

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ВИВЧЕННЯ РОЛІ МІКРООРГАНІЗМІВ
РОДУ *ENTEROCOCCUS* В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОГО ТРАКТУ»**

Виконав: здобувачка вищої освіти
групи ЛДм21(1.5д)-
02 спеціальності: 224 Технології
медичної діагностики та лікування
освітньої програми Лабораторна
діагностика

Вікторія ШМАТКО

Керівник: завідувачка
кафедри мікробіології, вірусології та
імунології

д.мед.н, професор Наталія
ФІЛІМОНОВА

Рецензент:
завідувач кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації,
д.мед.н, професор Ігор КІРЄЄВ

Харків 2024

АНОТАЦІЯ

Вікторія Шматко. Вивчення ролі мікроорганізмів роду *Enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту- Рукопис.

Кваліфікаційна робота: 50 с., 13 рис., 2 табл., 32 джерел літератури
Об'єкт дослідження: запальні захворювання сечостатевого тракту,
неспецифічні вульвовагініти, стан мікробіоценозу піхви, терапевтичні підступи

Предмет дослідження: біологічний матеріал від хворих та контрольної групи порівняння

За результатами проведених досліджень встановлено видовий склад мікрофлори піхви жінок з аеробним вагінітом, визначено профілі антибіотикорезистентності клінічних штамів ентерококів до антибіотиків різних хімічних груп, запропоновано мікробіологічні підходи до лікування аеробних вагінітів, спричинених ентерококами.

Ключові слова: стан мікробіоценозу піхви, мікроорганізми роду *Enterococcus*, біологічний матеріал.

ABSTRACT

Shmatko Victoriia. Study of the role of microorganisms of the genus *Enterococcus* in the development of inflammatory diseases of the genitourinary tract- Manuscript.

Master's thesis: 50 pp., 13 Fig., 2 Tabl., 32 references.

Object of research: inflammatory diseases of the genitourinary tract, nonspecific vulvovaginitis, the state of microbiocenosis of the vagina, therapeutic approaches

Subject of research: biological material from patients and a control group of comparison

Based on the results of the research, the species composition of the vaginal microflora of women with aerobic vaginitis was determined, the antibiotic resistance profiles of clinical strains of enterococci to antibiotics of different chemical groups were determined, and microbiological approaches to the treatment of aerobic vaginitis caused by enterococci were proposed.

Key words: state of microbiocenosis of the vagina, microorganisms of the genus *Enterococcus*, biological material

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ НИЖНІХ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ЖІНОК ХВОРИХ НА АЕРОБНИЙ ВАГІНІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Колонізаційна резистентність біотопу нижніх статевих шляхів жінок в залежності від віку	10
1.2 Характеристика змін у структурі мікробіоценоза нижніх статевих шляхів жінок, пов'язаних зі збудниками опортуністичних інфекцій	14
1.3 Роль опортуністичних патогенів у розвитку аеробного вагініту	19
1.4 Лабораторні підходи до діагностики аеробного вагініту	23
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1 Медико – соціальна характеристика пацієнтів	28
2.2 Лабораторні методи дослідження	28
2.2.1 Правила забору клінічного матеріалу	29
2.2.2Бактеріоскопічні методи	29
2.2.3Бактеріологічні методи досліджень	30
2.3 Статистична обробка отриманих результатів	32
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	34
3.1 Склад мікробіоти нижніх статевих шляхів жінок з аеробним вагінітом	34
3.2 Вивчення фенотипових ознак клінічних штамів <i>Enterococcus</i> spp, ізольованих від жінок з аеробним вагінітом	38
3.3 Розробка терапевтичних підступів до лікування аеробного вагініту з урахуванням бактеріологічних показників пацієнток та антибіотикорезистентності збудника	42
ВИСНОВКИ	45
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ (WHO)	Всесвітня організація охорони здоров'я
МОЗ У	Міністерство охорони здоров'я України
АВ	Аеробний вагініт
БВ	Бактеріальний вагіноз
УПМ	умовно-патогенні мікроорганізми
CDC	Centers for Disease Control (Центри з контролю та профілактики захворювань)
IUSTI	International Union against sexually transmitted infections (Міжнародний союз по боротьбі з інфекціями, що передаються статевим шляхом)
ІПСШ	Інфекції, що передається статевим шляхом
МАНК	Методи ампліфікації нуклеїнових кислот
УГТ	Урогенітальний тракт
М/о	Мікроорганізми
КУО	Колонієутворювальна одиниця
qPCR	Кількісна полімеразна ланцюгова реакція
p-RНК	Рибосомна РНК
Toll-like, TLR	Толл-подібні рецептори
ІЛ	Інтерлейкіни
ВВК	Вульвовагінальний кандидоз
АВВ	Аномально вагінальні виділення
ЗЗОМТ	Запальні захворювання органів малого таза

ВСТУП

Основною причиною звернення жінок до гінеколога або венеролога є скарги на патологічні виділення з піхви. Симптоми в більшості випадків неспецифічні, і можуть бути спричинені низкою причин. При цьому більш ніж в 80 % випадків даний синдром обумовлений активацією умовно- патогенної мікрофлори і в 15 - 20 % - зараженням інфекціями, що передаються статевим шляхом. Згідно з рекомендаціями 2018 IUSTI/WHO, що присвячені менеджменту патологічних вагінальних виділень, визначені чотири найбільш поширені патологічні стани, які пов'язані з вагінальними виділеннями: бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, кандидозний вульвовагініт та інфікування *T. vaginalis*. Інші інфекції, що передається статевим шляхом (ІПСШ), такі як *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, патогенні (*M. genitalium*) та умовно-патогенні (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* та *parvum*) мікоплазми також можуть призвести до виділень з піхви [1].

Аеробний вагініт (AB) – це інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви, зумовлене дією виключно аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відрізняється від бактеріального вагінозу. На мікробіологічному рівні АВ не супроводжується ростом анаеробної мікрофлори, тоді як значною мірою спостерігається збільшення частоти виділення грампозитивних коків: *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококи групи В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. і грамнегативних мікроорганізмів роду *Enterobacteriaceae*, особливо *Escherichia coli*. На відміну від БВ, для аеробного вагініту характерна гіперемія слизової оболонки піхви, жовтого кольору виділення, свербіж та прояви диспареунії. При лабораторному обстеженні спостерігається помірний дефіцит лактобактерій, наявність лейкоцитів у піхвових виділеннях (10 і більше в полі зору). Концентрація молочної кислоти знижена, як при бактеріальному вагінозі, проте, на відміну від нього, не виробляється сукцинат. Крім цього, виявляється негативний амінотест. Встановлено, що аеробний вагініт може стати більш вагомим фактором ризику, ніж БВ, у відношенні акушерських

ускладнень, таких, як хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи [2 - 4]. Важливим є те, що частина збудників АВ виявляються мультирезистентними і за даними звіту CDC 2019 входять до 11 найбільш актуальних загроз антибіотикорезистентності [1, 5]. Зважаючи на високу частоту резистентності флори, що спричиняє аеробний вагініт, рецидивуючий характер цієї патології та вірогідність розвитку на її тлі запальних захворювань органів малого тазу, доцільним є застосування не тільки МАНК (методи ампліфікації нуклеїнових кислот), а й сучасних культуральних досліджень з визначенням чутливості мікробних агентів до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп. Серед основних збудників аеробного вагініту у останній час велика увага приділяється саме ентерококам, через доведену роль у виникненні зрушень у мікробіоценозі сечостатевого тракту і, як наслідок, у генезі внутрішньоутробного інфікування плоду, ускладнень під час пологів та після родовому періоді.

У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення ролі ентерококів у розвитку аеробного вагініту з урахуванням бактеріологічних показників пацієнтів та антибіотикорезистентності збудника.

Для досягнення мети було означено наступні **завдання**:

1. Визначити стан мікробіоценозу піхви здорових жінок репродуктивного віку.
2. Означити особливості зсувів у мікробіоценозі жінок хворих на аеробний вагініт
3. Визначити широту розповсюдженості та циркулюючі фенопатотипи ентерококів, вилучених від жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом.
4. Розробити мікробіологічні критерії до корекції аеробного вагініту, спричиненого ентерококами.

Об'єкт дослідження: запальні захворювання сечостатевого тракту, неспецифічні вульвовагініти, стан мікробіоценозу піхви, терапевтичні підступи

Предмет дослідження: біологічний матеріал від хворих та контрольної групи порівняння

Методи досліджень: Клінічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, математико-статистичні.

Новизна дослідження: Науково обґрунтовано доцільність визначення профілів антибіотикорезистентності клінічних штамів ентерококів – збудників аеробного вагініту з метою розробки раціональних підступів до терапії цих станів. Робота була виконана у лабораторно - експериментальному відділі ДУ "Інститут дерматології та венерології НАМН України" згідно договору про науково-практичне співробітництво.

Практичне значення отриманих результатів: Результати проведеного дослідження можуть бути впроваджені у роботу мікробіологічних лабораторій медичного профілю та у навчальну програму кафедр мікробіологічного напрямку вищих навчальних закладів. Отримані дані сприятимуть розробці та удосконаленню підходів до комплексної лабораторної діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом з урахуванням. Окремі положення магістерської роботи були представлені та опубліковані у вигляді тез на науковій конференції: «Четвертий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів)», 19 - 21 жовтня 2022 року м. Харків, Україна та III Всеукраїнська науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2022 рік, м. Харків; I Науково-практичної дистанційній конференції, 17 листопада 2023 року «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення»; IV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 6-7 грудня 2023 р.

Структура роботи: магістерська кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (32 найменувань, з них 19 кирилицею та 13 латиницею). Загальний обсяг роботи складає – 50 сторінок, основний зміст викладений на 46 листах, містить 2 таблиці, 13 рисунків.

РОЗДІЛ 1. СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ НИЖНІХ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ ЖІНОК ХВОРИХ НА АЕРОБНИЙ ВАГІНІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Колонізаційна резистентність біотопу нижніх статевих шляхів жінок в залежності від віку

Колонізаційна резистентність піхви і слизових оболонок сечовивідних шляхів забезпечує стабільність природного мікробіоценозу, попереджає заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [6]. Згідно з дослідженнями А. Doderlein [7] піхвової мікрофлори, мікробіоценоз цього біотопу складається тільки з грампозитивних бацил. Результати сучасних досліджень дозволяють характеризувати піхвову мікроекосистему як досить динамічну і багатокомпонентну, представлену грампозитивними і грамнегативними аеробними, факультативно-анаеробними та облігатно-анаеробними мікроорганізмами. Окрім цього, склад нормоценозу піхви неоднозначний для різних вікових та етнічних груп і навіть географічних зон. Існує ряд факторів ендогенного та екзогенного походження які впливають на якісний та кількісний склад нормофлори, що спричиняють зміни фізичних і хімічних характеристик. Згідно гіпотези Додерляйна, лактобактерії виконують первинну захисну функцію піхви в відношенні патогенних бактерій. В піхвовій екосистемі здорових жінок репродуктивного віку існує нормомікроценоз, який перебуває в стані динамічної рівноваги і забезпечує колонізаційну резистентність корисних мікробів [7]. Одним з важливих показників резистентності піхвового епітелію є кількість глікогену, який утримується переважно в поверхневих клітинах які постійно змінюються на нові, а при руйнуванні старих клітин, звільняється глікоген, який служить основним живильним субстратом для нормофлори [8]. Мікроекосистема

статевих і сечовивідних шляхів значною мірою залежить від морфофункціональних і анатомічних особливостей жіночого організму. Система самоочищення піхви функціонує протягом тривалого часу – від підліткового віку до періоду менопаузи. Основними представниками мікробіоценози піхви жінок репродуктивного віку є лактобактерії - поліморфні грампозитивні палички з властивою їм високою антагоністичною здатністю, що дозволяє попереджати активне розмноження умовно- патогенної флори. Продуктом життєдіяльності лактобацил є α -оксипропіонова молочна кислота, що забезпечує кисле середовище вмісту піхви. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим та інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів, при цьому перекис - продукувальні лактобактерії становлять 95 – 98 % від їх загальної кількості [6, 9]. Також ці мікроорганізми стимулюють фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту.

Представництво біфідофлори у складі вагінального мікробіому значно поступається лактобацилам, однак під час вагітності і особливо у передпологовий період популяційний рівень біфідобактерій у піхвовому біоценозі різко зростає, що пов'язано з еволюційно сформованим захистом організму новонародженого від колонізації потенціальними патогенами. Пропіоновокислі бактерії синтезують пропіонову і оцтову кислоту. Вони здійснюють антиоксидантну, антимутогенну, антиканцерогенну, імуностимулювальну та вітаміносинтезувальну дію. Усі сахаролітичні симбіонти стимулюють імунітет, синтезують метаболіти, які покращують трофіку епітелію піхви і його оновлення, сприяють вивільненню жіночої статевої сфери від мутагенів, канцерогенів, токсинів, оксидантів і шкідливих ферментів. За рахунок механізму молекулярної мімікрії

адгезовані на епітеліїндегентні бактерії можуть набувати в епітеліальних клітин рецептори, які комплементарні вірусним лігандам, внаслідок чого сорбують на своїй поверхні віруси. Вагінальний мікробіом структурно представлений приепітеліальними біоплівками, яким притаманна багатофункціональність. Компонентами біоплівки є бактеріальні мікроколонії та їхні метаболіти, імунні елементи, біополімерний матрикс [9]. Через низьку концентрацію естрогенів у крові епітеліальні клітини містять небагато глікогену. У пубертатний період спостерігається збільшення росту *Lactobacillus*, адже завдяки фізіологічному підвищенню рівня естрогенів в крові відбувається проліферація клітин епітелію та підвищення вмісту глікогену в них, який за допомогою *Lactobacillus* метаболізується до молочної кислоти. Це сприяє зниженню рН вагінального середовища до 3,5 – 4,5, що пригнічує ріст анаеробних бактерій та збільшує ріст лактобактерій [10].

