

УДК 616-053.7/84:616-039.71:613.816-084

**Характер мікробіоценозу органів репродуктивної системи у жінок  
фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками та сучасні  
можливості корекції його порушень**

**Подольський Вл.В., Подольський В.В., Пономарьова І.Г., Руденко С.А.,  
Шпортенко І.А., Бугро В.В., Знак В.М.**

Мікробіом людини, який починає формування під час внутрішньоутробного розвитку, продовжуючись після народження та триває все життя [4]. При наявності всіх необхідних факторів нормального встановлення мікрофлори, що розвивається в організмі людини переважно більшість мікроорганізмів складають лактобактерії [4,6]. Штами лактобактерій, які розвиваються в організмі людини відрізняються в залежності від місця свого знаходження, пристосовуючись до роботи різних органів та систем організму, а також до характеру умовно-патогенної мікрофлори, що конкурує з лактобактеріями за середовище існування. Лактобактерії приймають участь у метаболічних, імунних процесах в організмі людини, формуванні кісткової тканини та процесах ангиогенезу [7]. Баланс кількості колонієутворюючих мікроорганізмів в межах одного органу людини залежить від декількох факторів. Найбільший вплив на зміну домінуючих форм мікроорганізмів впливає рН, адже він є різним для лактобактерій, умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Рівень рН коливається під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів. До зовнішніх факторів впливу можна віднести екологічні характеристики регіону проживання [4,6,7]. Так, у промислових регіонах України індекс якості повітря є гіршим, ніж у сільськогосподарських регіонах, в яких основний вид діяльності людей складається з вирощування та продажу сільськогосподарської продукції та в регіонах, які є об'єктами для туризму. Одним з основних факторів, що призводять до зміни рН в організмі людини є погіршення якості повітря, яке відбувається через збільшення викидів вуглекислого газу в атмосферу промислових регіонів та наявність також смогу, який складається з іонів важких металів. При потраплянні у легені ці сполуки

проникають в кров і змінюють рН у кислий бік. У відповідь на це буферні системи крові сприяють швидкому відновленню балансу рН в організмі, однак не захищають від потрапляння іонів важких металів до екстрацелюлярного матриксу тканин організму, де можливий повторний процес утворення кислот та локальної зміни рН тканин [1]. Іншим фактором негативного впливу на рН в організмі людини є шкідливі звички. Вони значно підвищують ризик порушення мікробіоценозу. Зокрема доведено, що тютюнопаління, зловживання алкоголем та вживання наркотичних речовин, спричиняють збільшення кількості патогенних мікроорганізмів та зменшення кількості лактобактерій [5,10,11,12].

До змін мікробіоценоза можуть призводити потрапляння в організм патогенних мікроорганізмів та шкідливих речовин, в том числі, з їжею. Захисну роль, при цьому, виконує слизова оболонка шлунку, яка має ряд функцій до яких відноситься розщеплення та транспорт речовин в кров і захищає клітини інших шарів стінки шлунку від несприятливого впливу речовин, які потрапляють у шлунок. Шар глікокаліксу захищає епітеліальні клітини стінки шлунку не тільки від впливу соляної кислоти та інших агресивних хімічних сполук, але і від контамінації цих клітин патогенною мікрофлорою. Зміни кислотності шлункового вмісту впливають на проникливість слизової оболонки шлунку для патогенної мікрофлори, яка призводить до хронічного запалення стінки шлунку та поширення запального процесу на інші відділи шлунково-кишкового тракту, що може спричинити системне зниження імунітету [2,3]. Найбільш високу канцерогенну та мутагенну активність мають N-нітросполуки, які потрапляють в організм через зловживання шкідливими звичками, такі речовини призводять до атрофічного гастриту, який, в свою чергу, переходить у доброякісну метаплазію, після чого розвивається рак шлунку [2]. Декілька років поспіль в усьому світі проходить проєкт Мікробіом людини, метою якого є виявлення типів та характеристик всіх мікроорганізмів, що існують в тілі людини. В межах дослідження мікрофлори виділяють альфа та бета мінливість мікроорганізмів. Альфа мінливість характеризує зміни властивостей одного мікроорганізму, кількість та характеристику колоній, які він утворює. Бета мінливість дозволяє

