

ISSN 2309-4117



9 772309 411702

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№1 (67), 2023

РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ: СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ

Т.Ф. ТАТАРЧУК, Н.Ф. ЗАХАРЕНКО, І.П. МАНОЛЯК,
В.С. СОЛЬСЬКИЙ, Т.М. ТУТЧЕНКО



ТРИЛИСТ™

www.reproduct-endo.com



ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ: СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67_56-62

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2934-3157

І.П. МАНОЛЯК

к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог кабінету ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9449-6486

В.С. СОЛЬСЬКИЙ

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6083-976X

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакти:

Захаренко Наталія Феофанівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-80-87;
+38 (044) 272-10-72
Email: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Гармонійне функціонування репродуктивної системи жінки забезпечується злагодженою взаємодією безлічі внутрішніх та зовнішніх механізмів. Так, підґрунтям фізіологічного захисту статевих шляхів від інвазії чужорідної мікрофлори є стійкий гомеостаз вагінального нормоценозу. Порушення балансу в екосистемі піхви закономірно супроводжуються втратою бар'єрної функції, активацією росту умовно-патогенної мікрофлори та розвитком захворювань інфекційно-запального характеру. Статистичні дані свідчать, що саме інфекційні процеси статевих шляхів, типовими проявами яких є патологічний характер вагінального секрету, поява неприємного запаху та різного роду суб'єктивний дискомфорт, слугують приводом звернень до акушера-гінеколога в переважній кількості випадків [1]. Водночас появу нетипових вагінальних виділень зауважують близько третини всіх гінекологічних хворих, що в 45–80% випадків має під собою прояви дисбіозу – бактеріального вагінозу (БВ) [1, 2]. Пильна увага фахової спільноти до цієї проблеми зумовлена високою поширеністю БВ серед усіх категорій жіночого населення, частка якого становить 20–60% залежно від соціально-популяційних передумов [3, 4]. За даними J.D. Sobel, на частку БВ серед усіх вульвовагінальних інфекцій припадає понад 60% [5]. Ознаки БВ виявляють у 24% клінічно здорових жінок, у 37% жінок у період вагітності та у 62–80% невагітних жінок зі скаргами на характер вагінального секрету [6].

Експерти Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) розглядають БВ як клінічний синдром, що характеризується кількісним та якісним пригніченням лактобактерій із заміщенням у вагінальному біотопі перекиспродуковувальних штамів різними видами анаеробних мікроорганізмів [7]. У нормальних умовах можливість ефективного функціонування вагінального бар'єра забезпечується сумарною концентрацією лакто- та біфідобактерій не менш ніж 95%, що гарантує достатній синтез пероксидів, лізоциму, молочної кислоти та протидію росту чужорідних штамів. Видовий спектр екзогенної флори в умовах БВ може бути досить широким, проте

типovими її представниками залишаються мікроаерофільні (*Gardnerella vaginalis*) та облигатно-анаеробні (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Atopobium vaginae* та ін.) мікроорганізми [8]. Наслідками мікробіологічного зсуву в бік анаеробного компоненту є руйнування захисного шару слизу, фіксація бактерій до епітеліоцитів, накопичення продуктів їхньої життєдіяльності (поліамінів, ферментів сіалідази, колагенази, протеази та ін.), та зростання рН понад 4,5, що зі свого боку створює антагоністичні умови для життєдіяльності лактобацил і поглиблення дисбалансу в біотопі [9–11]. Дисметаболичні порушення у вагінальному просторі та зниження рівня молочної кислоти супроводжуються втратою антиоксидантного захисту слизового покриву з активацією локального імунітету, вивільненням низки цитокінів і розвитком низькоградієнтного запального процесу [12].

Більшість фахівців відносить БВ до групи так званих біоплівкових полімікробних процесів [13]. Бактеріальною біоплівкою є скупчення бактерій, вбудованих у власнопродуковану матрицю, фіксованих до поверхні та між собою. До складу матриксу біоплівки переважно входять білкові (наприклад, фібрин), полісахаридні (наприклад, альгінат) сполуки та залишки спільно накопиченої екологічної ДНК [14]. Приховані матриксом від імунної системи господаря та бактерицидних засобів, бактерії в біоплівках спричинюють локальне пошкодження тканин і в перспективі слугують джерелом загострення інфекції [16, 19] (рис. 1).

