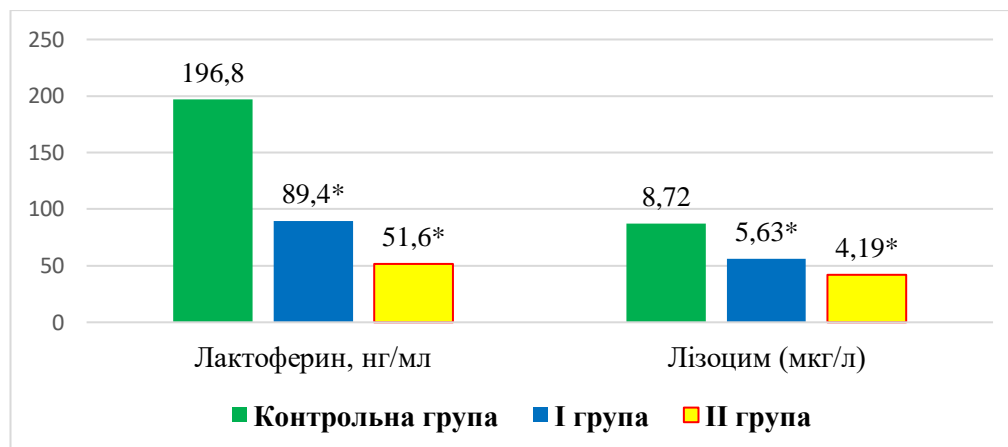


Рис. 2. Рівень концентрації лактоферину та лізоциму в секреті цервікального каналу в жінок досліджуваних груп, $n=90$.

Примітки: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p < 0,05$.

Вміст лактоферину в здорових жінок становив $196,8 \pm 21,6$ нг/мл, у пацієток основних груп встановлено зниження рівня концентрації даного маркеру, найбільш статистично значиме проти даних контролю в зразках жінок другої групи – у 3,8 раза ($p < 0,05$).

Як демонструють літературні джерела, низька концентрація вказаного біомаркеру, що володіє значною противірусною та протимікробною активністю, супроводжується ініціацією неспроможності належного протиінфекційного захисту, хронізації запального процесу та схильності до рецидивів [10].

Рівень концентрації лізоциму також демонстрував стійку тенденцію до зниження в обох досліджуваних групах, хоча й дещо відмінну проти даних контролю власне в старшій віковій категорії.

Таким чином, оцінка рівня вказаних параметрів дозволила припустити, що виникнення і розвиток імунологічних зрушень можуть бути пов'язані не тільки з первинними порушеннями в загальній імунореактивності організму, але й з активацією процесів, обумовлених гормональним дисбалансом та гіпострогенемією в пацієток старшої вікової категорії, а також порушенням у місцевому імунному гомеостазі.

Проведені дослідження показали, що в жінок з гормональною віковою дисфункцією адаптивні зміни перебігають в умовах їх «імунної невидимості», де при прогресуванні запального процесу та реалізації хронічного запального механізму у випадку БВ створюються передумови для ослаблення загальної реактивності організму, що може проявлятися зменшенням абсолютної кількості лейкоцитів, відносної кількості моноцитів і лімфоцитів. Як демонструють літературні джерела, у даній категорії жінок може формуватися вторинний імунодефіцитний стан, не виключено, з активацією аутоімунних процесів [1, 2, 11, 12]. Вище описані результати можуть бути використані в

якості прогностичних та додаткових діагностичних критеріїв ефективності пропонуваніх терапевтичних схем корекції при БВ.

За нашими результатами встановлена депресія синтезу рівня IgA у 4,1 раза та IgG у 1,6 раза та зростання концентрації IgM – у 3,4 раза, перш за все в пацієток другої групи, і, як наслідок, відхилення співвідношення IgG/IgA – у 2,8 раза ($p < 0,05$). Слід відмітити, що результати оцінки стану локального гуморального імунітету в жінок першої групи демонструють дещо вищі параметри вказаних імунних маркерів ($p < 0,05$), а отже, і більш адекватні бактерицидні властивості цервікального слизу.