У жінок репродуктивного віку грампозитивні лактобацили є домінуючими бактеріями вмісту піхви, становлячи 95 – 98 % біотопу. Безпосередньо з піхви і слизової оболонки сечівника здорових жінок виділено 9 видів лактобактерій, титр яких досягає $10^8 - 10^9$ КУО/мл. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах до продукції перекису водню і антибіотикоподібних речовин перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій і зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких у здорових жінок репродуктивного віку на 2– 5 порядків нижче, ніж домінуючої групи лактобацил [6]. Селективні переваги вагінальних лактобацил у піхвовому мікробіомі забезпечуються високою швидкістю їхнього розмноження, адгезією до поверхні епітеліоцитів з утворенням біоплівки, синтезом перекису водню, лізоциму, бактеріоцинів, стимуляцією місцевого імунітету [9]. Під час вагітності мікроекосистема піхви найбільш стабільна. Під впливом гормонів жовтого тіла слизова оболонка піхви потовщується, значно збільшується кількість глікогену в епітеліоцитах, що створює

сприятливі умови для життєдіяльності лактобактерій, число яких збільшується з прогресуванням вагітності. Під час менопаузи спостерігається фізіологічне зниження рівня статевих гормонів, знижується еластичність стінки піхви, зменшується її складчастість, стоншується епітелій, зменшується кількість виділень, зростає рН, що сприяє росту умовно-патогенної мікрофлори [10, 11].

Загалом, за даними вітчизняних дослідників, дисбіотичні порушення мікрофлори урогенітального тракту, пов'язані з розвитком умовно-патогенної аеробної та анаеробної мікрофлори тракту, найбільш часто спостерігаються у жінок вікової групи 18 - 25 та 26 - 45 років [12]. У групі жінок віком 18 - 25 років це пояснюється початком статевих контактів, коли організм молодих дівчат ще не адаптований до контамінації умовно-патогенними мікроорганізмами, у віковій групі від 26 - 40 років чинниками зрушень у сталості мікробіоценозу можуть бути вагітність, пологи, використання гормональних препаратів, часта зміна статевого партнера. У жінок віком 41-55 років також виявлено ознаки дисбіозу, який може бути спричинений появою гормональних порушень. Окрім того, на стан мікробіоценозу піхви нерідко впливають і різноманітні чинники зовнішнього середовища - екологічні, санітарно-епідеміологічні, кліматичні, стрес, сексуальна активність, медикаментозні засоби, інвазійні маніпуляції, оперативне втручання тощо, тому частота виявлення дисбіотичних змін у різних вікових та соціальних категорій жінок може значно варіювати [13].

Підтриманню колонізаційної резистентності статевих шляхів та піхви сприяє багато факторів. Це здатність мікроорганізмів до утримання на поверхні клітин, синергізм та антагонізм взаємодії мікроорганізмів різних груп, цитоліз відлущених клітин епітелію, фагоцитоз (макрофаги та поліморфноядерні лейкоцити), продукція антимікробних субстанцій (перекисів, органічних кислот, опсонінів, трансферинів, імуноглобулінів тощо), продукція стимуляторів імуногенезу та індукція імунної відповіді

тощо. Порушення гомеостазу нормальної мікрофлори значно зменшує опірність до інфікування патогенними мікроорганізмами слизових оболонок, полегшує ріст патогенів і може за певних умов призвести до суперінфекції.

Таким чином, мікробіоценоз уrogenітального тракту (УГТ) слід розглядати як один із важливих і невід'ємних компонентів підтримання сталості внутрішнього середовища організму, що функціонально пов'язаний із підтриманням імунологічних механізмів. Порушення у складі мікробіоценозу УГТ можуть бути чинниками інших типів патології, у тому числі непов'язаних із репродуктивною системою. Регуляторна роль мікрофлори УГТ виходить за межі лише репродуктивної системи. Синтез біологічно активних сполук запобігає колонізації порожнини умовно-патогенною флорою, що запобігає виникненню та прогресуванню дисбіотичних явищ [14].

1.2 Характеристика змін у структурі мікробіоценоза нижніх статевих шляхів жінок, пов'язаних зі збудниками опортуністичних інфекцій

Уrogenітальна інфекція у жінок є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. Серед бактеріальних захворювань велику кількість становлять патологічні стани, пов'язані з порушенням нормальної мікрофлори уrogenітального тракту жінок, тобто з розвитком вагінальних дисбактеріозів. Запальні процеси уrogenітального тракту переважно пов'язані зі стафілококами, стрептококами та грамнегативними аеробними бактеріями, що колонізують уrogenітальний тракт жінок [13].

Актуальність проблеми лікування інфекційної патології органів сечостатевої системи у жінок обумовлена наявністю широкого спектру збудників, що викликають дане захворювання, складністю їх ідентифікації, а також зростаючою частотою розвитку ускладнень. Сучасний методичний

рівень сучасної клінічної мікробіології дозволив в значній мірі розширити наші уявлення про стан мікроценоза статевих шляхів жінки і показати, що пригнічення нормальної мікрофлори піхви веде до різноманітної патології. Зменшення кількості та зниження функціональної активності сапрофітної мікрофлори (у першу чергу паличок Додерлейна) неминуче ведуть до зниження природної резистентності до патогенних мікроорганізмів, що створює передумови для рецидивування запальних захворювань [13]. Частіше інфекції сечостатевої системи викликають уропатогенні мікроорганізми, які відносяться, у першу чергу, до грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp), а також представники родів *Enterococcus* та *Staphylococcus*. У мікробіоценозі піхви здорових жінок присутні 9 видів лактобактерій, їх титр досягає 10^8 - 10^9 КУО/мл. Для забезпечення оптимальних фізіологічних умов у піхві клінічно значимі є такі види: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*. Вагінальна мікрофлора (мікробіота) є складною динамічною екосистемою, що містить нормальну (резидентну) флору, яка, у свою чергу, поділяється на облігатну та факультативну. За певних фізіологічних станів до складу вагінальної мікробіоти входить і транзитрна флора. Набута флора може бути представлена умовно-патогенними та облігатно-патогенними мікроорганізмами [15]. Дані щодо складу вагінальної мікробіоти представлені на рис.1.1

Транзитрна мікрофлора – це мікрофлора, яка постійно не присутня в сечостатевому тракті здорової людини і яка за певних умов може спричинити запальний процес. Внутрішня поверхня слизової оболонки піхви вистелена багатошаровим плоским епітелієм, стан якого є основою становлення і збереження її мікробіоценозу. Відомо, що епітеліоцити у процесі дозрівання здатні накопичувати глікоген, який є пластичним та енергетичним субстратом для лактобактерій. Зміни мікроекосистеми піхви можуть впливати на цілісність вагінального епітелію, викликати його стоншення та деградацію, що зумовлюють висхідний шлях інфікування статевих шляхів. Склад мікроекосистеми піхви

змінюється з віком.



Рисунок 1.1 - Складові вагінального мікробіоценозу жінок репродуктивного віку

У період дитинства вагінальний вміст переважно представлений *Bifidobacterium* spp, *E.coli*, *Corynebacterium* spp, анаеробними та коагулазонегативними стафілококами. Через низьку концентрацію естрогенів у крові епітеліальні клітини містять небагато глікогену. У пубертатний період спостерігається збільшення росту *Lactobacillus*, адже завдяки фізіологічному підвищенню рівня естрогенів в крові відбувається проліферація клітин епітелію та підвищення вмісту глікогену в них, який за допомогою *Lactobacillus* метаболізується до молочної кислоти. Це сприяє зниженню рН вагінального середовища до 3,5 - 4,5, що пригнічує ріст анаеробних бактерій та збільшує ріст лактобактерій. У жінок репродуктивного віку у вагінальному мікробіомі також переважають *Lactobacillus*. Найбільші, проте короткочасні, зміни спостерігаються під час менструацій: зменшується кількість *Lactobacillus crispatus* та збільшується *Lactobacillus iners*, *G. vaginalis*. Під час вагітності мікроекосистема піхви найбільш стабільна. Під впливом гормонів жовтого тіла слизова оболонка

півхи потовщується, значно збільшується кількість глікогену в епітеліоцитах, що створює сприятливі умови для життєдіяльності лактобактерій, число яких збільшується з прогресуванням вагітності. Під час менопаузи спостерігається фізіологічне зниження рівня статевих гормонів, знижується еластичність стінки півхи, зменшується її складчастість, стоншується епітелій, зменшується кількість виділень, зростає рН, що сприяє росту умовно- патогенної мікрофлори.

Проблема взаємодії макроорганізму з мікробіоценозом півхи потребує більш ретельного дослідження, проте ряд установлених фактів дає право вважати ендокринну та імунну системи головними регуляторами стану вагінального мікробіоценозу:

- стан епітелію півхи детермінований статевими гормонами, які також мають вплив на ріст та розмноження мікроорганізмів;

- плазматичні клітини субепітеліального шару продукують секреторні імуноглобуліни, які забезпечують місцеву резистентність слизової оболонки півхи. У парабазальному шарі вагінального і цервікального епітелію міститься велика кількість клітин Лангерганса, що здійснюють репрезентацію антигенів для Т-лімфоцитів.

- IgG, які потрапляють до вагінальної рідини шляхом трансудації з кровоносної системи, разом з лімфоцитами і макрофагами виконують певну роль у підтриманні відповідної кількості факультативних резидентів та елімінаванні транзиторної мікрофлори [10].

У здорової жінки в півхві міститься невелика кількість вмісту білуватого кольору. Цей вміст має кислу реакцію завдяки молочній кислоті, котра утворюється внаслідок життєдіяльності півхових бацил (паличок Додерлейна), що створюють нормальний мікробіоценоз півхи. Молочна кислота знищує патогенні мікроби, що потрапляють у півхву ззовні. Цей процес називається процесом "самоочищення півхи". "Самоочищення півхи" можливе лише за умови нормального функціонування яєчників, бо під впливом естрогенних

гормонів, що виділяються яєчниками, відбувається дозрівання епітеліальних клітин слизової оболонки і накопичення в них глікогену, яким живляться палички Додерлейна [16]. Стійкість жіночих статевих органів до впливу патогенних мікроорганізмів забезпечується кількома шляхами. Одним з механізмів захисту є багат шаровий плоский епітелій піхви, в поверхневих клітинах якого у жінок дітородного віку накопичується глікоген. При руйнуванні постійно злущених поверхневих клітин глікоген звільняється і під впливом вагінальних паличок молочнокислого бродіння (лактобацил) розщеплюється до молочної кислоти, яка забезпечує кислу реакцію піхвового вмісту і, отже, його бактерицидні властивості. Відомо близько 10 видів лактобацил, 95 % яких становить паличка Дедерлейна. Ця здатність піхви до самоочищення характерна для жінок дітородного віку при активній роботі яєчників. Природна стійкість до інфекції порушується в кінці вагітності, після пологів, абортів, в менопаузі.

Ступінь чистоти вагінального вмісту може служити тестом функціонального стану статевих органів і залежить від кислотності вагінального секрету. Мазки для визначення ступеня чистоти вагінального вмісту готуються так само, як для вивчення клітинного складу, але фарбуються за Грамом. Залежно від кількості лактобацил, патогенних мікроорганізмів, лейкоцитів і епітеліальних клітин розрізняють 4 ступеня чистоти вагінального вмісту:

1 ступінь відповідає нормальному стану вагінального вмісту і характеризується наявністю в мазку великої кількості нерухомої, досить товстої Грам-позитивної палички Дедерлейна. В мазку можуть зустрічатися поодинокі клітини поверхневого епітелію. Реакція кисла, рН 4,0 - 5,0.

2 ступінь вказує на симбіоз вагінальної палички Дедерлейна з витонченою, Грам-негативною, злегка зігнутою паличкою *Comma Variabile* і рідкісними лейкоцитами. Друга ступінь чистоти може бути в нормі. рН 5,0 - 6,7.

3 Ступінь характерний для патологічних станів статевого апарату. Паличок Дедерлейна дуже мало, зустрічаються численні клітини епітелію, гноєрідна флора, лейкоцити.

4 ступінь характеризується повною відсутністю палички Дедерлейна. Виявляється гноєрідна флора, багато лейкоцитів. Така картина характерна для запалення піхви (вагініту) [16].