порівняти різні зразки мікрофлори та охарактеризувати їх взаємний вплив. Від кількісного та якісного складу мікробіому шлунково-кишкового тракту напряму залежить його функція [4,6]. Так, деякі представники мікрофлори можуть бути корисними і сприяти регенерації клітин слизової оболонки шлунка та кишківника, що створює цитопротективний ефект. До таких представників мікрофлори, які мають корисні властивості, насамперед, відносяться лактобактерії. Участь мікрофлори в процесах розщеплення складних біоорганічних сполук впливає на характер метаболізму в організмі людини, що є особливо важливим у жінок фертильного віку із метаболічним синдромом та порушеннями гормонального гомеостазу. Переважання лактобактерій в шлунково-кишковому тракті створює умови для переважного розщеплення олігосахаридів, що, в свою чергу, розвантажує інсуліноутворюючу функцію підшлункової залози та сприяє зменшенню інсулінорезистентності тканин при метаболічному синдромі. Окрім лактобактерій важливу роль у процесі обміну речовин в організмі відіграє вітамін D [8]. Ця хімічна сполука після перетворення у активні форми в організмі людини активує рецептори, які відповідають за засвоєння кальцію та формування кісткової тканини. Однак є і непрямі ефекти від дії цього вітаміну. При потраплянні в шлунково-кишковий тракт вітаміну D його всмоктування відбувається за участі жовчних та жирних кислот, які запускають процес емульгації. Зловживання шкідливими звичками досить часто впливає не тільки на кислотність у просвіті шлунково-кишкового тракту але й на скоротливу функцію всіх його відділів, зловживання алкоголем та тютюном призводить до дискінезії жовчовивідних шляхів та порушення секреції жовчі, що в свою чергу порушує весь процес травлення та засвоєння їжі [9]. Найбільш вираженим впливом порушення обміну кальцію та вітаміну D в жіночому організмі є формування остеопорозу. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження лікування остеопорозу у 249 жінок за допомогою трьох штамів лактобактерій (*Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312, *L. plantarum* DSM 15313) показало відсутність втрати кісткової маси у жінок, які приймали препарат, що містить ці штами

лактобактерій, а у групі плацебо спостерігалось достовірне зниження кісткової маси. У жінок фертильного віку остеопороз може супроводжувати такі захворювання як Синдром Іценка Кушінга, ревматоїдний артрит, целиакія, хвороба Крона, а також виникати на фоні тривалого прийому кортикостероїдних препаратів та супроводжувати спадкові захворювання. Окремим фактором ранньої маніфестації остеопорозу є шкідливі звички та тривале порушення режиму харчування. [13] Зміна роботи шлунково-кишкового тракту призводить до порушення макрофагальної відповіді на порушення мікробіоценозу в усіх органах і системах, і там де колонієутворююча функція лактобактерій є слабшою утворюються сприятливі умови для росту патогенної мікрофлори. Більш вразливими, щодо зміни мікробіоценозу є урогенітальні органи у жінок фертильного віку, адже рН в цих органах змінюється більш часто і може залежати від характеру та регулярності менструального циклу та наявності захворювань органів репродуктивної системи жінки [10,11,12].

**Мета дослідження:** визначити характер мікробіоценозу органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками та розробити комплекс лікувальних заходів для таких жінок.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було обстежено 20 жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками.

Вивчення мікробіоцінозу статевих органів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори. Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, "шоколадний" агар, середовища Єндо, Плоскірева, Сабуро, тіогликолеве середовище, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до „Визначника бактерій Берджі”. Ідентифікацію лактобактерій проводили за морфо-тинкторіальними та культуральними

властивостями. Кількість мікробних клітин розраховувалось після підрахування колоній та перерахування даних в десятинні логарифми.

Контрольну групу склали 20 здорових жінок. Для оцінки стану мікробіоти товстої кишки вміст кишки обстежуваних мірно поміщали в стерильний фосфатний буфер (рН 6,0) для приготування розведень до концентрації 10-11 і по 0,1 мл розчину відповідного розведення засівали на поверхню щільних середовищ Ендо і Сабуро, жовточно-сольового і кров'яного агару, рідку середу Блаурокка і МРС. Ідентифікація виділених культур проводилася за тинкторіальними і біохімічними властивостями. Кількість бактерій в 1 г біологічного матеріалу вираховували за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) при висіві з максимального розведення з урахуванням обсягу посівного матеріалу.