Очевидним залишається факт, що імовірно більший рівень мікст-інфектантів та віковий гормональний дисбаланс у даній категорії пацієток у поєднанні здатні посилити депресію локальних захисних властивостей імунної системи та сприяти активації запального процесу, що проявлялося високим рівнем Ig M (до $36,14 \pm 0,06$), а також депресією синтезу таких вагомих маркерів, як sIg A (до $28,46 \pm 0,12$ мг/л).

Імуноглобулінам класу A належить особлива роль в імунологічному захисті, де вагоме місце займає секреторний імуноглобулін A (sIg A) як такий, що синтезується плазмоцидами інтерстиціальної тканини залоз і є першим противірусним бар'єром [11]. Слід підкреслити, що найбільш низькі показники sIg A (у 2,7 раза) виявлені в 11 жінок другої групи (36,7 %), де середні показники концентрації sIg A знаходилися в межах від ($10,96 \pm 1,12$) мг/л до ($19,89 \pm 0,34$) мг/л.

Після курсу терапії антибактеріальними середниками в секреті з цервікального каналу різко зменшувалася концентрація IgM, що демонструє стабілізацію активації або й відсутність запального процесу, також зростав вміст рівня sIgA з $28,46 \pm 0,12$ мг/л до $64,68 \pm 0,16$ мг/л по завершенню антибактеріальної

терапії. Такі зміни концентрації вказаних локальних гуморальних факторів можна розглядати як позитивний ефект терапії з відновленням здатності епітеліоцитів продукувати секреторний компонент, необхідний для синтезу sIgA.

Проте антибактеріальна терапія не до кінця сприяла нормалізації інших параметрів локального імунного захисту, зокрема цитокінового профілю, зберігаючи відхилення даних компонентів, що вимагало

корекції лікувальної програми доповненням імуномодулюючих середників. Нашими дослідженнями встановлено значні відхилення рівня локальної продукції основних цитокінів прозапального та протизапального ряду.

Оцінка рівня концентрації окремих маркерів прозапального та протизапального цитокінового ряду (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ та IL-4) продемонструвала підвищення прозапальної активності (рис. 3).

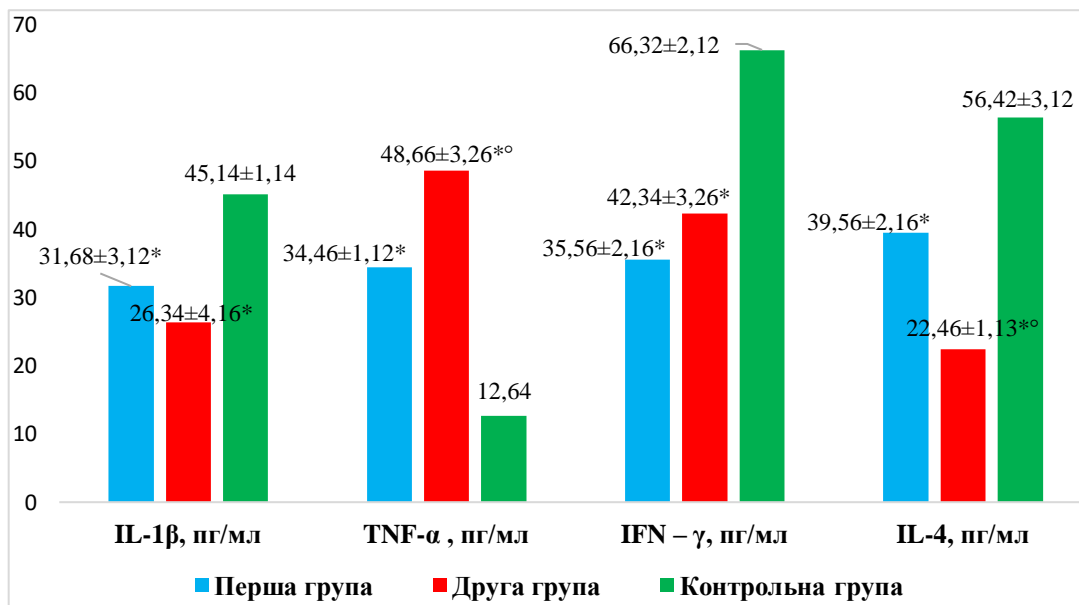


Рис. 3. Рівень концентрації окремих маркерів прозапального та протизапального цитокінового ряду у пацієнок досліджуваних груп, n=90.