1.3 Роль опортуністичних патогенів у розвитку аеробного вагініту

Вагініти є інфекційними захворюваннями піхви, найбільш часто зустрічаються в структурі гінекологічної патології. Етіологічними агентами вагінітів можуть виступати як патогенні, так і умовно-патогенні мікроорганізми [17]. Аеробний вагініт – це інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви, зумовлене дією аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відрізняється від бактеріального вагінозу, зокрема *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококів групи В), *S.aureus*, *Enterococcus* spp і грамнегативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, особливо *E.coli*. Усі ці мікроорганізми мають кишкове походження і колонізують піхву, призводячи до зміни її мікробіоценозу [18]. АВ може супроводжуватися гнійними виділеннями, деяким ступенем атрофії епітелію і загостренням запального процесу. Також викликає довготривалі симптоми з періодичними загостреннями і частими рецидивами після лікування. Мікробні агенти аеробного вагініту можуть виробляти різні токсини або впливати на місцевий імунітет пацієнтів [19]. Патогенна мікрофлора піхви у пацієнтів з АВ дуже складна. Недавнє дослідження, проведене індійськими дослідниками, показало, що з пацієнтів, у яких були аномальні виділення, у 15,0% був діагностований АВ за допомогою посіву, включаючи інфекції, спричинені кишковою паличкою (*E. coli*, 7,5 %), золотистим стафілококом (*S. aureus*, 4,5 %), клебсієлами (2,0 %) і видами ентерококу (1,0 %) [19]. За даними інших авторів в

ретроспективне лабораторне багатоцентрове дослідження були включені пацієнтки з підозрою на вагіноз і клінічними ознаками інфекцій, а також зібрані мазки з піхви. У кінцевому рахунку, найчастіше виділявся *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*, 29,2 %), за яким слідували *E. coli* (26,3 %) і *S. agalactiae* (13,1 %). Чен Ван та ін протестували мікробіоту піхви невагітних пацієнток з АВ з використанням секвенування гена 16S р-РНК, методу секвенування наступного покоління, і, нарешті, виявили, що відносна чисельність деяких аеробів у суб'єктів групи АВ, включаючи *S. agalactiae*, *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*), *Aerococcus christensenii*, *Streptococcus luteciae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Streptococcus mitis*, *E. faecalis* помітно збільшилися порівняно зі здоровими жінками [19]. В Україні практично відсутня систематична інформація щодо ролі ентерококів у розвитку опортуністичних, у тому числі внутрішньо лікарняних інфекцій різної локалізації. Біологічні властивості клінічно значимих штамів висвітлені лише в поодиноких дослідженнях та потребують подальшого вивчення. Ентерококи є одними із провідних збудників інфекцій сечовивідних шляхів, які характеризуються безсимптомним хронічним або рецидивуючим перебігом. Протягом багатьох років не розглядались як клінічно вагомий збудник інфекційної патології. Але все частіше їх стали виділяти із клінічного матеріалу при різних патологічних станах. Перегляду етіологічного значення ентерококів сприяло виявлення у них факторів патогенності, а саме: гемолітичних, протеолітичних та адгезивних властивостей [20]. Аеробний вагініт характеризується сильною імунною відповіддю та вираженим запаленням, на відміну від бактеріального вагінозу та кандидозного вагініту, у зв'язку з чим підвищується ризик акушерських ускладнень. Так, наявність в I триместрі вагітності вагінального запалення, зумовленого аеробною мікрофлорою, підвищує ризик передчасних пологів і несприятливих перинатальних наслідків, він може бути діагностований як ізольовано, так і в поєднанні з вульвовагінальним кандидозом (в 38,1 % випадків), бактеріальним вагінозом (36,9 %) або трихомонадним вагінітом

(25,0 %) [10]. АВ здебільшого недооцінюють, вважаючи що це не досить поширений патологічний стан, а часте його поєднання з іншими інфекційними вагінітами створює труднощі не тільки в терапії, але і в діагностиці [21]. Слід розуміти, що основа для ідентифікації того чи іншого патологічного стану піхви – наявність або відсутність запалення, а характер дисбіотичних змін беруть до уваги тільки в другу чергу. Відповідно, при наявності запалення в присутності як чисто аеробної, так і змішаної аеробно-анаеробної мікрофлори однаково доречний діагноз аеробного або неспецифічного вагініту, а при відсутності запалення – бактеріального вагінозу. Причини різнопланової запальної відповіді слизової оболонки піхви на аномальну мікрофлору – предмет для окремого вивчення, точна відповідь на це питання поки не знайдена. Є підстави вважати, що сценарій, за яким розвинуться патологічні зміни, залежить від того, хто з умовних патогенів першим встигне біохімічно викликати порушення. Відомо, що навіть при мінімальних відхиленнях від нормального складу вагінальної мікробіоти виникають зміни рівнів цитокінів. Епітеліальні клітини піхви експресують рецептори (toll-like, TLR; головного комплексу гістосумісності), що ініціюють клітинні імунні реакції. При розпізнаванні патогенів рецепторами в нормі відбувається активація імунних клітин, які починають продукувати безліч різних цитокінів і хемокінів, що уповільнюють або зупиняють реплікацію мікробів (запускається «цитокіновий каскад»: утворення одного цитокіну стимулює продукцію клітиною-мішенню іншого цитокіну). Саме так і виглядає запальна відповідь при аеробному вагініті – на відміну від бактеріального вагінозу (рівень інтерлейкінів (ІЛ) 6 і 8 у першому випадку значно вище). Причиною відмінностей може бути здатність анаеробів (переважаючих при бактеріальному вагінозі) до продукції коротколанцюгових жирних кислот, що інгібують синтез прозапальних цитокінів, що впливає на міграцію імунних клітин і фагоцитоз, індукує апоптоз нейтрофілів [24]. Таким чином, аеробний вагініт у жінок репродуктивного віку асоціюється з формуванням

і розвитком інфекційно-запального процесу у слизовій оболонці піхви з розвитком активної імунної відповіді, що знаходить своє підтвердження в підвищеній концентрації прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 1-бета (IL-1 β) на 48,9 %, інтерлейкіну 1-6 (IL-6) у 18,5 рази [23]. У розвитку вагінітів мікробний фактор має таке ж важливе значення, як обставини, що змінюють його імунологічні властивості. До факторів ризику відносять порушення обміну речовин, загальні інфекційні захворювання, хронічні стресові стани, токсичну дію деяких лікарських препаратів (антибіотики, цитостатики, антациди, глюкокортикоїди) та ін. Серед вагінітів все частіше виявляються полімікробні процеси (так звані мікст-інфекції), при яких етіологічним фактором є асоціація різних мікроорганізмів з характерними лише їй біологічними властивостями. Самі по собі вагініти не мають прямої загрози життю і здоров'ю пацієнтки, проте їх ускладнення і наслідки можуть значно нашкодити пацієнтам [17]. Нерідко лікарі акцентують увагу на трьох найбільш часто зустрічаються станах: бактеріальному вагінозі, вульвовагінальному кандидозі та трихомонадному вагініті, – сприймаючи при цьому неспецифічний вагініт як рідкісне захворювання. Це несправедлива і небезпечна зневага – аеробний вагініт діагностують у 4,3 - 10,5 % невагітних пацієнток репродуктивного віку, у 13,1 % вагітних та у 23,7 % жінок з патологічними вагінальними виділеннями. До АВ схильні пацієнтки всіх вікових груп – від препубертату до постменопаузи, а пік захворюваності припадає на вік від 21 до 30 років. У дівчаток в препубертаті і у жінок в постменопаузі саме атрофічний вагініт з частим приєднанням аеробної інфекції займає перше місце в структурі інфекційних хвороб піхви. Не представляючи на перший погляд серйозної загрози здоров'ю, аеробний вагініт не тільки знижує якість життя, а й обтяжує репродуктивний прогноз, а також підвищує ризик гінекологічних захворювань, часто супроводжує цервіцит, а в порівнянні з нормальним станом піхви, бактеріальним вагінозом, кандидозом або трихомоніазом при рецидивуючій аеробної інфекції достовірно підвищена частота важких інтраепітеліальних уражень

шийки матки. При десквамативних вагінітах, що супроводжуються десквамацією епітелію, зростає ризик зараження ВІЛ та урогенітальними інфекціями. У жінок репродуктивного віку можливе подальше інфікування ендометрію і формування хронічного ендометриту, більш ніж в 70 % випадків обумовленого патогенами змішаного складу. Ті чи інші порушення піхвового мікробіоценозу, у т. ч. і аеробний дисбіоз, погіршують результати програм допоміжних репродуктивних технологій [24].

1.4 Лабораторні підходи до діагностики аеробного вагініту

Діагноз аеробного вагініту ставиться за допомогою комплексу методів: бактеріоскопічних, бактеріологічних, молекулярно-генетичних. Бактеріоскопічні методи базуються на визначенні певних критеріїв в нативних або забарвлених препаратів вагінальної рідини з означенням певних клінічних ознак. Аеробний вагініт оцінюється за сумою балів за шкалою: 0-3 (відсутній), 3-4 (легкий), 5-6 (помірний), і 6-10 (тяжкий) [22, 25].

Критерії оцінки за сумою балів наведені у табл.1.

Основними критеріями є кількість лейкоцитів, фонова флора, доля парабазальних епітеліоцитів та токсичних лейкоцитів. Вимірювання рН є додатковим критерієм і у самотійному виконанні недостатній для постановки діагнозу.

Лабораторними методами встановлення діагнозу АВ крім мікроскопії вагінального мазку визнано бактеріологічне дослідження з визначенням чутливості збудників до антибіотиків різних хімічних груп. Для некультурабельних збудників застосовуються методи ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), що дають змогу оцінити спектр аеробів з кількісною оцінкою, але без можливості оцінки антибіотикочутливості [4].

При встановленні клінічного діагнозу АВ його необхідно диференціювати з іншими станами, пов'язаними з синдромом виділень з піхви, а саме бактеріальним вагінозом, вульвокандидозним вагінітом,

цитолітичним вагінітом та ІПСШ, що спричинені облігатними збудниками, оскільки симптоми цих захворювань можуть бути однаковими, тому велику увагу на цьому етапі необхідно приділити огляду та збору анамнезу (зміни і порушення менструального циклу, зміна статевого партнера, прийом антибіотиків, клюкокортикоїдів та ін.).

Таблиця 1.1

Критерії оцінки тяжкості аеробного вагініту

Фонова бактеріальна флора	
Незначна	0
Невелика кількість коліформних бактерій	1
Коки та ланцюги коків	2
Лактобацили	
Переважають	0
Зниження вмісту	1
Відсутні	2
Всі лейкоцити	
<10 видимі	0
≤10 на епітеліальну клітину	1
>10 на епітеліальну клітину	2
Токсичні лейкоцити	
Відсутні або рідкісні	0
≤50% від усіх лейкоцитів	1
>50% від усіх лейкоцитів	2
Парабазальні клітини	
Відсутні	0
≤10 на епітеліальну клітину	1
>10 на епітеліальну клітину	2
Сума балів	

Хворі жінки можуть пред'являти скарги на наявність виділень жовтого кольору, свербіж, прояви диспареунії і інколи на болі внизу

живота. При огляді може бути виявлена гіперемія або набряк слизової оболонки піхви, збільшена кількість вагінальних виділень, зміни структури слизової оболонки піхви та ін. Огляд у дзеркалах дозволяє визначити джерело виділень – піхва / шийка матки, стан слизової статевих органів, наявність ерозій шийки матки та ін. У табл. 1.2. наведено диференційно-діагностичні критерії цих захворювань [26].

Таблиця 1.2

Диференційно-діагностичні критерії захворювань, що асоціюються с синдромом виділень з піхви

Параметри	Бактеріальний вагіноз	Трихомоніаз	Аеробний вагініт	Вульвовагінальний кандидоз	Цитолітичний вагіноз
ПЛР на N.gonorrhoeae, C.trachomatis, T. vaginalis, M. genitalium	Негативний щодо всіх ІПШС при ізолюваному БВ, позитивний – при поєднанні БВ з ІПСШ	Позитивний щодо T. vaginalis, може поєднуватися з іншими ІПСШ	Негативний щодо всіх ІПШС при ізолюваному АВ, позитивний при поєднанні АВ з ІПСШ	Негативний щодо всіх ІПШС при ізолюваному ВВК, позитивний при поєднанні ВВК з ІПСШ	Негативний щодо всіх ІПШС
pH	4,5–5,5*	4,5–5,5	6 і більше	< 4,5	< 3,5
Мікроскопія вагінальних виділень (фарбування за Грамом)	Флора: морфотипи, що відповідають лактобактеріям, відсутні; ключові клітини +/-; переважають морфотипи, що відповідають G. vaginalis, Bacteroides, Mobiluncus. За критеріями Ньюджента > 6 балів. За критеріями Хей-Айсон (Hay-Ison) – ступінь 3 або 2 Лейкоцити: Менш як 10 у полі зору. Вагінальний епітелій: переважання поверхневих епітеліоцитів	Лейкоцити: Більш як 10 у полі зору. Можлива візуалізація мікроорганізмів, морфологічно схожих із T. vaginalis (чутливість низька)	Флора: переважно кокова. За критеріями Хей-Айсон – ступінь 4 (не належить до БВ), виявляють тільки грампозитивні коки, без лактобацил (флора відповідає АВ). Лейкоцити: понад 10 у полі зору. Епітелій: переважає парабазальний. Цитоліз +/-	Флора: Псевдогіфи +, бластоспори +/-, Лейкоцити: понад 10 у полі зору. Епітелій: переважання поверхневих епітеліоцитів	Флора: велика кількість грампозитивних паличок. Зрідка – «псевдоключові клітини». За критеріями Хей-Айсон – ступінь 1 (нормальний): переважають морфотипи Lactobacillus. Лейкоцити: Менш як 10 у полі зору (поодинокі). Епітелій: переважання парабазальних клітин, помірний або виражений цитоліз, детрит, голі ядра

Продовження табл.1. 2

Комплексні молекулярні методи оцінювання вагінального біоценозу**	Переважає анаеробної флори на тлі значного зменшення лактобактерій	Зменшення лактофлори, можливі ознаки БВ	Зменшення лактофлори, переважає аеробної флори	Не є методом діагностики ВВК. Наявність великої кількості генетичного матеріалу <i>Candida albicans</i> за нормальної або зменшеної кількості лактофлори	Відповідає нормоценозу, велика кількість лактофлори
Посів на умовно-патогенну аеробну флору	Відсутній ріст аеробної флори. Призмішаних формах може бути ріст умовно-патогенної флори	Не інформативний (окрім змішаних форм)	Помірний або значний ріст одного або кількох умовних патогенів. Дані про антибіотикочутливість	Відсутній або незначний ріст аеробної флори	Значний ріст лактофлори, відсутність росту умовно-патогенної флори
Посів inPouch TV	Відсутні рухливі форми <i>T. vaginalis</i> (посів негативний). При поєднанні БВ із трихомоніазом – позитивний на <i>T. vaginalis</i>	Наявні рухливі форми <i>T. vaginalis</i> (позитивний)	Відсутні рухливі форми <i>T. vaginalis</i> (негативний)	Відсутні рухливі форми <i>T. vaginalis</i> (негативний). При поєднанні ВВК із трихомоніазом – позитивний на <i>T. vaginalis</i>	Відсутні рухливі форми <i>T. vaginalis</i> (негативний)
Посів на <i>Candida albicans</i>	Відсутній ріст <i>C. albicans</i>	Не інформативний (окрім змішаних форм)	Відсутній ріст <i>C. albicans</i>	Значний ріст <i>C. albicans</i> .	Відсутній або мінімальний ріст (колонізація) <i>C. albicans</i>
Посів на неальбіканти форми <i>Candida</i>	Відсутній ріст дріжджової флори	Не застосовується	Відсутній ріст дріжджової флори	Значний ріст неальбікантих форм (при рецидивуючому ВВК).	Відсутній ріст неальбікантих форм

Підсумовуючі дані літературного огляду слід зазначити, що АВ – це інфекційно-запальне захворювання піхви й вульви, зумовлене дією виключно аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відрізняється від БВ. На мікробіологічному рівні АВ не супроводжується ростом анаеробної мікрофлори, тоді як значною мірою спостерігається збільшення

частоти виділення грампозитивних коків: *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококи групи В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. і грамнегативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, особливо *Escherichia coli*. На відміну від БВ, для аеробного вагініту характерна гіперемія слизової оболонки піхви, виділення жовтого кольору, свербіж і прояви диспареунії. При лабораторному обстеженні спостерігають помірний дефіцит лактобактерій, наявність лейкоцитів у виділеннях з піхви (10 і більше в полі зору). Концентрація молочної кислоти знижена, як при БВ, проте, на відміну від нього, не виробляється сукцинат. Крім цього, виявляють негативний амінотест. Встановлено, що АВ може стати більш вагомим фактором ризику, ніж БВ, щодо акушерських ускладнень, таких як хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи. Лабораторними методами постановки діагнозу АВ визнано мікроскопію урогенітального мазка, бактеріологічне дослідження з антибіотикограмою та МАНК, але зважаючи на високу частоту резистентності флори, що спричиняє аеробний вагініт, рецидивуючий характер цієї патології та вірогідність розвитку на її тлі запальних захворювань органів малого тазу, доцільним є застосування сучасних культуральних досліджень з визначенням антибіотикочутливості.