За даними різних авторів, когезивна (біоплівкова) форма *G. vaginalis* трапляється у 70–90% пацієнток із рецидивним БВ та має

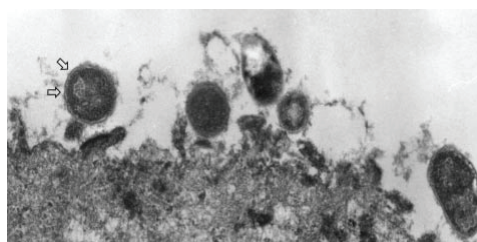


Рисунок 1. Електронно-мікроскопічне зображення грам-позитивних бактерій, адгезованих до вагінального епітелію
Стрілкою вказано на характерну клітинну стінку.
Swidsinski. Biofilms in Bacterial Vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005 [16].

вдвічі вищу агресивність проти її диспергованого варіанта [15, 16]. Результати нещодавніх досліджень змішаних біоплівок при БВ демонструють значне посилення експресії генів вірулентності *G. vaginalis* у процесі її взаємодії з іншими бактеріальними видами [17, 18]. Широко відомі в клінічній практиці «ключові клітини», наявність яких у вагінальному мазку є патогномонічною ознакою БВ, є нічим іншим, як відшарованим епітеліоцитом, вкритим бактеріальною біоплівкою (рис. 2).

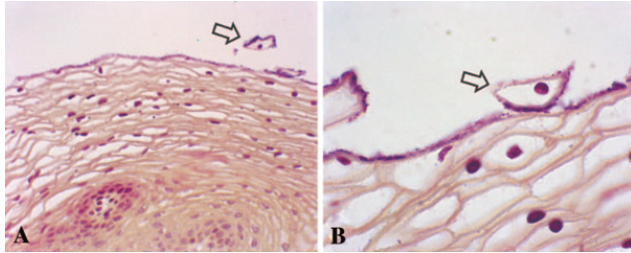


Рисунок 2. Гістологічний препарат епітелію піхви пацієнтки з БВ, вкритий безперервною біоплівкою (фарбування за Грамом у модифікації Брауна-Хопса)

Стрілкою вказано на десквамований епітеліоцит з елементами бактеріальної біоплівки («ключові клітини»). Swidsinski. Biofilms in Bacterial Vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005 [16].

Разом із тим БВ самостійно не несе значущого ризику для життя пацієнок, але є чинником розвитку широкого спектру акушерсько-гінекологічних ускладнень. Тривале порушення природного імунітету вульвовагінальних шляхів сприяє приєднанню аеробної флори – стрептококів, стафілококів, бактерій кишкової групи та трихомонад, а також різко підвищує ризику інфікування статевим шляхом герпесвірусною, папіломавірусною інфекціями й вірусом імунодефіциту людини [19–21]. Відомою є роль БВ як тригера канцерогенезу через здатність продуктів анаеробної життєдіяльності – нітрозамінів – при контакті з цервікальним епітелієм сприяти аномальній трансформації його клітин [8]. Водночас розщеплення бактеріальними муциназами цервікального слизу спрощує подальше поширення патогенів на вищерозташовані органи репродуктивної системи [22]. Типовим прикладом висхідного поширення інфекції при БВ є запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Згідно з результатами дослідження PEACH (Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health), гістологічний аналіз матеріалів 808 пацієнок, прооперованих з приводу ЗЗОМТ, у 59% підтвердив наявність БВ-асоційованої флори, тоді як *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis* визначалися лише в 40% випадків [23].

Дані, отримані в низці досліджень, свідчать про наявність взаємозалежності між захворюваністю на БВ і розвитком порушень репродуктивної функції. Так, метааналіз, який включив 3229 пацієнок, показав, що наявність БВ асоціювалась із у 3,3 раза вищою частотою випадків безпліддя, особливо трубного генезу, порівняно з жінками без змін у вагінальному біотопі [24]. До того ж активація локального імунітету та субклінічного запального процесу слизової піхви на тлі БВ є згубним чинником для компонентів сім'яної рідини, що виступає додатковим механізмом появи збоїв у фізіології запліднення [25, 26].

Важко переоцінити небезпеку БВ в акушерській практиці, що зумовлено його здатністю багаторазово підвищувати ризику спонтанного переривання вагітності, передчасних пологів, раннього вилиття навколоплідних вод, розвитку хоріоамніоніту, інфікування плода та післяпологового ендометриту [27, 28].