Примітки:

- * - різниця достовірна проти даних контролю, $p < 0,05$;
- ^o - різниця достовірна відносно даних першої групи, $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів дозволив констатувати більш виражені зміни на тлі вікового метаболічного дисбалансу параметрів локального імунного захисту в пацієнок з БВ із активацією механізмів прозапального (Th-1) типу імунної відповіді в більшості зразків, проте в третині спостережень відмітили зниження рівня IL-1 β (у 1,7 раза проти даних контролю, $p < 0,05$) і, як наслідок, неспроможність захисних властивостей слизового бар'єру та підвищення рівня локальної продукції TNF- α як позитивного регулятора запальної реакції (у 3,8 раза проти даних контролю ($p < 0,05$)), що сприяє розвитку підгострого та хронічного перебігу запального процесу. У літературі існують дані щодо дисбалансу в продукції прозапальних та протизапальних цитокінів, де автори констатують недостатню продукцію й відносно зниження вмісту IL-1 β у клітинному матеріалі, що може бути свідченням недостатності клітинних механізмів та призводить до затяжного перебігу захворювання та сповільненої регенерації тканин і її епітелізації [5, 11, 13].

Низькі показники рівня IFN- γ (у 1,9 раза проти даних контрольної групи, $p < 0,05$), а також зниження рівня протизапального цитокіну IL-4 (у 2,5 раза проти даних контролю, $p < 0,05$) як маркера імунопатологічного процесу демонструють депресію процесів

інтерферогенезу, знижені можливості для елімінації збудників та дисбаланс цитокінового синтезу. Такий стан системи інтерферонів називають інтерферодефіцитним [5, 11].

Отримані нами результати демонструють виражені порушення локальних імунних реакцій у пацієнок з бактеріальним вагінозом старше 35 років та недостатню активацію місцевих захисних факторів імунної системи, обумовлені дисбалансом продукції цитокінів, що сприяє тривалій хронізації інфекційного ураження та високій імовірності рецидивів. Очевидно, що в патогенезі первинним є зміщення балансу цитокінів у бік прозапальних факторів, а низька активність продукції IL-1 β у випадку хронізації процесу приводить до неповноцінної регенерації та рецидивів [5, 6, 7, 8].

Дискусія. З позицій сучасної науки, дисбіотичні порушення різних біотопів організму розглядають як наслідки системного, низько-градієнтного (low-grade) хронічного запального процесу, за якого відбувається дисрегуляція імунної системи, зокрема порушення цитокінової мережі [5, 8].

На сьогодні існують численні літературні повідомлення про розвинену систему місцевого імунітету в слизовій оболонці нижніх шляхів репродуктивного тракту жінки, яка забезпечує процес

самоочищення та профілактує хронізацію запального процесу, блокує дію неспецифічної бактеріальної флори як ініціюючого кофактору в етіології бактеріального вагінозу та неспецифічного вагініту, таким чином попереджуючи альтерацію, зміну концентрації глікогену та герметизації покривного епітелію, а також розвитку вторинного місцевого імунodefіциту клітинних та гуморальних імунних реакцій [5, 11, 12]. Власне гомеостаз екосистеми піхви створює передумови для підтримки колонізаційної резистентності слизових завдяки здатності інфективних утримуватися на поверхні клітин епітелію, їх конкуренції за місце та поживні речовини, активності фізіологічної десквамації та цитолізу поверхневих клітин епітелію піхви, фагоцитозу та здатності макрофагів до нього тощо [13].

Імунологічний захист організму жінки при інфекціях статевих шляхів включає клітинні та гуморальні механізми формування імунологічної резистентності, коли основна функція імунної системи полягає в підтримці антигенного гомеостазу організму шляхом розпізнавання, інактивації та руйнації всіх генетично чужорідних структур, а також забезпечення імунологічного нагляду [5, 11].