РОЗДІЛ 2: МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Медико – соціальна характеристика хворих

Загальна група пацієнтів, які були включені у дослідження, склала 68 пацієнток репродуктивного віку (жінки у віці від 20 до 45 років, середній вік склав $33,7 \pm 2,3$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні венерології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» з приводу запальних захворювань сечостатевого тракту (у дослідження не входили пацієнтки з захворюваннями, обумовленими облігатними патогенами: хламідіями, гонококами, трихомонадами).

Особливості захворювання встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу життя та хвороби, а також результатів клінічного обстеження. У разі необхідності пацієнтам призначались консультації суміжних спеціалістів (гінеколог, уролог).

Контрольна група нараховувала 37 практично здорових жінок репродуктивного віку (середній вік - $32,8 \pm 4,2$ років). Групи обстежених не відрізнялися за віком, соціальним статусом

2.2. Лабораторні методи дослідження

З метою оцінки стану мікробіоценозу нижніх статевих шляхів хворих жінок та особам контрольної групи були проведені загально-клінічні, бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження на початку лікування. Зазначені дослідження виконані на базі атестованого лабораторно-експериментального відділу ДУ "Інститут дерматології та венерології НАМН України" («Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0134/2019» від 3 жовтня 2019 року)..

2.2.1 Правила забору клінічного матеріалу

При заборі досліджуваного матеріалу було дотримано загальних вимог, що пред'являються до забору та транспортуванню біологічного матеріалу. Дослідження були до початку лікування. Для забору матеріалу були використані лабораторні контейнери, пробірки, флакони із поживними (транспортними) середовищами, сухі стерильні тампони, з видачею відповідних бланків направлення. Транспортування біологічного матеріалу було проведено з дотриманням температурних вимог. Всі пробірки були обов'язково промарковані, маркування перевірено з бланками направлень, зі вказанням дати і часу взяття матеріалу.

2.2.2 Бактеріоскопічні методи

Бактеріоскопічний метод дослідження заснований на мікроскопічному вивченні морфологічних та тинкторіальних властивостей мікроорганізмів в досліджуваному матеріалі. Включає в себе приготування мазка на предметному склі, висушування мазка, фіксацію, фарбування та висушування. На середину чистого предметного скла наносять декілька крапель стерильного фізіологічного розчину. У полум'ї спиртовки пропалюють бактеріологічну петлю, охолоджують, відбирають невелику кількість матеріалу. Досліджуваний матеріал вносять в краплю фізіологічного розчину, ретельно розподіляють по предметному скельцю. Висушують на відкритому повітрі. Після приготування препарату фламбують в полум'ї спиртовки. Фарбують за методом Грама. Повторно висушують.

Особливості забарвлення за методом Грама дозволяють поділити всі мікроорганізми на дві групи: грампозитивні та грамнегативні, хоча в практиці трапляються випадки, коли одні й ті ж бактерії характеризують як грамваріабельні. Принцип методу полягає в тому, що клітини грампозитивних мікробів здатні утворювати міцну сполуку з генціанвіолетом та йодом, яка не

вимивається з бактерій спиртом, отже, вони забарвлюються в темно-фіолетовий колір. У грамнегативних бактерій цей комплекс вимивається спиртом, тому вони потім забарвлюються фуксином у червоний колір. На рис. 2.1 та 2.2 наведено приклади забарвлення за методом Грама.

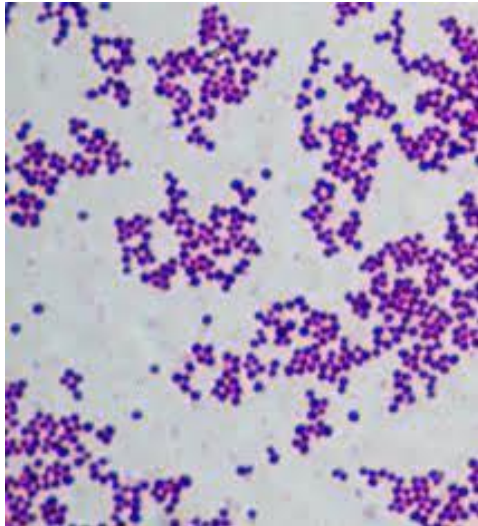


Рис. 2.1 24 – годинна культура
S.aureus, забарвлена за методом Грама,
x 1000



Рис. 2.2 24 – годинна культура
E.coli, забарвлена за методом Грама, x
1000

До грампозитивних відносяться стафілококи, ентерококи, стрептококи, бацили, клостридії, дифтерійні та туберкульозні палички. Грамнегативними є нейсерії (менінгококи і гонококи), кишкові палички, сальмонели, шигели, рикетсії, всі звивисті бактерії (вібріони, спірили, спірохети, лептоспіри).

2.2.3 Бактеріологічні методи досліджень

Забір матеріалу з нижніх відділів сечостатевого тракту пацієнток та практично здорових жінок проводили в умовах оглядового кабінету венерологічного відділення та транспортували відповідно до вимог щодо забору, доставки біоматеріалу для бактеріологічних досліджень.

Ідентифікацію вилучених бактерій проводили за допомогою методів класичної бактеріології на підставі вивчення морфологічних, культуральних та

біохімічних властивостей [27, 28]. Біологічний матеріал засівали на поживні та диференціально-діагностичні середовища.

На рис. 2.3 – 2.7 наведено приклади ідентифікації мікроорганізмів, у т.ч. ентерококів з використанням методів класичної бактеріології.



Рисунок 2.3 - Колонії *E.faecalis* на кров'яному агарі (24 години)



Рисунок 2.4 - Колонії *E.faecalis* на CPS хромогенному агарі (24 години)

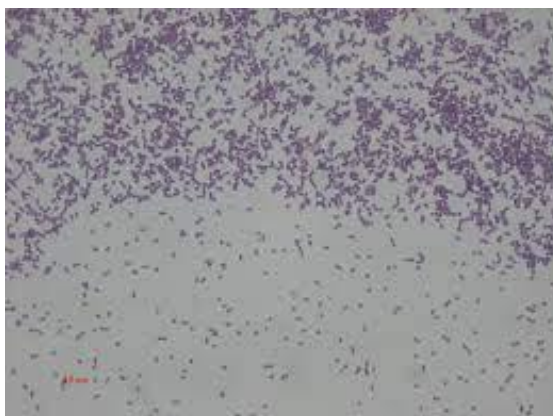


Рисунок 2.5 - 24 – годинна культура *E.faecalis*, забарвлена за методом Грама, x 1000



Рисунок 2.6 – Набори для біохімічної ідентифікації мікроорганізмів, Biomerieux, Франція



Рисунок 2.7 – Строкатий ряд Гісса для визначення ферментативної активності мікроорганізмів

Визначення чутливості вилучених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів за допомогою диск-дифузійного методу та інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно міжнародних протоколів та нормативних документів МОЗ України [29]. Резистентні та помірно-резистентні мікроорганізми були об'єднані до групи нечутливих штамів. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості реагентів, що використовувались (поживні середовища та диски з антибіотиками), проводився з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (ATCC): *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

2.3. Статистична обробка результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводився за допомогою критерію χ^2 . Вираховувались середні арифметичні значення для ряду даних (M) та похибки середніх величин (m). Достовірність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення

довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стьюдента (t).
Відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ [30].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Склад мікробіоти нижніх статевих шляхів жінок з аеробним вагінітом

Аеробний вагініт – розповсюджений вагінальний дисбіоз, симптомами якого є гноєподібні виділення, поєднання атрофічних та запальних змін слизової піхви. Ця патологія має інтермітуючий перебіг, характерні часті рецидиви після лікування. Вказані зміни розвиваються на тлі зменшення кількості лактобактерій, підвищення рН і домінування аеробної факультативної флори – кишкова паличка, стрептококи групи В, золотистий стафілокок, ентерококи та інших. Важливо, що саме умовно-патогенні мікроорганізми асоційовані з бактеріальним вагінозом і аеробним вагінітом є розповсюдженою причиною запальних захворювань органів малого тазу, в тому числі ускладнених (тубооваріальний абсцес, пельвіоперитоніт). Ще більш важливим є те, що саме ці мікроорганізми найчастіше є мультирезистентними і за даними звіту CDC 2019 входять до 11 найбільш актуальних загроз антибіотикорезистентності [25]. Як і при бактеріальному вагінозі в первинній діагностиці аеробного вагініту застосовують визначення рН, мікроскопію вагінальних виділень та молекулярні методи (діагностика бактеріального вагіноза), які демонструють домінування аеробної флори і присутність запальних змін вагінальної слизової. Зважаючи на високу частоту резистентності флори, що спричиняє аеробний вагініт, рецидивуючий характер цієї патології та вірогідність розвитку на її тлі запальних захворювань органів малого тазу, доцільним є застосування сучасних культуральних досліджень з визначенням антибіотикочутливості [31].

При аеробному вагініті клінічні прояви не мають суворой специфічності. За даними ряду авторів, в 50 % спостережень захворювання протікає без клінічних проявів, хоча, як відомо, вплив безсимптомних форм захворювання на репродуктивне здоров'я чи не більш значуще, чим при

наявності скарг, так як вони залишаються не виявленими, і отже не підлягалися лікуванню. Основною причиною звернення пацієнток 1-й (основної) групи за медичною допомогою були рясні патологічні виділення з статевих шляхів (61,7 %) обстежених, свербіж (23,5 %) і печіння (16,1 %) в області зовнішніх статевих органів. При фізикальному обстеженні у частини пацієнток була відмічена гіперемія – у 38 (55,9 %) і набряклість – у 29 (17,6 %) слизових оболонок зовнішніх статевих органів. В ході проведення мікроскопічного дослідження відокремлюваного вагіни і цервікального каналу у пацієнток першої групи було виявлено збільшення кількості поліморфоядерних лейкоцитів (більше 10 в полі зору при збільшенні $\times 1000$) у 136 (66,3 %) обстежених жінок у піхві і у 42 (61,8 %) в цервікальному каналі; збільшення кількості слизу, виражена ексfolіація епітеліальних клітин (80,9 %) обстежених жінок, а також зміну співвідношення між кількістю лейкоцитів і клітин епітелію $> 1:1$ у 44 (64,7 %) пацієнток.

На рис. 3.1. наведено дані щодо структури аеробної компоненти мікрофлори, виділеної від пацієнток з вульвовагінітами. Звертає на себе увагу часте виявлення у пацієнток 1-ої групи грамнегативної бацилярної, грампозитивної кокової або грамваріабельної коко-бацилярної мікрофлори (76,8 %) (рис. 3.1), в той час як у пацієнток 2-ої (контрольної) групи спостерігалось переважання грампозитивної лактобацилярної мікрофлори (84,2 %).

При розгляді якісного складу аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів встановлено, що найбільш часто у пацієнток 1-ої групи виділялись *Staphylococcus* spp – у 22 (32,4 %), представники сімейства *Enterobacteriaceae* – у 16 (23,5 %), *Enterococcus* spp – у 15 (22,1 %), *Streptococcus* spp – 10 (14,7 %), обстежених жінок в етіологічно значимих показниках щільності колонізації (10^4 і більше КУО/мл).