Незважаючи на тривалу історію БВ як нозології та існування загальноприйнятого алгоритму його лікування, пошук ефективних терапевтичних підходів триває і досі. Основною нерозв'язаною проблемою терапії БВ залишається швидкий регрес клінічного ефекту та висока частота рецидивів. Близько 80% випадків пролікованого БВ супроводжуються появою повторних епізодів захворювання впродовж перших 9 місяців спостереження [29]. Згідно з результатами дослідження С.С. Bradshaw і співавт., у період однорічного спостереження після завершення курсу антибіотикотерапії фіксувалося 69% випадків прогресування вагінального дисбіозу та 58% випадків повного рецидиву БВ [30].

Нестійкість клінічного ефекту медикаментозного лікування БВ має поліфакторний характер і багато в чому пояснюється природою самого захворювання. Відомо, що самостійне застосування антибіотикотерапії не дозволяє досягти повної елімінації патогенної флори та призводить лише до тимчасової супресії біоплівки [31]. Водночас кожний наступний повторний епізод БВ і його лікування є потенційним тригером розвитку антибіотикорезистентності у причетних груп мікроорганізмів [32]. Вже сьогодні результати клінічних та лабораторних досліджень свідчать про зростання резистентності анаеробної флори до антибактеріальних препаратів [33, 34]. За даними мікробіологічного оцінювання зразків, отриманих у 321 жінки з рецидивним БВ, у 68% випадків виділена *G. vaginalis* демонструвала відсутність відповіді до метронідазолу [34]. У підсумку проведеного *in vitro* аналізу тридцяти БВ біоплівок Р. Alves і співавт. встановили їхню повну резистентність до метронідазолу та тинідазолу зі збереженням чутливості до кліндаміцину на рівні 33% [35]. Водночас широкий спектр протимікробної активності низки препаратів передбачає можливість одночасного впливу на групу патогенів, що в практичних умовах недостатньо реалізується й супроводжується згубним впливом на фізіологічну мікробіоту статевих шляхів. Навіть при досягненні повної бактеріальної елімінації, відсутність у посттерапевтичний період передумов для колонізації вагінального тракту лактофлорою зумовлює сприятливе середовище для повторного розмноження облігатних анаеробів і рецидиву БВ [36].

У сучасних умовах через поглиблення розуміння патогенезу БВ спостерігається значна зацікавленість наукової спільноти новими перспективами його лікування, фокус якого змістився з аспекту лише бактеріальної деконтамінації до можливості впливу на стійкість біоплівки, відновлення мікробіологічних, метаболічних та імунних параметрів вагінального біотопу. Результати пошуку в зазначених напрямках свідчать про терапевтичні можливості лікування БВ місцевими ДНКазами, ретроциклінами, пробіотиками, антисептиками, природними протимікробними засобами та сполуками рослинного походження [37]. Прикладом сучасного поліфітопрепарату з антибактеріальною, протизапальною і

репаративною дією є засіб місцевої дії Феміріл, який поєднує в собі олійні екстракти листя волоського горіха (*Jugans regia*), квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*), листя обліпихи крушиновидної (*Hippophae rhamnoides*) і квіток фіалки триколірної (*Viola tricolor*). Олія листя волоського горіха в основі супозиторіїв Феміріл є джерелом близько 40 біологічно активних молекул (наприклад, юглону) із широким спектром протимікробного впливу (проти шести найчастіших видів грамполозитивних і грамнегативних бактерій) та протизапальними властивостями [38]. До діючих компонентів екстракту *Jugans regia* належить і ароматична сполука евгенол [39], яка додатково до своїх бактерицидних властивостей наділена здатністю порушувати цілісність біоплівки, що дозволяє отримати більш тривалий ефект лікування та меншу кількість рецидивів інфекції [40, 41]. Беззаперечною перевагою цього препарату є наявність протизапального впливу на слизову піхви внаслідок пригнічення вільнорадикальних реакцій циклотидами – імуносупресивними пептидами, що містяться в екстракті фіалки триколірної [42], та α -/ β -піненами у складі олії волоського горіха [38]. Олія календули лікарської не потребує додаткового представлення, оскільки здавна ефективно використовується в гінекологічних пацієнток з метою санації статевих шляхів [43]. Ба більше, у нещодавно проведеному дослідженні було продемонстровано практично рівноцінну ефективність та безпечність *Calendula officinalis* для лікування БВ із препаратом метронідазолу [44]. Відмінні репаративні властивості обліпихи крушиновидної у складі препарату Феміріл сприяють відновленню пошкоджень епітеліального покриву вульвовагінальних шляхів, спричинених бактеріальною життєдіяльністю [45].