Для корекції виявлених змін в стані мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня та нормалізації мікробіоти кишківника у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками в комплексній терапії окрім антибактеріальних засобів використовувався препарат Остеолак, до складу якого входять бактеріальні штами наступних пробіотичних бактерій: не менше  $10 \times 10^8$  КУО *Lactobacillus plantarum* HEAL9, *Lactobacillus plantarum* HEAL19, *Lactobacillus paracasei* 8700:2, вітамін D3 (холікальциферол) – 8,5 мкг (ug) 60МО (U) та допоміжні речовини. Препарат випускається у капсулах масою вмісту 300 мг. Це препарат є додатковим джерелом вітаміну D, що є надзвичайно актуальним в період пандемії COVID-19, та трьох штамів пробіотичних лактобактерій до раціону харчування у вигляді дієтичної добавки. Препарат призначався по 1 капсулі на добу протягом десятиденної комплексної терапії змін мікробіоценозу у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками.

**Результати досліджень.** У жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками мікробіоценоз органів репродуктивної системи характеризувався переважанням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори (табл. 1).

Таблиця 1 - Показники мікроекології статевих шляхів у жінок, які зловживають шкідливими звичками до лікування,

(lg КУО/мл)

Мікроорганізми	Група жінок	
	Жінки, які зловживають шкідливими звичками	Здорові жінки
	Кількісні показники висіву мікрофлори	
Стафілокок епідермальний	4,1±0,02	3,3±0,04
Стафілокок епідермальний з гемолізом	(4,2±0,03)*	2,9±0,05
Стафілокок золотистий	(4,4±0,03)*	2,2±0,06
Стрептокок гемолітичний	4,3±0,03	-
Стрептокок зеленацій	(3,9±0,07)*	2,1±0,04
Ентерокок	4,1±0,08	3,5±0,03
Коринебактерії	4,0±0,08	3,8±0,01
Кишкова паличка	3,6±0,05	3,3±0,06
Кишкова паличка з гемолізом	3,1±0,04	
Клебсієла	(4,2±0,04)*	2,1±0,05
Ентеробактер	(4,1±0,08)*	2,1±0,09
Гриби р. Кандіда	(3,9±0,12)*	2,3±0,06
Лактобацили	(2,8±0,09)*	6,4±0,29
Примітка: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні з показниками одержаними у здорових жінок ( $p < 0,05$ ).		

У мікробіомі кишківника жінок фертильного віку, які зловживали шкідливими звичками переважали бактерії відділу Firmicutes, це коккові мікроорганізми, які мають грам позитивне забарвлення, серед цих мікроорганізмів найбільш часто виявлялись Клострідії (рис. 1).