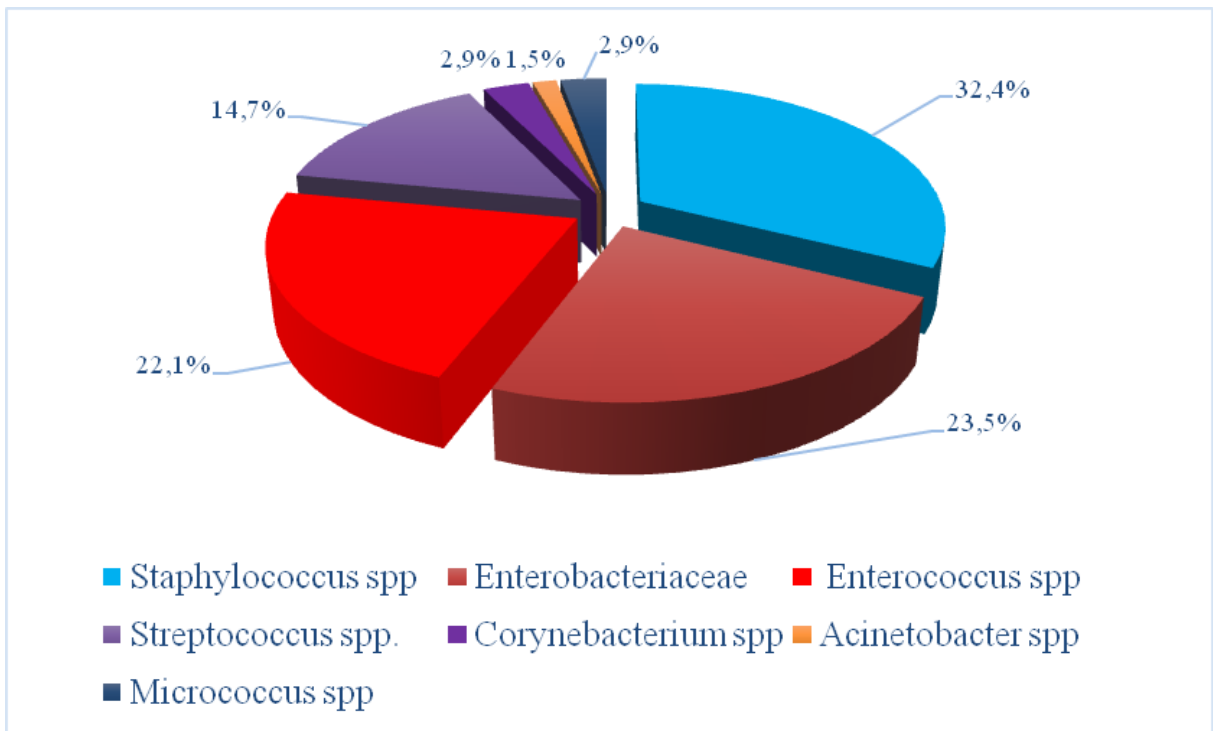


Рисунок 3.1 – Структура аеробної компоненти мікрофлори, виділеної від пацієнток з вульвовагінітами

Аналіз видового складу виділених мікроорганізмів показав, що серед стафілоkokів домінували коагулазонегативні представники роду – *S.epidermidis* – у 9 (40,9 %), *S.saprophitica* - у 6 (27,2 %), *S.warneri* – у 4 (18,2 %) пацієнток. Серед представників ентеробактерій лідируючі позиції зайняли *E.coli* та *K.pneumoniae* (у 11 - 68,8 % та 5 – 31,2 % відповідно). Серед ентероkokів були верифіковані 2 види : *E.faecalis* – у 11 (73,3 %) та *E.faecium* – у 4 (26,7 %). Стрептококова компонента ценозу, в основному, була представлена *S.agalactiae* та *S.mitis* (40,0 % та 30,0 % відповідно). Звертає на себе увагу те, що у 35 (51,2 %) пацієнток 1-ої групи вагінальний ценоз був представлений асоціаціями умовно-патогенних мікроорганізмів, при цьому переважали представники сімейств *Staphylococcaceae* та *Enterobacteriaceae* у 20 (29,4 %) та *Staphylococcaceae* та *Enterococcaceae* у 15 (22,1 %) пацієнток.

Видова структура умовно-патогенних бактерій у пацієнток групи порівняння виявилася менш різноманітною, чим у пацієнток основної групи

(рисунок 3.2).

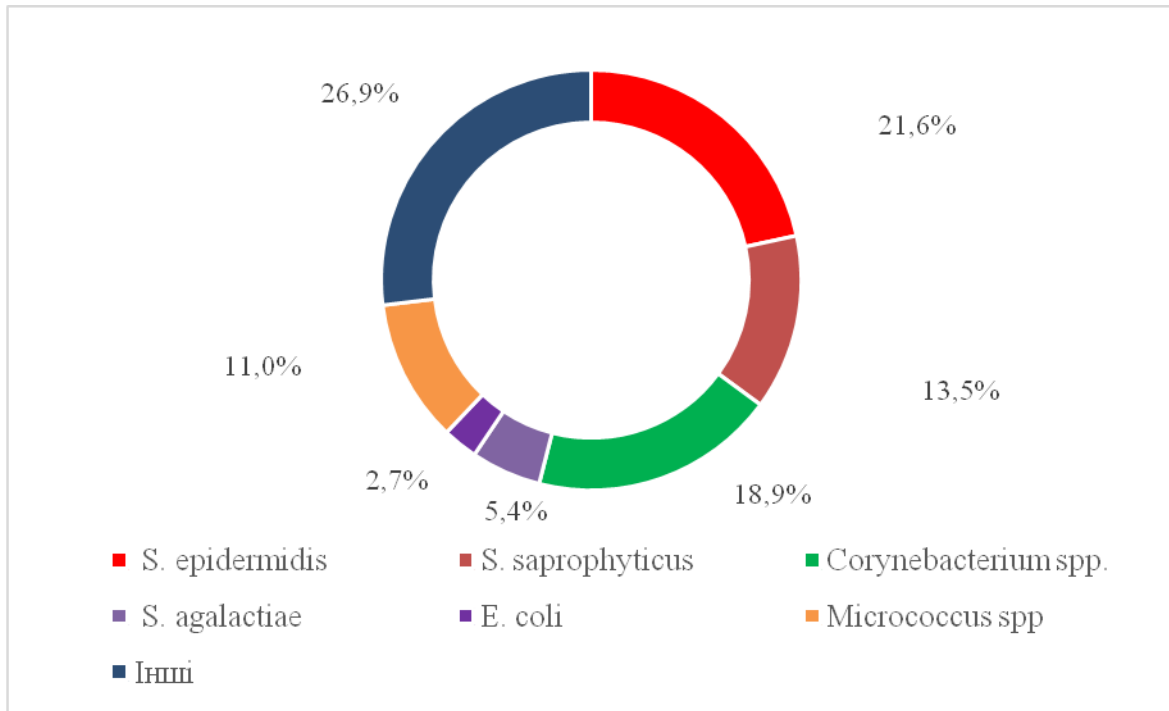


Рисунок 3.2 - Структура аеробної компоненти мікрофлори, виділеною від пацієнток групи порівняння

У 37 (100 %) жінок групи порівняння були виявлені морфотипи *Lactobacillus spp.* При проведенні бактеріологічного дослідження у даної групи жінок склад ценозів частіше був представлений непатогенними стафілококами – *S. epidermidis* – у 8 (21,6 %), *S. saprophyticus* - у 5 (13,5 %), *Corynebacterium spp.* – у 7 (18,9 %), *S. agalactiae* – у 2 (5,4 %), *E. coli* – у 1 (2,7 %) обстежених.

Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено, що у пацієнток з аеробним вагінітом домінантна мікрофлора піхви в основному представлена *Staphylococcus spp.* - у 22 (32,4 %), *Enterobacteriaceae* – у 16 (23,5 %), *Enterococcus spp* – у 15 (22,1 %), *Streptococcus spp.* – у 10 (14,7 %) у високих показниках щільності колонізації (на рівні $\geq 10^4$ КОУ / мл). Також відзначена можливість утворення міжвидових асоціацій *Staphylococcaceae* і *Enterobacteriaceae* та

Staphylococcaceae і *Enterococcaceae* (29,4 % та 22,1 %, відповідно).

3.2 Вивчення фенотипових ознак клінічних штамів *Enterococcus* spp, ізольованих від жінок з аеробним вагінітом

На наступному етапі дослідження було проведено визначення основних біологічних ознак збудника. За сукупністю морфологічних, культуральних та ферментативних ознак (рис. 3.3, 3.4) 11 штамів (73,3 %) виділених ентерококів було віднесено до виду *E.faecalis*. Ці культури росли у бульйоні з 6,5 % відсотками NaCl, на кров'яному агарі викликали альфа-тип гемолізу, не розщиплювали арабінози, гідролізували піруват. Решта (4) штами не утилізували пірувату, проте розщиплювали арабінозу, і були віднесені до біологічного виду *E. faecium*. Слід зазначити, що усі використані у дослідженні штами збудника були виділені із вагінального вмісту пацієнток першої групи.

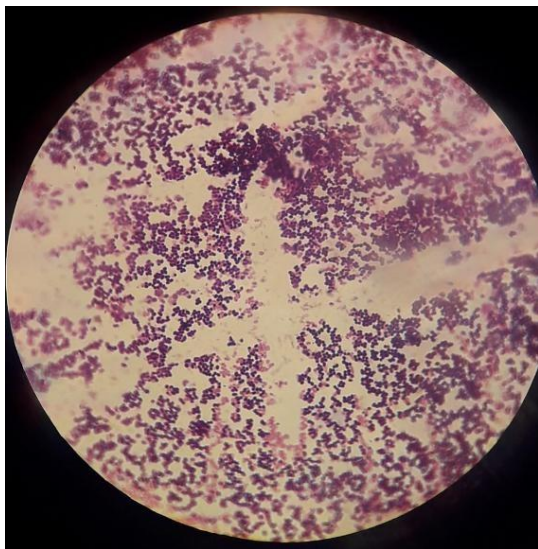


Рисунок 3.3 - Забарвлення *E.faecalis* за Грамом (x 1000)



Рисунок 3.4 – *E.faecalis* на молочно-інгібувальному агарі (ріст на 24 години)

Резистентність до антимікробних препаратів, яка негативно впливає на результати лікування хворих, є актуальною проблемою для всіх країн. Останнім часом у світі спостерігають підвищення рівня антибіотикорезистентності ентерококів, зокрема *E. faecalis*. Причому рівні резистентності мають значні коливання до різних груп і класів антимікробних препаратів [25].

Рекомендації комітету EUCAST щодо визначення чутливості *Enterococcus* spp. до антибіотиків суттєво відрізняються від інших грампозитивних коків. Так, бензилпеніцилін не рекомендований для тестування взагалі, як і всі антибіотики цефалоспоринового ряду. Серед пеніцилінів визначають чутливість ентерококів виключно до ампіциліну, за результатами яких оцінюють чутливість до амоксициліну та піперациліну. Загалом, резистентність до ампіциліну у *E. faecalis* зустрічається дуже рідко, проте штами *E. faecium* часто набувають до нього стійкості. Поряд з цим, черед карбапенесів рекомендовано визначати чутливість представників роду *Enterococcus* лише до іміпенему, при чому додавання бета-лактамазних інгібіторів не посилює протимікробних властивостей діючої речовини. Скринінг чутливості ентерококів до фторхінолонів проводять шляхом визначення чутливості мікроорганізмів до норфлуксацину, за результатами якого роблять висновок про чутливість до ципрофлуксацину і левофлуксацину. Подібно до стрептококів, *Enterococcus* spp. можна використовувати при лікуванні ендокардитів, викликаних представниками цього роду, за умови негативного скрінінгу на резистентність до фторхінолонів. В такому випадку ізолят не відносять до чутливих, а лише до таких, що уникли фторхінолонової резистентності. Принципові позиції визначення чутливості *Enterococcus* spp. до аміноглікозидів співпадають з описаними вище для *viridans Streptococcus* spp. Чутливість ентерококів до ванкоміцину варто оцінювати не раніше 24 год. Інкубації. Ванкоміцин чутливі ізоляти демонструють зону затримки росту з чіткими краями без будь-якого росту в середині самої зони. Якщо краї зони затримки росту стають нечіткими з наявністю колоній у самій зоні визначити результат стає важко, тому рекомендовано додаткове дослідження ПЛР для

підтвердження, навіть якщо діаметр зони затримки росту відповідає референтним значенням. Макроліди та лінкозаміди не рекомендовані для тестування чутливості *Enterococcus* spp. Серед тетрациклінів на сьогодні не визначають чутливість ентерококів до міноцикліну, тетрацикліну та доксицикліну. Визначаючи чутливість до лінезоліду, варто зауважити відсутність I-категорії чутливості ентерококів до даного антибіотика. У *Enterococcus* spp. не визначають чутливість до хлорамфеніколу, фосфоміцину, метронідазолу, стрептоміцину та ріфампіцину. Лише у випадку неускладненої інфекції сечостатевої інфекції викликаній *E. faecalis*, збудник тестують щодо чутливості до нітрофурантоїну без можливості віднесення ізоляту до I-категорії чутливості [29].

Велике значення для зміни етіологічної структури запальних захворювань органів уrogenітального тракту має антибактеріальна терапія, коли під впливом антибіотиків чутливі до них мікроорганізми поступаються місцем більш стійким. Так, наприклад, з появою антибіотиків, активних щодо пеніциліностійких штамів, стафілококи в певній мірі втрачають своє значення в інфекційній патології, поступаючись місцем грамнегативним мікроорганізмам і неспороутворюючим анаеробам, більш стійким до антибіотиків, що широко застосовуються в медицині. Крім цього, велике значення має поява полірезистентних штамів мікроорганізмів, що значною мірою обмежує терапевтичні можливості.

На рисунку 3.5 представлена узагальнена характеристика стійкості до антибіотиків виділених нами штамів ентерококів, визначена за допомогою ДДМ. Перелік антибіотиків визначали з урахуванням сучасних рекомендацій EUCAST.

Ентерококи відомі високим рівнем стійкості до цефалоспоринів за рахунок низької проникливості клітинних оболонок для препаратів цього ряду, вочевидь тому, 86,7 % досліджених штамів виявились стійкими до цефтриаксону. Проте, більшість досліджених штамів виявилось чутливими до антибіотика карбапенемового ряду іміпенему (20,0 %).