Клінічна оцінка запалення з позицій імунної відповіді є складною, проте власне вона не допускає стандартного підходу до лікування дисбіотичних змін, допомагаючи своєчасно діагностувати фазу імунного запалення, диктуючи необхідність корекції або відміни антибактеріальних середників, так як у фазі імунного запалення подальше використання антибіотиків буде посилювати складність перебігу запального процесу. Тому на даному етапі необхідною є корекція імунітету, тобто гіперактивної імунної відповіді з використанням імуномодуляторів, антигістамінних середників та препаратів, що стимулюють тканинний метаболізм та процеси репарації [5, 11, 12].

Як демонструють літературні джерела, стан місцевого гуморального імунітету суттєво відрізняється від норми при етіологічно близьких до БВ неспецифічних запальних захворюваннях шийки матки та слизової піхви, де при порівняльному аналізі вмісту імуноглобулінів класу G, A і M відмітили зростання концентрації у цервікальному секреті IgG та IgA, а також появи IgM при одночасній депресії синтезу секреторного sIgA, на відміну від даних у здорових пацієнтів, що вказує на порушення механізмів синтезу епітеліальними клітинами секреторного компонента [11, 14].

Хронічні інфекційно-вірусні захворювання та БВ частіше всього обумовлені депресією місцевого імунітету та пригніченням активності локальних імунних факторів захисту, перш за все зниженням продукції секреторного імуноглобуліну A (sIgA), основною функціональною властивістю якого є захист слизових від мікробної агресії. Функціональність sIgA забезпечується високою стійкістю до протеаз, що створює передумови його впливу в секретах слизових оболонок, відсутністю зв'язувати компоненти комплексу антиген-антитіл на слизові, здатністю попереджувати адгезію мікроорганізмів та їх токсинів до епітелію слизових, таким чином утруднюючи їх проникнення у внутрішнє середовище організму [11]. Антиадгезивні властивості sIgA реалізують його антибактеріальний та

антивірусний вплив, а депресія синтезу даного імуноглобуліну в піхві викликає підвищення сприйнятливості організму до бактеріальних та вірусних інфекцій.

На сьогодні можна вважати, що місцевий імунітет вносить найбільш суттєвий внесок у збереження нормального стану мікроекосистеми піхви [13, 15]. У формуванні імунного захисту беруть участь також і такі гуморальні фактори як лактоферин та лізоцим, які підвищують фізіологічні функції імуноглобулінів.

Варто вказати, що наявні на сьогодні дані носять несистематизований, неповний та суперечливий характер, перш за все тому, що бактеріальні та вірусні збудники по-різному можуть впливати на стан імунологічної резистентності організму. Так, як більшість умовно-патогенних збудників сприяють підвищенню напруженості протиінфекційного загального та місцевого імунітету, ми можемо спостерігати певну мозаїчність картини порушення імуногенезу за рахунок блокування функціональної активності окремих видів імунокомпетентних клітин у динаміці етапних підходів до лікування, що знижує ефективність терапевтичних програм та зберігає незавершеність корекції [13, 14, 15].

В окремих роботах автори вказують на асоціацію з віком стану мікробіоти піхви та її відновлення. Автори підкреслюють, що бактеріальні інфекції нижніх відділів статевого тракту незалежно від віку супроводжуються помірним та вираженим зниженням колонізації вагінального біотопу лактобацилярною мікрофлорою. Встановлено, що одночасне використання з пробіотичними штамами *Lactobacillus* spp. ультранизьких доз естріолу суттєво покращує терміни мікробіологічного відновлення вагінального біотопу, сприяючи швидкому регресу симптомів та тривалій клініко-лабораторній ремісії з мінімальною імовірністю побічних ефектів. У репродуктивний період життя при задовільній естрогенній насиченості організму достатнім вважають 6-денний курс пробіотик-естрадіолмістких середників, тоді як період пременопаузи та менопаузи вимагає більш тривалого локального відновлення естрогенного дефіциту [3, 13, 14].