Однак досягнення тривалого клінічного ефекту в лікуванні БВ малоімовірно без подальшої колонізації вагінального простору представниками нормофлори. Відновлення фізіологічного біоценозу піхви – один із найважливіших маркерів якості лікування генітальних інфекцій. Зазвичай цей процес є тривалим і лише в рідкісних випадках відбувається самостійно [46]. Пролонговане місцеве введення пробіотичних препаратів, особливо в разі захворювання з антибіотикорезистентними штамми, сприяє поступовому заміщенню патогенної флори, руйнуванню біоплівок та відновленню біоценотичного фону [47]. Незважаючи на відсутність єдиної думки фахівців щодо доцільності медикаментозного відновлення складу нормофлори при лікуванні БВ, у Кокранівському системному огляді зазначено переваги такого роду ад'ювантної терапії [48]. На користь комплексного підходу свідчить метааналіз результатів ще 5 клінічних досліджень, згідно з яким призначення комбінації метронідазолу та пробіотиків порівняно з монотерапією метронідазолом асоціювалося зі зменшенням кількості рецидивів і довготривалим ефектом лікування (співвідношення ризику 0,98; 95% довірчий інтервал 0,91–1,06; $p = 0,57$) [49].

Водночас роль лактобактерій не обмежується суто конкурентною протидією опортуністичним штаммам, але й визначається їхньою здатністю до продукції функціонально активних метаболітів, передусім молочної кислоти. Відомо, що *G. vaginalis* через відсутність гена *ArsR* не має адаптивних можливостей до зниження рН і характеризується

обмеженою життєдіяльністю, зниженим синтезом молекул кворумної сигналізації, а також процесів плівкоутворення в умовах зростання концентрації молочної кислоти [50]. Ба більше, молочна кислота як ендogenous походження, так і при введенні ззовні, шляхом прямої взаємодії з цервіко-вагінальним епітелієм призводить до зниження продукції тканинами цілої низки прозапальних цитокінів та синтезу протизапального інтерлейкіну типу 1RA. За даними А.С. Hearps і співавт., інтравагінальна аплікація молочної кислоти у фізіологічній концентрації надійно захищала слизову від впливу агоністів toll-подібних рецепторів, чинника некрозу пухлин та розвитку асоційованого запального процесу [51].

Отже, застосування медичних засобів на основі еволюційно сформованих природних чинників захисту є ефективним, безпечним та багатообіцяльним підходом до лікування БВ.

Нещодавно на фармацевтичному ринку з'явився Алактель фемі – пробіотичний препарат, що поєднує в собі збалансований комплекс живих, здатних до розмноження лактобактерій та молочну кислоту в безпечній фізіологічній кількості. Представлені в ньому штами *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* та *Lactobacillus gasseri* – це найбільш типові вагінальні штами, що є ефективними продуцентами пероксидів, бактеріоцинів, мають усі необхідні властивості еубіотичних засобів, а також здатні ефективно колонізувати біотоп в умовах закислення середовища молочною кислотою [52]. Важливо, що кількість цих штамів у складі Алактель фемі стандартизована згідно з європейськими вимогами якості та відповідає статусу супербіотика для отримання швидкої дії в нормалізації вагінальної мікрофлори.

Тож проблема ефективного лікування БВ є професійним викликом для фахової спільноти, що зумовлено поширеністю нозології, асоційованими ризиками, обмеженим потенціалом класичних антибактеріальних засобів та значним відсотком рецидивів. З огляду на мультипатогенетичність БВ, застосування альтернативних препаратів широкого спектру антимікробної та протизапальної активності в поєднанні з відновленням кислотно-мікробіологічного гомеостазу вагінального простору може стати перспективним шляхом її розв'язання. Заявлені терапевтичні ефекти комплексних вагінальних фітоантисептиків і локальних пробіотиків, а також результати попередніх клінічних досліджень передбачають потенційну клінічну ефективність їх використання в комплексних схемах лікування БВ.