Рисунок 3.5 – визначення чутливості клінічних штамів ентерококів до АБП різних хімічних груп

Високий рівень чутливості ентерококи мали до широко вживаного у медичній практиці захищеного β -лактаму амоксицилін / клавуланату, стійкими до якого виявились лише 13,3 % досліджених штамів. Помірний рівень чутливості досліджені клінічні штами виявляли до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7 %, 66,7 % та 40,0 %, відповідно). Найважливішим, з урахуванням завдань нашого дослідження, стало те, що серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

Таким чином, проведення бактеріологічного дослідження забезпечує персоналізований підхід до лікування пацієнтки з урахуванням профілю резистентності збудника до АБП з урахуванням сучасних рекомендацій EUCAST.

3.3 Розробка терапевтичних підступів до лікування аеробного вагініту з урахуванням бактеріологічних показників пацієнток та антибіотикорезистентності збудника

Вульвовагініти та аеробний вагініт як варіант захворювання – це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога та дерматовенеролога жінок всіх вікових категорій у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви, іншими місцевими симптомами. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності захворювання та його рецидивів. Ця негативна тенденція охопила всі групи пацієнток, у тому числі дівчаток у препубертаті, вагітних, жінок у постменопаузі. Недооцінювання ситуації медиками, які нерідко беруть на себе відповідальність призначати терапію тільки за анамнезом, без огляду і обстеження («лікування по телефону»), має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у непереборну проблему. З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необґрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком «головного винуватця» запального процесу, що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниженню імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції [31, 32].

Отже, на сьогоднішній день мікроекосистема піхви розглядається як складна багатокомпонентна система з великою кількістю регуляторних механізмів, спрямованих на підтримку власного гомеостазу. Найменші зміни стану макроорганізму можуть викликати порушення складу вагінального біоценозу, спричиняючи виникнення захворювань, що супроводжуються виділеннями зі статевих шляхів. Серед останніх на особливу увагу заслуговує аеробний вагініт через його здатність

підвищувати ризик розвитку акушерської патології та перинатальних ускладнень [10].

Асоціації аеробних та анаеробних бактерій з грибами та вірусами здатні формувати біоплівки, які представлені складними міжклітинними зв'язками, що покриті полісахаридним матриксом, з численними каналами, по яких відбувається постачання поживних речовин та виведення продуктів життєдіяльності мікроорганізмів. Дана еволюційна властивість сприяє більш високій адгезивній здатності, стійкості та резистентності інфектів, що значно ускладнює процес лікування [10, 32].

Внаслідок достатньо високої поширеності змішаних інфекцій призначення емпіричної монотерапії антибактеріальними препаратами проти передбачуваного збудника може зумовити ще більш виражені порушення мікробіоценозу піхви, тому за можливості необхідно проводити бактеріологічне дослідження з виявленням рівнів фактичної антибіотикорезистентності мікробного агенту до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп.

За неможливості проведення бактеіологічного дослідження, виправданим є емпіричне призначення комбінованих медикаментозних засобів з максимально широкою антимікробною дією. За рекомендаціями 2018 р. щодо діагностики та лікування захворювань, що супроводжуються вагінальними виділеннями, пропонуються наступні заходи при аеробному вагініті [31]:

- застосування антибіотиків широкого спектра дії, активних відносно більшості бактерій кишкового походження, є необхідним;
- рекомендовано призначати препарати для місцевого лікування, що забезпечує високу концентрацію та належну часову експозицію антибактеріальних засобів в піхві;
- профілактикою рецидивів аеробного вагініту слугує адекватне первинне лікування даного захворювання;
- усім вагітним із симптомами аеробного вагініту слід призначити

своєчасне та раціональне лікування, оскільки це сприятиме зменшенню інтранатальних та післяпологових ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених досліджень встановлено, що у пацієнток з аербним вагінітом домінантна мікрофлора піхви в основному представлена *Staphylococcus* spp. - у 22 (32,4 %), *Enterobacteriaceae* – у 16 (23,5 %), *Enterococcus* spp – у 15 (22,1 %), *Streptococcus* spp. – у 10 (14,7 %) у високих показниках щільності колонізації (на рівні $\geq 10^4$ КОУ / мл). Також відзначена можливість утворення міжвидових асоціацій *Staphylococcaceae* і *Enterobacteriaceae* та *Staphylococcaceae* і *Enterococcaceae* (29,4 % та 22,1 %, відповідно).

2. Визначення стану мікробіоценозу практично здорових жінок показало, що у 100 % мікроскопічно, були визначені у жінок групи порівняння морфотипи *Lactobacillus* spp. При проведенні бактеріологічного дослідження у структурі мікробіоценозу домінували непатогенні стафілококи - *S. epidermidis* - у 8 (21,6 %), *S. saprophiticus* – у 5 (13,5 %), *Corynebacterium* spp. – у 7 (18,9 %). Наявність збудників аеробного вагініту була верифікована лише у 3 осіб: *S. agalactiae* – у 2 (5,4 %), *E. coli* – у 1 (2,7 %)

3. За результатами визначення чутливості клінічних штамів ентерококів до АБП різних хімічних груп встановлено, що ентерококи характеризувались високим рівнем стійкості до цефалоспоринів на рівні 86,7%. Помірний рівень чутливості досліджені клінічні штами виявляли до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7 %, 66,7 % та 40,0 %, відповідно). Найбільш чутливими ентерококи виявились амоксацилін/клавуланату (стійкими до якого виявились лише 13,3 % досліджених штамів) іміпенему (20,0 %). Серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

4. Внаслідок достатньо високої поширеності змішаних інфекцій призначення емпіричної монотерапії антибактеріальними препаратами проти передбачуваного збудника може зумовити ще більш виражені порушення

мікробіоценозу піхви, тому за можливості необхідно проводити бактеріологічне дослідження з виявленням рівнів фактичної антибіотикорезистентності мікробного агенту до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. *Int J STD AIDS*. 2018. Vol. 29, №13. P. 1258-1272.
2. Mason M.J., Winter A.J. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect*. 2017. Vol. 93, №1. P. 8 - 10.
3. The aetiology of vaginal symptoms in rural Haiti / Bristow C.C., Desgrottes T., Cutler L. et.al. *Int J STD AIDS*. 2014. Vol. 25, № 9. P. 669-75.
4. Бондаренко Г.М. Менеджмент синдрому патологічних вагінальних виділень: сучасні можливості лабораторної діагностики. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 1 (87). С. 52-56.
5. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2 - 3 червня 2022 року : тези доп. - Одеса : ОНМедУ, 2022. - 174 с
6. Аналіз показників імунітету у жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза залежно від періоду менструального циклу/ Руденко А.В., Пасечніков С.П., Ромащенко О.В та ін. *Всеукраїнський науково-практичний журнал Health of woman*. 2018. №. 2 (128). С. 32 - 39.
7. Волков Т.А. Большакова Г.М. Мікрофлора піхви у жінок репродуктивного віку в нормі і при різній патології . (Огляд літератури) *Annals of Mechnikov Institute*. № 1. 2009. С.5 - 13.
8. Adherence of Bacteria to Vaginal Epithelial Cells at Various Times in the Menstrual Cycle / Sobel J.D., Schneider J., Kaye D.et.al / *Infection and Immunity* - 1981. № 1 (32). P. 194 - 197. doi: 10.1128/iai.32.1.194-197.1981.

9. Кравченко О.В. Сучасна пробіотична система Флоріка: можливості використання в акушерстві та гінекології (Оглядова стаття). *Health of woman*. 2018. № 10 (136). С.38 – 43; doi 10.15574/HW.2018.136.38
10. Динамічні зміни мікробіоценозу піхви в контексті діагностики та лікування захворювань, що супроводжуються вагінальними виділеннями. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2019. № 7-8 (128-129). С. 69 – 72.
11. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / Brotman R. M., Sharadell M. D., Gajer P. et.al. *Menopause*. 2014. № 21 (5). P. 450 - 458.
12. Особливості мікрофлори при дисбактеріозах урогенітального тракту у жінок / Скляр Т. В., Медведєва О. М., Дрегваль О. А. та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Том 6, № 2 (30). С. 146 - 151
13. Михайліченко І.В., Голодок Л.П., Вінніков А.І. Дослідження умовно-патогенних мікроорганізмів – чинників дисбіозу урогенітального тракту та їх здатність до біоплівкоутворення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4, Том 4 (116) С. 207 - 209.
14. Нормальна мікрофлора урогенітального тракту та її роль у підтриманні імунітету слизових оболонок / Воронкова О. С., Сірокваша О. А., Полішко Т.М. та ін. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія*. 2008. Вип.16. т.1.- С. 51 - 56
15. Бурка О.А., Тутченко Т.М. Лабораторна оцінка етіології патологічних вагінальних виділень. *Всеукраїнський науково-практичний журнал Health of woman*. 2019. №4 (140). С. 64 - 66.
16. Хміль С. В., Романчук Л. І., Кучма З. М. Х65 Акушерство: Підручник. — Тернопіль: Підручники і посібники. 2008. — 624 с.
17. Нікітіна І. М. Особливості біоценозу та функціональної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2 . С. 61 – 66.
18. Charlene WJ Africa, Eveline Kaambo. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *Afr J Reprod Health*. 2017. № 21 (2) P. 108-

118.

19. Патогенез поширених аеробних бактерій при аеробному вагініті і несприятливих результатів вагітності: описовий огляд / Сяотун Ма, Минг Ву, Инмэй Ван та ін. *Репродуктивне здоров'я*. 2022. № 21. doi.org/10.1186/s12978-021-01292-8.

20. Гетерогенність та біологічні властивості бактерій роду *Enterococcus* – збудників гнійно-запальних процесів сечовивідних шляхів. / Пилюгін С.В, Корнєєв О.І,Воропай А.Ю та ін. Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності XV з'їзд українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного (тези доповідей). 2011. - С.132

21. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginiosis/ Dermendjiev T, Pehlivanov B, Hadjieva K, et.al. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2015. 54 (9) С. 4 - 8.

22. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis / Cha Han Wenjuan Wu, Aiping Fan et.al. *Arch Gynecol Obstet*. 2015. № 291 (2). Р. 251 - 257.

23. Аеробний вульвовагініт у жінок репродуктивного віку / Сидорчук Л.І., Бліндер О.О, Міхєєв А.О. та ін. Актуальні проблеми фізичного виховання та здоров'я людини Матеріали VI-ої Міжнародної заочної науково-практичної конференції (7–8 грудня 2020 року). 2020. С. 109

24. Кузнєцова І. В., Ших Е.В. Аеробний вагініт:термінологічні новини та вибір емпіричної терапії. *Гінекологія, акушерство, безплідний шлюб*. 2017. №5 (110). С.46 - 49

25. Європейське керівництво щодо ведення пацієнток з вагінальними виділеннями міжнародного союзу проти інфекцій що передаються статевим шляхом. BOO3 /Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, et.al. 2018. С. 34 – 41. DOI :10.18370/2309-4117.2019.48

26. Практичні підходи до обстеження жінок з аномальними вагінальними виділеннями: огляд доказових рекомендацій / Бурка О.А. Шумицький А.В. Семенюк Л.М. та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021.

№ 61. С.57 – 65.

27. Уніфікація лабораторних методів досліджень в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / І.І.Мавров, О.П.Белозоров, Тацька Л.С. та ін.. / Наук. Вид.- Харків: Факт. - 2000. – С. 120

28. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM): *Clinical Infectious Diseases Advance*. 2013.С. 104

29. EUCAST Disk Diffusion Test Methodology: Disk diffusion - Manual v 9.0 (1 January, 2021)

30. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL: наук.-метод. посіб. Київ: Вид-во Морион, 2000.С. 320

31. “European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge.”/ Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2018. 1258–72.

32. Кузнєцова І. Труднощі терапії аеробного вагініту і шляхи їхнього подолання. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. 4. С. 30 – 35.

Додатки

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

сільськогосподарських тварин та утриманням їх в покращених умовах, можна значно зменшити рівень захворюваності і, відповідно, навантаження ліками.

За більш ніж 80 річну історію використання антимікробних препаратів мікробіологи наголошують на забороні використання антибіотиків як харчових добавок або профілактичних засобів, обмеженні терапевтичного застосування таких препаратів та їх використання лише у випадках, коли вони були б виправдані за бактеріологічними даними. Також необхідно прийняти рішення щодо того, які ліки можна було б з користю продовжувати використовувати у ветеринарній медицині. Немає лікарських засобів, які, ймовірно, будуть корисними в медицині для використання у тваринництві. Жоден препарат не буде корисним у ветеринарії для використання в якості кормової добавки.

THE IMPORTANCE OF ENTEROCOCCI IN THE OCCURRENCE OF PATHOLOGICAL CONDITIONS OF THE UROGENITAL SYSTEM

Shmatko V. I.

Scientific supervisor: Filimonova N. I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

megiddo@ukr.net

Introduction. Modern infectology is characterized primarily by the predominance of opportunistic infections among pathogens. Of particular interest are microorganisms of the genus *Enterococcus*, which are representatives of the normal microflora of humans and animals, found in food, water, plants, animals, birds and insects. In humans, as in animals, they live in the intestines, female genital tract, less often in the urethra of men and in hospital conditions. Enterococci were originally classified as group D streptococci, but are now considered a separate genus. The genus *Enterococcus* includes >17 species, of which the most common are *E. faecalis* and *E. faecium*. In clinical material from humans, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gilvus* and *E. pallens* are more common than other species. These microorganisms are the most common etiological causes of infection in humans, including endocarditis, urinary tract infection, prostatitis, intra-abdominal infection, cellulitis and wound infection with concomitant bacteremia. Most infections caused by enterococci are endogenous in nature and are caused by the invasion of microorganisms with excessive colonization of these bacteria of attachment sites. Studies have convincingly shown the possibility of nosocomial infection, especially with a high frequency of use of broad-spectrum cephalosporins. It should be noted that the proliferation of multidrug-resistant species of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* is particularly dangerous. These microorganisms have the ability to quickly acquire resistance to many antibacterial drugs and transmit it to other bacteria..

The aim. Study of the etiological structure and antibiotic resistance of opportunistic infections isolated in patients with genitourinary pathology.