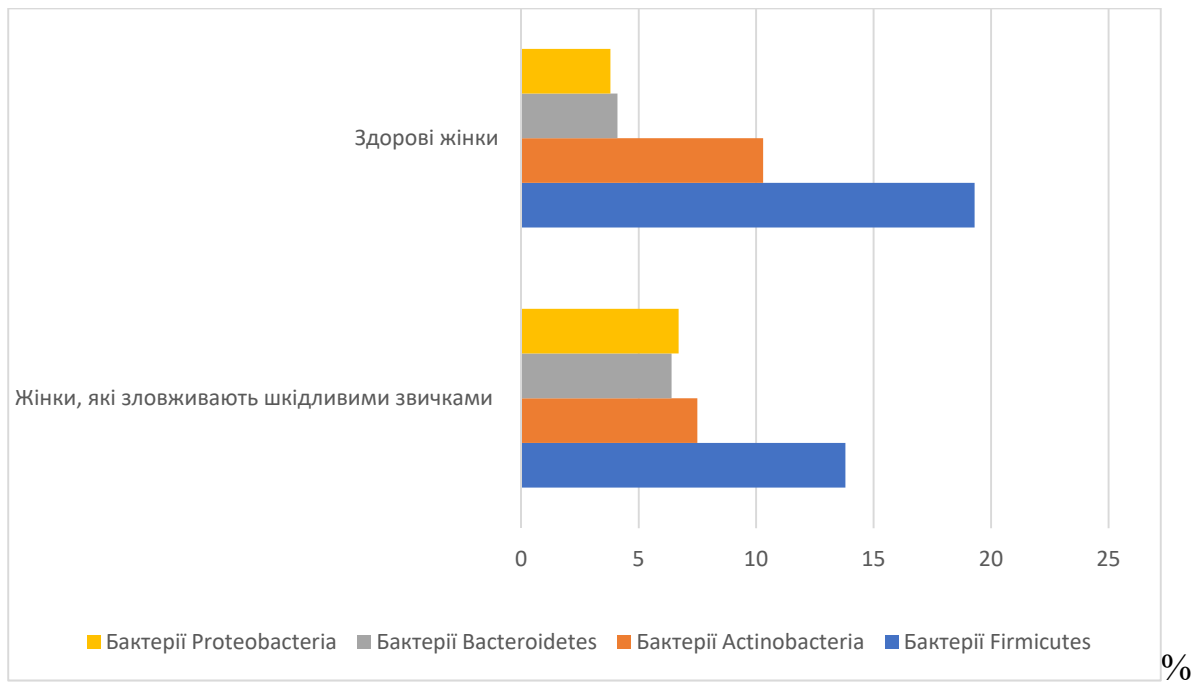


Рисунок 1 - Особливості кишкової мікрофлори у жінок, які зловживають шкідливими звичками у порівнянні із здоровими жінками до лікування, %

Також у цих жінок була підвищена кількість бактерій відділу Bacteroidetes, а саме бактероїдів, для яких характерна опортуністична патогенність, тобто при певних особливостях середовища ці мікроорганізми можуть бути причиною запального процесу. Також у жінок фертильного віку, які зловживали шкідливими звичками виявлено недостатню кількість бактерій відділу Actinobacteria, до який відносяться біфідобактерії. У таких жінок виявлялось зниження кількості лактобактерій у виділеннях з кишківника.

Достовірно збільшеною у цих жінок була кількість стафілококу епідермального з гемолізом  $4,2 \pm 0,03$  lg КУО/мл, також підвищеними були титри стафілококу золотистого  $4,4 \pm 0,03$  lg КУО/мл. Серед стрептококів достовірно підвищеною була кількість стрептококу зеленящого  $3,9 \pm 0,07$  lg КУО/мл. Серед ентеробактерій у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками достовірно збільшувались титри клебсієла  $4,2 \pm 0,04$  lg КУО/мл та ентеробактер  $4,1 \pm 0,08$  lg КУО/мл. Також у цих жінок відмічалось достовірне зниження кількості лактобактерій у порівнянні зі здоровими жінками.

Після проведеного лікування відмічалась відсутність достовірної різниці між станом мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками та у здорових жінок (табл. 2).

Таблиця 2 - Показники мікроекології статевих шляхів у жінок які зловживають шкідливими звичками після лікування,

(lg КУО/мл)

Мікроорганізми	Група жінок	
	Жінки, які зловживають шкідливими звичками	Здорові жінки
	Кількісний рівень висіву мікрофлори	
Стафілокок епідермальний	3,7±0,04	3,3±0,04
Стафілокок епідермальний з гемолізом	3,4±0,05	2,9±0,05
Стафілокок золотистий	3,5±0,07	2,2±0,06
Стрептокок гемолітичний	3,2±0,04	-
Стрептокок зеленащий	3,1±0,05	2,1±0,04
Ентерокок	3,5±0,07	3,5±0,03
Коринебактерії	3,4±0,09	3,8±0,01
Кишкова паличка	3,1±0,08	3,3±0,06
Кишкова паличка з гемолізом	1,9±0,02	
Клебсієла	2,9±0,09	2,1±0,05
Ентеробактер	3,6±0,04	2,1±0,09
Гриби р. Кандіда	3,1±0,08	2,3±0,06
Лактобацили	4,1±0,11	6,4±0,29
Примітка. * - різниця статистично вірогідна в порівнянні з показниками одержаними у здорових жінок (p<0,05)		

Після проведеного комплексу лікування характер мікробіому кишківника максимально наблизився до показників, виявлених у здорових жінок (рис. 2).