Зіставлення одержаних результатів з даними літератури про стан імунної системи підтвердило патогенетичну роль вказаних імунологічних порушень у розвитку тривалого та рецидивуючого перебігу та додатково обґрунтувало необхідність імунореабілітації при даній патології. Отже, саме система локального місцевого імунітету є "першою лінією" у захисті мікробіому організму, де порушення функціонування локальних протимікробних бар'єрів сприяє хронізації інфекційного процесу із наступними частими рецидивами.

Висновки. Типовими змінами локального імунітету в пацієнток з бактеріальним вагінозом були дефіцит sIg A та рівня інтерферону.

У пацієнток з бактеріальним вагінозом та віком старше 35 років характерною особливістю локального імунітету є виражений дисбіоз, обумовлений гормональним дисбалансом та гіпоестрогенемією.

Оцінка рівня основних параметрів імунологічного захисту на локальному рівні продемонструвала в даній категорії пацієнток зростання концентрації IgM

у 3,4 раза, у третини спостережень (36,7 %) глибоку депресію синтезу sIg A (у 2,7 раза) та зниження рівня IL-1 β (у 1,7 раза), підвищення рівня локальної продукції TNF- α у 3,8 раза, а також низькі показники рівня IFN γ (у 1,9 раза проти даних контрольної групи, $p < 0,05$), що демонструє знижені можливості для елімінації збудників та дисбаланс цитокинового синтезу. Поряд з тим, порушення параметрів місцевого імунного гомеостазу характеризуються зниженням рівня лактоферину як основного предиктора неспроможності належного протиінфекційного захисту, хронізації запального процесу та схильності до рецидивів.

Клінічна оцінка запалення з позицій імунної відповіді попереджує трафаретний однобічний підхід до корекції порушень мікроекосистеми піхви, допомагає покращити діагностику фази імунного запалення, оптимізувати застосування антибактеріальних середників.

Перспективним є подальші дослідження рівня параметрів локального імунного захисту з врахуванням коморбідності гінекологічної патології та порушенням мікроекосистеми слизової піхви.

References:

1. Ananyeva MM. Etiolohichni ta patohenetychni aspekty nespetsyficnogo bakteriinoho vahinozu. Zaporizkyi medychnyi zhurnal. 2018; 20,3(108):34-39.
2. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Feb; 245:143-148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
3. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov; 29(13):1258-1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
4. 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):146-151. doi: 10.26693/jmbs06.02.
5. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. Front Immunol. 2019 Oct 17; 10:2387. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387.
6. Hruzevskyi OA. Stan systemy tsytokiniv pry bakteriálnomu dysbiozi ta bakteriálnomu vahinozi. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020; 3(36):50-56.
7. Pandei SA. Diahnostychnе znachennia otsinky tsytokinovoho statusu pry porushenniakh mikrobiotsenozu statevykh shliakhiv. Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2019; 35:111-115.
8. Masson L, Barnabas S, Deese J, Lennard K, Dabee S, Gamielien H, Jaumdally SZ, Williamson AL, Little F, Van Damme L, Ahmed K, Crucitti T, Abdellati S, Bekker LG, Gray G, Dietrich J, Jaspán H, Passmore JS. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. Sex Transm Infect. 2019 Feb; 95(1):5-12. doi: 10.1136/sextrans-2017-053506.
9. 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):1399-1405. doi: 10.1093/infdis/jiz342.
10. Klymnyuk SI, Mykhailyshyn GI, Malanchuk LM. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different age categories and ways of their microbiological correction. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2019; 3:21-3. doi: https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258.
11. Shcherbakova YuV. Vmist sekretornoho imunohlobulinu klasu A yak kryterii otsinky stanu mistsevoho imunitetu u khvorykh riznykh hrup naseleння z infektsiiamy, shcho peredaiutsia statevym shliakhom. Dermatohiia ta venerohiia. 2015; 3(69):50-58.
12. Zhuk SI, Shluakhtina AA. Managing biotopes of women – new approaches. Health of woman. 2018; 5(132):34036. doi:10.15574/HW.2018.132.34
13. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. J Low Genit Tract Dis. 2020 Jul; 24(3):284-289. doi: 10.1097/LGT.0000000000000518.
14. Romanenko TH, Sulimenko OM. Modern principles of treatment of vaginal dysbiosis in women of reproductive age. Reproductive Endocrinology. 2019; 5(49):2-6.
15. Schwebke JR, Marrazzo J, Beelen AP, Sobel JD. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Metronidazole Vaginal Gel 1.3% in the Treatment of Bacterial Vaginosis. Sex Transm Dis. 2015 Jul; 42(7):376-81. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000300.