Materials and methods. It was examined 50 patients aged 16 to 72 years who were on inpatient treatment in the state institution "Institute of Dermatology and Venereology of NAMSU". Identification of microorganisms was carried out using microbiological methods: bacteriological – identification of microorganisms according to generally accepted microbiological schemes of isolation and identification of microorganisms.

Research results. As a result of the study, 15 strains of enterococci were isolated from the clinical material of 50 patients: 7 strains from the vagina of women with nonspecific inflammatory diseases of the urogenital tract, 3 strains from the urine of patients with urinary tract infections, 5 strains from the urethral discharge of men with nonspecific infections of the urogenital tract. Due to the identification carried out, the isolated enterococci were assigned to the following species: *E. faecalis* – 13 strains (88.9%), *E. faecium* – 2 strains (or 11.1%). It was found that all clinical strains of *E. faecalis* lysed erythrocytes, in contrast to *E. faecium* isolates, in which this feature was absent. Gelatinase activity was present in 8 strains (58.33%) of enterococci, of which 7 strains (95.24%) were *E. faecalis* and 1 strain (4.76%) was *E. faecium*.

Recently, the world has seen an increase in antimicrobial resistance of enterococci, in particular *E. faecalis*, which negatively affects the results of treatment of patients. According to the literature, the frequency of resistance to different groups and classes of antimicrobial drugs has significant fluctuations in different countries. It is known that the success of initial antibiotic therapy of nosocomial purulent-inflammatory infection caused by *Enterococcus* strains depends on the correct choice of antibiotic, which is possible in the presence of data on its resistance. Given the latter, it was advisable to determine the sensitivity of the isolated strains to antibiotics. The lowest activity against *E. faecalis* strains showed natural penicillins, resistance to which was $58.8 \pm 1.19\%$. Semi-synthetic penicillins (ampicillin and amoxicillin) also showed low activity – 27.4 ± 0.88 and $32.5 \pm 1.86\%$ of *E. faecalis*. Insensitivity to oxacillin was shown by $34.3 \pm 1.22\%$ of the tested strains. Resistance to gentamicin, amikacin and netilmicin was almost at the same level and was 35.9 ± 0.96 ; 35.6 ± 1.16 and $35.1 \pm 1\%$, respectively. Tetracyclines (tetracycline and doxycycline) had low activity against the studied strains of *E. faecalis*. Resistance to these drugs was $30.0 \pm 1.0\%$ and ranged from ($P \pm tm$) 29.0 – 31.0% (16.0 ± 1.0 and $44.0 \pm 1.64\%$, respectively). At the same time, when determining the sensitivity to antibiotics of the isolated strains of *E. faecium*, sensitivity was established only to tetracycline (MIC 1-2 $\mu\text{g/ml}$).

Conclusions. *Enterococcus* is a group of opportunistic bacteria capable of causing autoinfection or exogenous infection when accumulated in the environment. Therefore, the role of the genus *Enterococcus* in the pathogenesis of human pyo-inflammatory diseases is beyond doubt, but remains poorly understood.

In the last decade, the role of two species of enterococci – *E. faecalis* and *E. faecium* – as pathogens, including nosocomial, in inflammatory diseases of the genitourinary system.

A high level of antibiotic resistance was found in the isolated enterococci.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

34,66 нм. Після аналізу на УФ спектрофотометрі спостерігався пік поглинання в діапазоні 410 нм.

Висновки. Найкращі результати AgNPs отримані біогенним синтезом в супернатанті культуральної рідини *L. acidophilus* УКМ В-2691 з рН 13, t 50°C. За цих умов спостерігалася зміна кольору на темно коричневий, пік поглинання був зафіксований у діапазоні 410 нм, середній розмір становив 34,66 нм.

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ РОДУ *ENTEROCOCCUS* ДО АНТИБІОТИКІВ РІЗНИХ ХІМІЧНИХ ГРУП У ЖІНОК З АЕРОБНИМ ВАГІНІТОМ

Шматко В.І

Науковий керівник: Філімонова Н.І

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

shmatkovika1407@gmail.com

Вступ. Вульвовагініти та аеробний вагініт як варіант захворювання -це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога та дерматовенеролога жінок у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності захворювання та його рецидивів. Недооцінювання ситуації медиками, які не рідко беруть на себе відповідальність призначати терапію тільки за анамнезом, без огляду та обстеження має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у непереможну проблему. З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необґрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком “головного винуватця” запального процесу що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниження імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції.

Мета дослідження. Вивчення чутливості ентерококів до антибіотиків різних хімічних груп у жінок з аеробним вагінітом

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 68 пацієнток репродуктивного віку (від 20 до 45 років) з приводу запальних захворювань сечостатевого тракту які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні венерології ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України”.

Результати дослідження. Останнім часом у світі спостерігають підвищення рівня антибіотикорезистентності ентерококів, зокрема *E.faecalis*. Причому рівні резистентності мають значні коливання до різних груп і класів антимікробних

препаратів. Рекомендації комітету EUCAST щодо визначення чутливості *Enterococcus* spp., до антибіотиків суттєво відрізняється від інших грампозитивних коків. Серед пеніцилінів визначають чутливість виключно до ампіциліну, за результатами яких оцінюють чутливість до амоксициліну та піперациліну. У *E.faecalis* резистентність до ампіциліну зустрічається дуже рідко, проте штами *E.faecium* часто набувають до нього стійкості. Ентерококи відомі високим рівнем стійкості до цефалоспоринів за рахунок низької проникливості клітинних оболонок для препаратів цього ряду, вочевидь тому, 86,7% досліджених штамів виявились стійкими до цефтриаксону. Проте, більшість досліджених штамів виявилось чутливими до антибіотика карбапенемового ряду іміпенему (20,0%). Помірний рівень чутливості виявили до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7%, 66,7%, та 40,0% відповідно). Серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

Висновки. За результатами ентерококи характеризувалися високим рівнем стійкості до цефалоспоринів на рівні 86,7%. Помірний рівень чутливості виявили до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7%, 66,7%, та 40,0% відповідно). Найбільш чутливими ентерококи виявились амоксацилін /клавуланату (стійкими до якого виявились лише 13,3 % досліджених штамів) іміпенему (20,0%). Серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК: СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ НА МАЙБУТНЄ

Яворська В. С., Гейдеріх О. Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

yavorskavaleria@gmail.com

Вступ. Бактеріальні інфекції є основною причиною хронічних захворювань та смертності. Антибіотики вважаються найкращим методом лікування бактеріальних інфекцій, проте існують прямі докази того, що широке їх використання призвело до появи мультирезистентних штамів бактерій. Основні групи антибіотиків, які зараз використовуються, мають три способи впливу на бактерії: вплив на синтез клітинної стінки, на механізм трансляції та на механізм реплікації ДНК. Проте, стійкість у бактерій може розвинути проти кожного з цих способів. Механізми резистентності включають: експресію ферментів, які модифікують або руйнують антибіотики, таких як β -лактамази та аміноглікозиди; модифікацію клітинних компонентів, наприклад клітинної стінки при резистентності до ванкоміцину та рибосом при резистентності до тетрацикліну, а

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ім. І. І. МЕЧНИКОВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
ВГО «УКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО ФАХІВЦІВ З ІМУНОЛОГІЇ,
АЛЕРГОЛОГІЇ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ТОВ «ЮСТОН ІНФО»

**ЧЕТВЕРТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФОРУМ
ІМУНОЛОГІВ, АЛЕРГОЛОГІВ,
МІКРОБІОЛОГІВ ТА СПЕЦІАЛІСТІВ
КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

**19-21 жовтня 2022 року
м. Харків**

використання у практиці охорони здоров'я високоефективного методу лікування – аутовакцинації.

¹Джораєва С.К., ²Філімонова Н.І.,
²Шаповалова О.В., ¹Іванцова О.К.,
^{1,2}Шматко В.І.

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІКРООРГАНІЗМІВ РОДУ ENTEROCOCCUS, ВИЛУЧЕНИХ ВІД ЖІНОК З АЕРОБНИМ ВАГІНІТОМ

¹ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»,
м. Харків, Україна

²Національний фармацевтичний
університет, м. Харків, Україна

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендемічною мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої є надзвичайно нестабільною величиною і залежить від впливу ендемічних та екзогенних факторів. Будь-яка зміна у вагінальній екосистемі – принциповий фактор ризику для розвитку найбільш поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту: бактеріального вагінозу, кандидозного, протозойного та неспецифічного вагінітів. Вагініти є інфекційними захворюваннями піхви, найбільш часто зустрічаються в структурі венерологічної та гінекологічної патології. Аеробний вагініт – це інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви, зумовлене дією виключно аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відрізняється від бактеріального вагінозу. На мікробіологічному рівні аеробний вагініт не супроводжується ростом анаеробної мікрофлори, тоді як значною мірою спостерігається збільшення частоти виділення

грампозитивних коків: *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококи групи В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* і грамнегативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*. Більшість цих мікроорганізмів мають кишкове походження і колонізують піхву, призводячи до зміни мікробіоценозу. Серед основних збудників аеробного вагініту у останній час велика увага приділяється саме ентерококам, через доведену роль у виникненні зрушень у вагінальній екосистемі і, як наслідок, у генезі внутрішньоутробного інфікування плоду, ускладнень під час пологів та післяродового періоду. Крім того, у 2017 році ВООЗ опубліковано список стійких до дії антибіотиків «пріоритетних патогенів», що являють найбільшу загрозу для здоров'я людини, згідно якого до 2 категорії пріоритетності віднесено *E. faecium*, стійкі до ванкоміцину.

За результатами проведених досліджень встановлено морфологічні, культуральні та ферментативні ознаки у виділених 52 клінічних штамів *Enterococcus spp.*, що дозволило провести видову ідентифікацію і визначити переважання штамів *E. faecalis* (37 штамів – 71,2%): ці культури росли у бульйоні з 6,5% NaCl, на кров'яному агарі викликали α -гемоліз, гідролізували піруват та не розщиплювали арабінозу; та значно меншу кількість ізолятів виду *E. faecium* (15 штамів – 29,8%): розщиплювали арабінозу, але не утилізували піруват. При визначенні чутливості клінічних штамів *Enterococcus spp.* до антибактеріальних препаратів (з урахуванням сучасних рекомендацій EUCAST з використанням еталонного штаму *E. faecalis* ATCC 29212) було встановлено

рівні антибіотикорезистентності, а саме: до цефалоспоринів (48,1%), триметроприму-сульфаметаксозолу (40,4%), фторхінолонів та аміноглікозидів (по 36,5%), при цьому приблизно у чверті досліджених клінічних штамів *Enterococcus spp.* виявлено нечутливість до антибіотика карбапенемового ряду іміпенему. Ванкоміцинрезистентних варіантів серед виділених штамів ентерококів не виявлено (для цих даних необхідно підтвердження молекулярно-генетичними методами, оскільки генетично обумовлена ванкоміцинрезистентність може носити індуктивний характер і не виявляється ДДМ).

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність проведення бактеріологічних досліджень у пацієнток з аеробним вагінітом, що сприятиме індивідуальному підходу до лікування пацієнток, елімінації патогенних мікроорганізмів, відновленню біоценозу піхви, а також мінімізації негативного впливу на організм антимікробних засобів.

¹Джораєва С.К., ¹Щербакова Ю.В.,
¹Гончаренко В.В., ^{1,2}Усич М.І.

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ДОМІНАНТНИХ РІЗНОВІДІВ
СТАФІЛОКОКІВ, ВИЛУЧЕНИХ
ВІД ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ
ДЕРМАТИТ ТА АКНЕ**

1ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»,
м. Харків, Україна

2Національний фармацевтичний
університет, м. Харків, Україна

Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у захисті організму від патогенних мікроорганізмів, хоча

вона сама по собі при певних умовах може бути чинником інфекційного захворювання. У хворих на atopічний дерматит має місце значний перерозподіл співвідношення кількості та різноманітності бактерій нормофлори, що формують мікробіоту шкіри, та *S. aureus*, з переважанням останнього, призводить до підтримки імунного запалення та зниженню чутливості клітин імунної системи до дії гормонів з розвитком стероїдної резистентності. Як і у хворих на atopічний дерматит, виникнення та перебіг вугревої хвороби прямо залежить від стану бар'єрних функцій шкіри. Саме пошкодження шкіри, обумовлені *Cutibacterium acnes*, створюють сприятливі умови для колонізації уражених ділянок умовно-патогенними гноєутворюючими бактеріями та їх трансдермальному проникненню, особливо такими як *Staphylococcus spp.* Потужний арсенал різноманітних факторів патогенності, що обумовлюють здатність мікроорганізму активно знаходити, прикріплюватися, колонізувати і здійснювати інвазію в тропні тканини макроорганізму; протистояти факторам захисту організму господаря і розмножуватися в ньому та викликають розвиток патологічних процесів в органах і тканинах макроорганізму забезпечує їх виживання як на шкірі, так і в секретах сальних і потових залоз. Саме тому вивчення біологічних властивостей стафілококів з означенням їх патогенного потенціалу є необхідним діагностичним заходом для раціональної терапії інфекційних ускладнень алергодерматозів.

При визначенні видового складу стафілококів встановлено, що домінантним видом у хворих на atopічний дерматит був *S. aureus* – 75,2%

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, VIROLOGY AND IMMUNOLOGY

**«СУЧАСНА АНТИМІКРОБНА ТЕРАПІЯ: ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ
ВДОСКОНАЛЕННЯ»**

**MODERN ANTIMICROBIAL THERAPY: PROBLEMS AND WAYS OF
IMPROVEMENT**

**Матеріали
I Науково-практичної дистанційної конференції,
17 листопада 2023 року, Харків**

**Materials of the 1st Scientific and Practical Remote Conference,
Kharkiv, November 17, 2023**

ХАРКІВ
KHARKIV

2023

34,66 нм. Після аналізу на УФ спектрофотометрі спостерігався пік поглинання в діапазоні 410 нм.