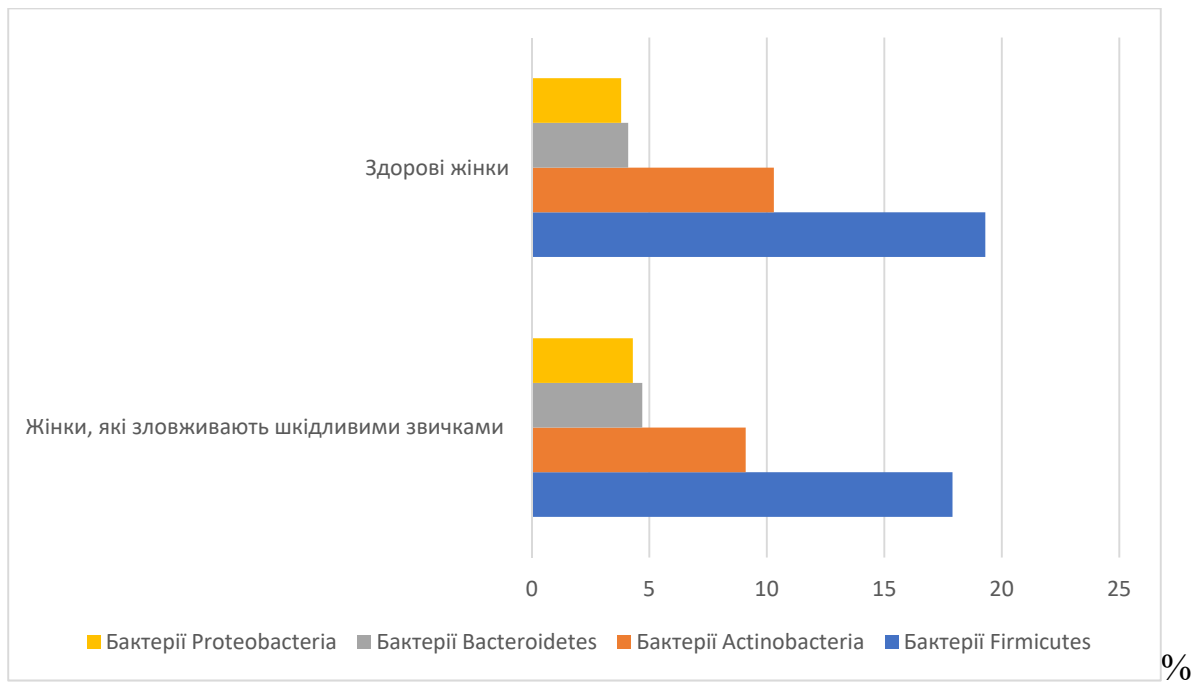


Рисунок 2 - Особливості кишкової мікрофлори у жінок, які зловживають шкідливими звичками у порівнянні із здоровими жінками після лікування, %.

### **Висновки.**

1. У жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками мікробіоценоз органів репродуктивної системи нижнього рівня характеризувався переважанням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори.

2. У мікробіомі кишківника жінок фертильного віку, які зловживали шкідливими звичками переважали бактерії відділу Firmicutes, це коккові мікроорганізми, які мають грам позитивне забарвлення, серед цих мікроорганізмів найбільш часто виявлялись Клострідії.

3. Результати проведених досліджень у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками вказують на зміни мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня та кишківника. Ці зміни супроводжуються зниженням кількості лактобактерій, саме тому в комплексну терапію доцільно включати препарат Остеолак до складу якого входять бактеріальні штами пробіотичних бактерій та вітамін D.

4. Використання в комплексній терапії цього препарату показало свою високу ефективність, що підтверджується результатами нормалізації мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня та кишківника.

5. У жінок, які зловживають шкідливими звичками порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту може бути фоновим станом щодо розвитку остеопорозу.

### Список використаних джерел:

1. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562. PMID: 32471251; PMCID: PMC7352291.
2. Ogino S, Nowak JA, Hamada T, Phipps AI, Peters U, Milner DA Jr, Giovannucci EL, Nishihara R, Giannakis M, Garrett WS, Song M. Integrative analysis of exogenous, endogenous, tumour and immune factors for precision medicine. *Gut*. 2018 Jun;67(6):1168-1180. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315537. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29437869; PMCID: PMC5943183.
3. Telesford K, Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *J Interferon Cytokine Res*. 2014 Aug;34(8):605-14. doi: 10.1089/jir.2013.0134. PMID: 25084177; PMCID: PMC4118718.
4. Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J Transl Med*. 2019 Jul 15;17(1):225. doi: 10.1186/s12967-019-1971-7. PMID: 31307469; PMCID: PMC6632217.
5. Capurso G, Lahner E. The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):579-588. doi: 10.1016/j.bpg.2017.10.006. Epub 2017 Oct 22. PMID: 29195678.
6. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients*. 2020 Jun 15;12(6):1776. doi: 10.3390/nu12061776. PMID: 32549225; PMCID: PMC7353459.
7. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, Clemente JC, Knight R, Heath AC, Leibel RL, Rosenbaum M, Gordon JI. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013 Jul 5;341(6141):1237439. doi: 10.1126/science.1237439. PMID: 23828941; PMCID: PMC3791589.