Мета дослідження: оцінити клінічну переносність, ефективність та стійкість терапевтичного результату при застосуванні різних схем лікування рецидивного БВ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 105 жінок репродуктивного віку з діагностованим рецидивним БВ. Усі пацієнтки дали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

Клінічний діагноз БВ підтверджували наявністю щонайменше 3 із 4 критеріїв Амсея [53]. В усіх досліджуваних БВ мав симптомний перебіг у вигляді зростання об'єму вагінальних виділень, відчуття свербіжж, печії та дискомфорту під час статевого акту.

Відповідно до подальшої терапевтичної тактики учасниць було рандомізовано до трьох зіставних за віком і клінічною симптоматикою груп по 35 жінок у кожній. Первинним етапом лікування БВ для всіх досліджуваних був 10-денний курс деконтамінації вагінального тракту згідно з інструкціями обраних препаратів: у першій групі – інтравагінальне введення препарату Тержинан, у другій та третій групах – супозиторії Феміріл. Після чого жінкам груп 1 та 2 не призначали місцевих засобів для відновлення нормофлори, тоді як 35 учасницям із 3 групи після завершення лікування супозиторіями Феміріл було рекомендовано щоденне введення вагінального пробіотичного препарату Алактель фемі тривалістю 15 послідовних днів із подальшим переходом до їх застосування двічі на тиждень.

Тривалість спостереження становила 6 місяців. Оцінюванню стану пацієнок проводили до початку лікування, одразу після завершення курсу локальної антибіотикотерапії та повторно наприкінці шостого місяця періоду спостереження. Обстеження включало аналіз скарг пацієнок, загальноклінічний, гінекологічний огляд та оцінювання даних вагінальної рН-метрії лакмусовими смужками (діагностичний крок 0,3). Зважаючи на циклічні коливання складу вагінальної мікрофлори, визначення кислотності секрету виконували на 18–23-й день менструального циклу в ділянці заднього склепіння піхви.

Статистичну обробку здійснювали бази програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і Statistica for Windows v. 13.0 (Statsoft, USA) з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та похибки середньої арифметичної (m). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою коефіцієнта достовірності (p), розрахованого на основі t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При опитуванні пацієнок усіх груп перед початком лікування переважними скаргами були наявність патологічних вагінальних виділень, що супроводжувались інтермітуючими свербіжем, печією та диспареунією тривалістю від 1 тижня до 1,5 місяця (табл. 1). За даними гінекологічного огляду виявлено рясний гомогенний наліт із характерним запахом, помірний набряк і гіперемію слизової піхви. Результати визначення кислотності вагінального секрету підтверджували наявність його зсуву в бік залуження: у групі 1 – $4,79 \pm 0,23$, у групі 2 – $4,91 \pm 0,30$, у 3 групі – $4,86 \pm 0,28$ ($p > 0,05$).

Після завершення десятиденного курсу вагінальної деконтамінації всі учасниці дослідження зауважували нормалізацію характеру виділень, відсутність ознак запального процесу в ділянці статевих органів і не мали інших скарг. Пацієнтки другої та третьої групи оцінювали спосіб застосування лікарської форми й пов'язані з ним суб'єктивні відчуття як комфортні для себе, тоді як 2 (5,7%) учасниці групи 1 висловлювали деякі незручності, зумовлені необхідністю додаткового зволоження медикаментозного засобу. Побічних ефектів та алергічних реакцій на тлі проведеного лікування в жодній групі дослідження не фіксували.

Таблиця 1. Клінічна характеристика учасниць дослідження до початку лікування, абс. ч. (%)

| Клінічна ознака | Група 1 (n = 35) | Група 2 (n = 35) | Група 3 (n = 35) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Свербіж, печія | 28 (80,0%) | 25 (71,4%) | 23 (65,7%) |
| Скарги на виділення | 33 (94,3%) | 34 (97,1%) | 32 (91,4%) |
| Диспареунія | 25 (71,4%) | 32 (91,4%) | 31 (88,6%) |
| Наявність нальоту на слизовій піхви | 35 (100%) | 35 (100%) | 35 (100%) |
| Гіперемія, набряк | 31 (88,6%) | 28 (80%) | 28 (80%) |
| pH вагінального секрету > 4,5 | 35 (100%) | 35 (100%) | 35 (100%) |

За результатами гінекологічного огляду ознак запального процесу слизової піхви та наявності рясного нальоту в жодній з пацієнок не спостерігалось. Кислотність вагінального секрету після проведеного лікування перебувала в межах фізіологічних значень і статистично не відрізнялася між трьома групами: у групі 1 – $4,11 \pm 0,18$, у групі 2 – $4,20 \pm 0,16$, у групі 3 – $4,22 \pm 0,12$ ($p > 0,05$).