Висновки. Найкращі результати AgNPs отримані біогенним синтезом в супернатанті культуральної рідини *L. acidophilus* УКМ В-2691 з рН 13, t 50°C. За цих умов спостерігалася зміна кольору на темно коричневий, пік поглинання був зафіксований у діапазоні 410 нм, середній розмір становив 34,66 нм.

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ РОДУ *ENTEROCOCCUS* ДО АНТИБІОТИКІВ РІЗНИХ ХІМІЧНИХ ГРУП У ЖІНОК З АЕРОБНИМ ВАГІНІТОМ

Шматко В.І

Науковий керівник: Філімонова Н.І

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

shmatkovika1407@gmail.com

Вступ. Вульвовагініти та аеробний вагініт як варіант захворювання -це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога та дерматовенеролога жінок у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності захворювання та його рецидивів. Недооцінювання ситуації медиками, які не рідко беруть на себе відповідальність призначати терапію тільки за анамнезом, без огляду та обстеження має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у непереборну проблему. З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необгрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком “головного винуватця” запального процесу що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниження імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції.

Мета дослідження. Вивчення чутливості ентерококів до антибіотиків різних хімічних груп у жінок з аеробним вагінітом

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 68 пацієнток репродуктивного віку (від 20 до 45 років) з приводу запальних захворювань сечостатевого тракту які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні венерології ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України”.

Результати дослідження. Останнім часом у світі спостерігають підвищення рівня антибіотикорезистентності ентерококів, зокрема *E.faecalis*. Причому рівні резистентності мають значні коливання до різних груп і класів антимікробних

препаратів. Рекомендації комітету EUCAST щодо визначення чутливості *Enterococcus* spp., до антибіотиків суттєво відрізняється від інших грампозитивних коків. Серед пеніцилінів визначають чутливість виключно до ампіциліну, за результатами яких оцінюють чутливість до амоксициліну та піперациліну. У *E.faecalis* резистентність до ампіциліну зустрічається дуже рідко, проте штами *E.faecium* часто набувають до нього стійкості. Ентерококи відомі високим рівнем стійкості до цефалоспоринів за рахунок низької проникливості клітинних оболонок для препаратів цього ряду, вочевидь тому, 86,7% досліджених штамів виявились стійкими до цефтриаксону. Проте, більшість досліджених штамів виявилось чутливими до антибіотика карбапенемового ряду іміпенему (20,0%). Помірний рівень чутливості виявили до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7%, 66,7%, та 40,0% відповідно). Серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

Висновки. За результатами ентерококи характеризувалися високим рівнем стійкості до цефалоспоринів на рівні 86,7%. Помірний рівень чутливості виявили до аміноглікозидних, фторхінолонових, за винятком левофлоксацину, препаратів та триметоприм-сульфаметоксазолу (46,7%, 66,7%, та 40,0% відповідно). Найбільш чутливими ентерококи виявились амоксицилін /клавуланату (стійкими до якого виявились лише 13,3 % досліджених штамів) іміпенему (20,0%). Серед досліджених штамів ентерококів не виявилось ванкоміцинрезистентних варіантів.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НАНОЧАСТИНОК: СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ НА МАЙБУТНЄ

Яворська В. С., Гейдеріх О. Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

yavorskavaleria@gmail.com

Вступ. Бактеріальні інфекції є основною причиною хронічних захворювань та смертності. Антибіотики вважаються найкращим методом лікування бактеріальних інфекцій, проте існують прямі докази того, що широке їх використання призвело до появи мультирезистентних штамів бактерій. Основні групи антибіотиків, які зараз використовуються, мають три способи впливу на бактерії: вплив на синтез клітинної стінки, на механізм трансляції та на механізм реплікації ДНК. Проте, стійкість у бактерій може розвинути проти кожного з цих способів. Механізми резистентності включають: експресію ферментів, які модифікують або руйнують антибіотики, таких як β -лактамази та аміноглікозиди; модифікацію клітинних компонентів, наприклад клітинної стінки при резистентності до ванкоміцину та рибосом при резистентності до тетрацикліну, а

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Ступінь вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування Освітня

програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ**Завідувачка кафедри
мікробіології, вірусології та
імунології**

Наталія ФІЛІМОНОВА

"___" _вересня_____2022 року

ЗАВДАННЯ**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ****Вікторії Шматко**

2. Тема кваліфікаційної роботи: " **Вивчення ролі мікроорганізмів роду *Enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту**", керівник кваліфікаційної роботи:

Наталія Філімонова, д.мед.н., професор.

затверджений наказом НФаУ від " №

3. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи _ грудень 2022 р.

4. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: предмет дослідження – штами *Enterococcus* spp, ізольовані від хворих; мета – вивчення ролі ентерококів у розвитку аеробного вагініту з урахуванням бактеріологічних показників пацієнтів та антибіотикорезистентності збудника.

5. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; аналітичний огляд; об'єкти, матеріали та методи досліджень; аналіз та узагальнення результатів; висновки.

6. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): результати мікроскопічних та бактеріологічних досліджень у вигляді 13 рисунків, 2 таблиць

7. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.1 Колонізаційна резистентність біотопу нижніх статевих шляхів жінок	Ірина ТИЩЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології		
Аналіз та узагальнення отриманих результатів	Ольга ГЕЙДЕРІХ, доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології		

8. Дата видачі завдання _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування наукового напрямку дослідження	вересень	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	вересень	виконано
3	Вибір об'єктів і методів дослідження	вересень	виконано
4	Розробка календарної схеми проведення експерименту	жовтень	виконано
5	Проведення досліджень	листопад	виконано
6	Оформлення кваліфікаційної роботи та списку використаних джерел	грудень	виконано

Здобувач вищої освіти

Вікторія ШМАТКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія ФІЛІМОНОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шматко Вікторія Ігорівна	Вивчення ролі мікроорганізмів роду <i>enterococcus</i> в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту	Studying the role of microorganisms of the genus enterococcus in the development of inflammatory diseases of the genitourinary tract	проф. Філімонова Н. І.	проф. Кірсев І. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока

Ф А2.8-03-110

Дублікат виданий від 28.12.2023р.

ВИСНОВОК**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110972 від «29» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Шматко Вікторії Ігорівни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Вивчення ролі мікроорганізмів роду *Enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту / Study of the role of microorganisms of the genus *Enterococcus* in the development of inflammatory diseases of the genitourinary tract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА****2%****20%**

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Вікторії ШМАТКО

на тему: «Вивчення ролі мікроорганізмів роду *enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту»

Актуальність теми. Стан сучасної інфектології характеризується, перш за все, превалюванням серед збудників інфекційної патології представників умовно-патогенних мікроорганізмів. Ці тенденції реєструються при патології різних органів людини, включаючи органи жіночої репродуктивної системи. Серед інфекційно-запальних захворювання органів малого тазу у жінок привертає увагу аеробний вагініт, як інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви. Етіологічними чинниками аеробного вагініту виступають виключно аеробні умовно-патогенні мікроорганізми. На мікробіологічному рівні аеробний вагініт не супроводжується ростом анаеробної мікрофлори, тоді як значною мірою спостерігається збільшення частоти виділення грампозитивних коків: *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококи групи В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. і грамнегативних мікроорганізмів роду *Enterobacteriaceae*, особливо *Escherichia coli*. Особливу увагу привертає встановлення мультирезистентності у більшості збудників даної хвороби і за даними звіту CDC 2019 такий стан поширення антибіотикорезистентності становить найбільшу актуальну загрозу. Серед основних збудників аеробного вагініту у останній час велика увага приділяється саме ентерококам, через доведену роль у виникненні зрушень у мікробіоценозі сечостатевого тракту і, як наслідок, у генезі внутрішньоутробного інфікування плоду, ускладнень під час пологів та після родовому періоді.

У зв'язку з цим актуальним є визначення антибіотикочутливості збудників ентерокової інфекції для ефективної терапії інфекційних захворювань.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

За результатами досліджень здійснені послідовні та логічні висновки. Автором науково-обґрунтовані та розроблені методичні підходи щодо оцінки мікробіоценозу піхви здорових жінок репродуктивного віку. В роботі означені особливості зсувів у мікробіоценозі жінок хворих на аеробний вагініт. Представлені дані щодо широти розповсюдженості та циркуляції фенотипів ентерококів, вилучених від жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом. Розроблені мікробіологічні критерії до корекції аеробного вагініту, спричиненого ентерококами.

Оцінка роботи. За актуальністю, наукової новизною, високим рівнем проведених досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики, а також обґрунтованістю висновків кваліфікаційна робота відповідає вимогам щодо кваліфікаційних робіт такого рівня.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

ШМАТКО Вікторія повністю опанувала методи забору матеріалу для проведення досліджень, професійно засвоїла методи та етапи лабораторних та статистичних досліджень з метою вивчення антибіотикочутливості ентерококів, як потенційних збудників аеробного вагініту.

В процесі виконання роботи магістрант гідно навчилася систематизувати, узагальнювати та аналізувати отримані результати дослідницької роботи, продемонструвала здатність самостійно сформулювати наукову мету та вирішити серйозні наукові завдання за рахунок використання відповідних методів.

За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота ШМАТКО В. «Вивчення ролі мікроорганізмів роду *enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту» відповідає вимогам, які висувуються до кваліфікаційних робіт та може бути представлена у Державну екзаменаційну комісію для захисту.

Науковий керівник _____

Наталія ФІЛІМОНОВА

« 11 » грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Вікторії ШМАТКО

на тему: «Вивчення ролі мікроорганізмів роду *enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту»

Актуальність теми. Вульвовагініти та аеробний вагініт як варіант захворювання -це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога та дерматовенеролога жінок у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності захворювання та його рецидивів. Недооцінювання ситуації медиками, які не рідко беруть на себе відповідальність призначати терапію тільки за анамнезом, без огляду та обстеження має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у непереборну проблему. З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необгрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком “ головного винуватця” запального процесу що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниження імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції.

Одним з напрямків боротьби з розповсюдженням антибіотикорезистентності є своєчасне визначення чутливості мікроорганізмів до певних антимікробних препаратів, що включені до схеми лікування пацієнта. Саме тому серед методів лабораторної діагностики інфекційних хвороб, значущу роль відіграють методи визначення чутливості/стійкості

збудників до обраних антибіотиків. Отже, удосконалення методів діагностики є вельми актуальною задачею сьогодення.

Теоретичний рівень роботи. Автором опрацьовано достатня кількість закордонних та вітчизняних літературних джерел за темою роботи, розкрито та обгрунтовано вибір методичних підходів до виконання роботи. Здобувачка розкрила тему роботи на достатньому теоретичному рівні, в повному обсязі з'ясувавши основні поняття та терміни, що стосуються головної мети кваліфікаційної роботи. Здобувачка проаналізувала сучасні методи, які застосовують з метою оцінки мікробіоценозу піхви у жінок, визначення критерієв мікробіологічної діагностики та визначення антибіотикочутливості у збудників інфекційної патології. Оснанене сприятиме індивідуальному підходу до лікування пцієнток та мінімізації негативного впливу на організм антимікробних засобів.

Пропозиції автора по темі дослідження. На основі проведених досліджень визначені конкретні обгрунтовані критерії щодо оцінки стану мікробіозу піхви здорових жінок. Встановлені особливості зсувів мікробіоценозів у жінок, що мають діагностичне значення. Проаналізовано ефективність загальноприйнятих методів визначення антибіотикочутливості. Отримані дані можливо використовувати для мікробіологічної діагностики та визначення оптимально-ефективної терапії пацієнтів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обгрунтованість.

Результати проведеного дослідження можуть бути впроваджені у роботу мікробіологічних лабораторій медичного профілю та у навчальну програму кафедр мікробіолоічного напрямку вищих навчальних закладів. Отримані дані сприятимуть розробці та удосконаленню підходів до комплексної лабораторної діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з аеробним вагінітом з урахуванням. Окремі положення магістерської роботи були представлені та опубліковані у вигляді тез на науковій конференції: «Четвертий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (за участю міжнародних спеціалістів)», 19 - 21 жовтня 2022 року м.

Харків, Україна, III Всеукраїнська науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2022 рік, м. Харків, I Науково-практичної дистанційній конференції, 17 листопада 2023 року «Сучасна антимікробна терапія: проблеми та шляхи вдосконалення», IV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 6-7 грудня 2023 р.

Недоліки роботи. Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення кваліфікаційної роботи немає. У роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, деякі роботи зі списку використаної літератури виходять за межі десятирічного рекомендованого періоду аналізу літератури за проблемою дослідження. Вказані зауваження в цілому не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. За актуальністю, обсягом досліджень, практичною значущістю кваліфікаційна робота ШМАТКО В. «Вивчення ролі мікроорганізмів роду *enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути представлена у Державну екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент _____ проф. Ігор КІРЄЄВ

« 14» грудня 2020 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11

засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології

від 20.12.23

м. Харків

« 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: **«Вивчення ролі мікроорганізмів роду *Enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту»** магістрантки спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску Вікторії ШМАТКО
(прізвище, ім'я, по-батькові)

Науковий керівник: доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к. фарм н., доцент **Наталія ФІЛІМОНОВА**

Рецензент: проф ЗВО кафедри фармакології та фармакотерапії, д. мед. н., професор **Ігор КІРЄЄВ**

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки 2 курсу Вікторії ШМАТКО
(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: **«Вивчення ролі мікроорганізмів роду *Enterococcus* в розвитку запальних захворювань сечостатевого тракту»**

Голова
Секретар

Наталія ФІЛІМОНОВА
Олена КОШОВА

Магістерську роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«___» _____ 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук, професор

_____ /Ірина РИЖЕНКО/

Кваліфікаційну роботу
захищеноу Екзаменаційній
комісії

«_____» _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук,
професор

_____/ Ірина РИЖЕНКО /