8. Waterhouse, M., Hope, B., Krause, L., Morrison, M., Protani, M. M., Zakrzewski, M., & Neale, R. E. (2018). Vitamin D and the gut microbiome: a systematic review of in vivo studies. *European Journal of Nutrition*. doi:10.1007/s00394-018-1842-7

9. Savin, Z., Kivity, S., Yonath, H., & Yehuda, S. (2018). Smoking and the intestinal microbiome. *Archives of Microbiology*, 200(5), 677–684. doi:10.1007/s00203-018-1506-2

10. Подольський В.В., Лисяна Т.О., Касаткіна Т.О. Мікробіоценоз урогенітальних органів та корекція його порушень у жінок фертильного віку з наркотичною залежністю // *Здоров'я жінки*. - № 3 (49). – 2010. – С. 166-174

11. Подольський В.В., Охріменко Л.А. Лікування запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку, що знаходяться під впливом алкогольної інтоксикації // *Біологічна терапія*. - № 4. – 2009. – С. 18-22

12. Подольський В.В., Гульчій М.М. Репродуктивне здоров'я у жінок фертильного віку, що знаходяться під впливом тютюнопаління // *Таврический медико-биологический вестник // Науково-практичний журнал* 2011 - том 14, № 3 ч.1 (55) – с. 183-187

13. Jansson, Per-Anders et al. Probiotic treatment using a mix of three *Lactobacillus* strains for lumbar spine bone loss in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial *The Lancet Rheumatology*, Volume 1, Issue 3, e154 - e162

**Характер мікробіоценозу органів репродуктивної системи у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками та сучасні можливості корекції його порушень**

**Подольський Вл.В., Подольський В.В., Пономарьова І.Г., Руденко С.А., Шпортенко І.А., Бугро В.В., Знак В.М.**

**Резюме.** Були проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня та кишківника у жінок фертильного віку, які зловживають шкідливими звичками. Результати проведених досліджень у цих жінок вказують на зміни мікробіоценозу, як в статевих органах нижнього рівня та і в кишківнику. Виявлені зміни супроводжуються зниженням кількості лактобактерій. В комплексну терапію включали препарат Остеолак до складу якого входять бактеріальні штами пробіотичних бактерій та вітамін D, що показало свою високу ефективність.

**Ключові слова:** жінки фертильного віку, зловживання шкідливими звичками, стан мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня та кишківника, лактобактерії, вітамін D, лікування.

**Характер микробиоценоза органов репродуктивной системы у женщин фертильного возраста, злоупотребляющих вредными привычками и современные возможности коррекции его нарушений**

**Подольский Вл.В., Подольский В.В., Пономарева И.Г., Руденко С.А., Шпортенко И.А., Бугро В.В., Знак В.М.**

**Резюме.** Были проведены исследования состояния микробиоценоза половых органов нижнего уровня и кишечника у женщин фертильного возраста, злоупотребляющих вредными привычками. Результаты проведенных исследований у этих женщин указывают на изменения микробиоценоза, как в половых органах нижнего уровня так и в кишечнике. Выявленные изменения сопровождаются снижением количества лактобактерий. В комплексную терапию

включали препарат Остеолак в состав которого входят бактериальные штаммы пробиотических бактерий и витамин D, лечение показало свою высокую эффективность.

**Ключевые слова:** женщины фертильного возраста, злоупотребление вредными привычками, состояние микробиоценоза половых органов нижнего уровня и кишечника, лактобактерии, витамин D, лечение.

**The characteristics of the microbiocenosis of reproductive system in women of childbearing age who abused with smoking, alcohol or substance use and modern opportunities to correct its disorders**

**Podolsky VI.V., Podolsky VV, Ponomareva IG, Rudenko SA, Shportenko IA,  
Bugro VV, Znak VM**

**Resume.** Studies of the microbiocenosis of the genital organs and intestines in women of childbearing age who abused with smoking, alcohol or substance use have been conducted. The results of studies in these women indicate changes in the microbiocenosis, both in the lower genitals and in the intestine. The detected changes are accompanied by a decrease in the number of lactobacilli. The complex therapy included the drug Osteolac, which includes bacterial strains of probiotic bacteria and vitamin D, which proved to be highly effective.

**Key words:** women of childbearing age, smoking, alcohol, substance use, the state of the microbiocenosis of the lower genitals and intestines, lactobacilli, vitamin D, treatment.