Отже, комбінований препарат Тержинан (1 група) і вагінальний препарат-антисептик Феміріл (2 та 3 групи) продемонстрували рівноцінну високу клінічну ефективність і переносність як засоби антибактеріальної та протизапальної дії для лікування проявів БВ. Разом із тим при більш тривалому спостереженні санація вагінального простору як самостійний захід виявилася недостатньо ефективною. Так, на шостому місяці спостереження декілька жінок із груп 1 та 2 скаржилися на появу того чи іншого прояву вагінального дисбіозу та принаймні 1 жінка з цих груп мала повний рецидив клінічної симптоматики БВ. За результатами гінекологічного огляду та рН-метрії було підтверджено 2 повторні

Таблиця 2. Клінічна характеристика учасниць дослідження наприкінці 6 місяця спостереження, абс. ч. (%)

| Клінічна ознака | Група 1 (n = 35) | Група 2 (n = 35) | Група 3 (n = 35) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Свербіж, печія | 2 (5,7%) | 1 (2,9%) | – |
| Скарги на виділення | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | – |
| Диспареунія | 3 (8,57%) | 2 (5,7%) | – |
| Наявність нальоту на слизовій піхви | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | – |
| Гіперемія, набряк | 1 (2,9%) | 2 (5,7%) | – |
| pH вагінального секрету > 4,5 | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | – |

епізоди БВ – по одному випадку в групі 1 та групі 2 (табл. 2).

Пацієнтки, які отримували ад'ювантну пробіотичну терапію препаратом Алактель фемі (група 3), упродовж 6 місяців не мали скарг на дискомфорт та інші прояви реінфекції, що в комплексі з даними рН-метрії дозволило засвідчити відсутність рецидивів БВ за визначений період спостереження. Водночас учасниці цієї групи висловлювали деяку незручність відносно тривалості комбінованого терапевтичного

курсу, хоча й підтверджували його виражену ефективність. Варто зазначити, що пролонговане застосування пробіотики в комплексі з молочною кислотою асоціювалось із більш стійкою нормалізацією кислотно-лужного балансу вагінального секрету після завершення медикаментозного курсу, оскільки середнє значення рН у групах 1 та 2 хоча й перебувало в референтних межах < 4,5, проте достовірно перевищувало значення в групі 3 ($4,43 \pm 0,12$ та $4,39 \pm 0,14$ у групі 1 та 2 відповідно проти $4,02 \pm 0,12$ у групі 3, $p < 0,05$).

Отримані результати підтверджують запропоновану концепцію достатньої ефективності та переносності вагінального антисептика для усунення проявів БВ. Однак тривалого збереження клінічного результату вдавалося досягти лише при послідовному застосуванні протимікробної терапії препаратом Феміріл і пробіотичним засобом Алактель фемі, про що свідчила відсутність розвитку повторних епізодів БВ у пацієнток групи комплексного лікування.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на масове охоплення БВ усіх верств жіночого населення та широкий спектр пов'язаних з ним акушерсько-

гінекологічних ускладнень, пошук ефективного підходу до лікування БВ триває і досі. Недосконалість традиційної етіотропної терапії зумовлена неспроможністю повної елімінації патогенної флори, поступовим зниженням чутливості причетних штамів та негативним впливом на вагінальний біоценоз, що в комплексі з особливостями патогенезу БВ призводить до розвитку рецидивів дисбіозу в переважній кількості випадків.

Отримані в дослідженні результати засвідчили більш стійку протирецидивну ефективність і безпечність локального застосування препарату Феміріл із подальшим відновленням фізіологічних параметрів вагінального біотопу комплексом пробіотиків та молочної кислоти у складі Алактель фемі. В основі дієвості такого підходу є поєднання антибактеріального ефекту фітоекстрактів із послідовним відновленням вагінального імунітету й метаболізму шляхом стійкого заселення слизової живими лактобактеріями еубіотичного походження.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Косей, Н.В.

Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции / Н.В. Косей, Т.Ф. Татарчук, Г.В. Ветох // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 70–73.

Kosey, N.V., Tatarchuk, T.F., Vetoh, H.V.

"Empiric therapy of vaginitis as a method of preventing the development of an ascending infection." *Reproductive endocrinology* 2.4 (2012): 70–3.

2. Allsworth, J.E., Peipert, J.F.

"Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data." *Obstet Gynecol* 109.1 (2007): 114–20.

3. Bautista, C.T., Wurapa, E., Sateren, W.B., et al.

"Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections." *Mil Med Res* 3 (2016): 4.

4. Kenyon, C., Colebunders, R., Crucitti, T.

"The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review." *Am J Obstet Gynecol* 209.6 (2013): 505–23.

5. Sobel, J.D.

"Bacterial vaginosis." *Annu Rev Med* 51 (2000): 349–56.

6. Татарчук, Т.Ф.

Современный подход к терапии неспецифических вагинитов // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 2 (22). – С. 85–88.

Tatarchuk, T.F.

"Modern approach to the treatment of nonspecific vaginitis." *Reproductive endocrinology* 2.22 (2015): 85–8.

7. Workowski, K.A., Bolan, G.A.

"Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines." *MMWR Recomm Rep* 64 (2015): 69–72.

8. Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., et al.

"European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge." *International Journal of STD & AIDS* 29.13 (2018): 1258–72.

9. Chen, K.C., Forsyth, P.S., Buchanan, T.M., Holmes, K.K.

"Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis." *J Clin Invest* 63 (1979): 828–35.

10. Sobel, J.D., Karpas, Z., Lorber, A.

"Diagnosing vaginal infections through measurement of biogenic amines by ion mobility spectrometry." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 163 (2012): 81–4.

11. Briselden, A.M., Moncla, B.J., Stevens, C.E., Hillier, S.L.

"Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora." *J Clin Microbiol* 30 (1992): 663–6.

12. Delgado-Diaz, D.J., Tyssen, D., Hayward, J.A., et al.

"Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota." *Front Cell Infect Microbiol* 9 (2019): 446.

13. Swidsinski, A., Doerffel, Y., Loening-Baucke, V., et al.

"Gardnerella Biofilm involves Females and Males and is sexually transmitted." *Gynecol Obstet Invest* 70 (2010): 256–63.

14. Hall-Stoodley, L., Stoodley, P.

"Evolving concepts in biofilm infections." *Cell Microbiol* 11.7 (2009): 1034–43.

15. Machado, A., Cerca, N.

"Influence of biofilm formation by Gardnerella vaginalis and other anaerobes on bacterial vaginosis." *J Infect Dis* 212.12 (2015): 1856–61.

16. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., et al.

"Adherent biofilms in bacterial vaginosis." *Obstet Gynecol* 106.5.1 (2005): 1013–23.

17. Mason, M.J., Winter, A.J.

"How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis." *Sex Transm Infect* 93 (2017): 8–10.

18. Castro, J., Machado, D., Cerca, N.

"Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors." *ISME J* 13.5 (2019): 1306–17.

19. Татарчук, Т.Ф.

Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, Г.А. Петрова [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 3 (53). – С. 102–108.

Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Petrova, G.A., et al.

"Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns." *Reproductive endocrinology* 3.53 (2020): 102–8.

20. Brotman, R.M., Klebanoff, M.A., Tonia, R., et al.

"Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection." *J Infect Dis* 202 (2010): 1907–15.

21. Rathod, S.D., Krupp, K., Klausner, J.D., et al.

"Bacterial vaginosis and risk for Trichomonas vaginalis infection: a longitudinal analysis." *Sex Transm Dis* 38 (2011): 882–6.

22. Wiggins, R., Hicks, S.J., Soothill, P.W., et al.

"Mucinas and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections in the female genital tract." *Sex Transm Infect* 77 (2001): 402–8.

23. Ness, R.B., Soper, D.E., Holley, R.L., et al.

"Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial." *Am J Obstet Gynecol* 186.5 (2002): 929–37. DOI: 10.1067/mob.2002.121625

24. van Oostrum, N., De Sutter, P., Meys, J., Verstraelen, H.

"Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod* 28 (2013): 1809–15.

25. van Teijlingen, N.H., Helgers, L.C., Zijlstra-Willems, E.M., et al.