UDC 618.15-002:616-093-/098

INDICATORS OF PARAMETERS OF CYTOKINE STATUS IN BACTERIAL VAGINOSIS ASSOCIATED WITH FEMALE AGE

O.O. Pryimak, N.I. Henyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology named after
I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-0425-3182
e-mail: o.o.pruimak@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0001-5755-7537,
e-mail: n.i.henyk@gmail.com*

Abstract. According to scientific reports, the frequency of bacterial vaginosis (BV) is quite variable and ranges from 30% to 80%, and in 24-50% of cases, it is asymptomatic. In the general population, BV is diagnosed

in 20% of women, in 87% - with pathological secretions, in the structure of patients who turned to the primary outpatient appointment - 41%

The purpose of the study: to establish the nature of immunological violations of the parameters of local anti-infective protection, which underlie the development and progression of bacterial vaginosis in women of reproductive age.

Research materials and methods: to assess the state of local immune protection, a study of women of reproductive age with bacterial vaginosis was conducted. 30 patients under the age of 35 belonged to group I; group 2 consisted of 30 women over the age of 35. The control group included 30 patients of reproductive age with normobiocenosis of the vaginal mucosa (including: 10 women under 35 years of age and 20 women over 35 years of age) without acute gynecological pathology, infertility, endometriosis and background processes of the cervix. Methods of measuring the vagina pH, Gram microscopy, Amsel's diagnostic criteria, dysbiosis according to the Real-Time PCR "Femoflor" were used; PCR test for antigens of TORCH infections and statistical methods were also applied.

Research results and their discussion. In patients of the older age category, women presented clinical complaints in the form of increased secretion and discomfort 1.7 times more often, which accounted for 63.3% of observations. Severe dysbiosis was diagnosed 1.6 times more often in patients of the older age category compared to the data of women of group I with significant statistical differences in the control. A decrease in the level of lactoferrin was revealed in the samples of women of group 2 (by 3.8 times). Indicators of local immune protection were

characterized by an increase in the concentration of IgM by 3.4 times, depression of sIg A synthesis (by 2.7 times) in a third of observations (36.7%), a decrease in the level of IL-1 β (by 1.7 times), an increase in levels of TNF- α (by 3.8 times), low levels of IFN- γ – by 1.9 times ($p < 0.05$), which demonstrates reduced opportunities to eliminate pathogens and an imbalance of cytokine synthesis. Low indicators of the level of IFN- γ , as well as a decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-4 (by 2.5 times compared to control data, $p < 0.05$), as a marker of the immunopathological process, demonstrate the depression of interferonogenesis processes, reduced opportunities for the elimination of pathogens and imbalance cytokine synthesis.

Conclusions. In patients with bacterial vaginosis and in those who are older than 35 years, a characteristic feature of local immunity is a pronounced dysbiosis caused by hormonal imbalance and hypoestrogenemia, a decrease in the level of lactoferrin, depression of sIg A synthesis, interferon deficiency and imbalance of pro-inflammatory cytokine synthesis. Clinical assessment of inflammation from the standpoint of the immune response prevents a one-sided stencil approach to the correction of violations of the vaginal micro ecosystem, helps to improve the diagnosis of the phase of immune inflammation, and optimize the use of antibacterial agents.

Further studies of the level of parameters of local immune protection, taking into account the comorbidity of gynecological pathology and the violation of the micro ecosystem of the vaginal mucosa, are promising.

Keywords: bacterial vaginosis, microbiota, local immunity, cytokines, secretory immunoglobulin A.

Стаття надійшла в редакцію 31.08.2022 р.
Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.