"Vaginal dysbiosis associated bacteria Megasphaera elsdenii and Prevotella timonensis induce immune activation via dendritic cells." *J Reprod Immunol* 138 (2020): 103085.

26. Spandorfer, S.D., Neuer, A., Giraldo, P.C., et al.

"Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF." *J Reprod Med* 46 (2001): 806–10.

27. Chu, D.M., Seferovic, M., Pace, R.M., Aagaard, K.M.

"The microbiome in preterm birth." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 52 (2018): 103–3.

28. Leitch, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., et al.

"Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol* 189.1 (2003): 139–47.

29. Cook, R.L., Redondo-Lopez, V., Schmitt, C., et al.

"Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis." *J Clin Microbiol* 30.4 (1992): 870–7.

30. Bradshaw, C., Morton, A., Hocking, J., et al.

"High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence." *J Infect Dis* 1.193.11 (2006): 1478–86. DOI: 10.1086/503780

31. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., et al.

"An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole." *Am J Obstet Gynecol* 198.1 (2008): 97.e1–6.

32. Alves, P., Castro, J., Sousa, C., et al.

"Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model." *J Infect Dis* 210.4 (2014): 593–6. DOI: 10.1093/infdis/jiu131

33. Flynn O'Brien, R.
"Bacterial vaginosis: many questions — any answers?"
Curr Opin Pediatr 17.4 (2005): 473–9.
34. Nagaraja, P.
"Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis." *Ind J Med Microbiol* 26.2 (2005): 155–7.
35. Cook, R.L., Redondo-Lopez, V., Schmitt, C., et al.
"Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis." *J Clin Microbiol* 30.4 (1992): 870–7.
36. Machado, D., Castro, J., Palmeira-de-Oliveira, A., et al.
"Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions." *Front Microbiol* 6 (2016): 1528. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01528
37. Rather, M., Dar, B., et al.
"Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the leaf essential oil of *Juglans regia* L. and its constituents." *Phytochemistry* 19.13 (2012): 1185–90. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.07.018
38. Paudel, P., Satyal, P., Dosoky, N., et al.
"*Juglans regia* and *J. nigra*, two trees important in traditional medicine: A comparison of leaf essential oil compositions and biological activities." *Nat Prod Commun* 10 (2013): 1481–6.
39. Sosto, F., Benvenuti, C., CANVA Study Group.
"Controlled study on thymol + eugenol vaginal douche versus econazole in vaginal candidiasis and metronidazole in bacterial vaginosis." *Arzneimittelforschung* 61.2 (2011): 126–31. DOI: 10.1055/s-0031-1296178
40. Murina, F., Vicariotto, F., Di Francesco, S.
"Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis." *New Microbiol* 41.3 (2018): 220–4.
41. Hellinger, R., Koehbach, J., Fedchuk, H., et al.
"Immunosuppressive activity of an aqueous *Viola tricolor* herbal extract" *J Ethnopharmacol* 151.1 (2014): 299–306.
42. Angotti, L.B., Lambert, L.C., Soper, D.E.
"Vaginitis: Making Sense of Over-the-Counter Treatment Options." *Infect Dis Obstet Gynecol* (2007): 97424. DOI: 10.1155/2007/97424
43. Pashohideh, Z., Mohammadi, S., Bahrami, N., et al.
"The effect of *Calendula officinalis* versus metronidazole on bacterial vaginosis in women: A double-blind randomized controlled trial." *J Adv Pharm Technol Res* 9.1 (2018): 15–9.
44. Zielińska, A., Nowak, I.
"Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil." *Lipids Health Dis* 16 (2017): 95.
45. Webb, L.
"Probiotics for preventing recurrent bacterial vaginosis." *JAAPA* 34.2 (2021): 19–22. DOI: 10.1097/01.JAA.0000731484.81301.58
46. Chen, W., Luo, Y., Yuan, L., et al.
"The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics." *Microb Ecol* 65.3 (2013): 773–80. DOI: 10.1007/s00248-012-0154-3
47. Oduyebo, O.O., Anorlu, R.I., Ogunsola, F.T.
"The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2009): CD006055.
48. Tan, H., Fu, Y., Yang, C., Ma, J.
"Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials." *Arch Gynecol Obstet* 295.6 (2017): 1331–9.
49. Loh, J.T., Gupta, S.S., Friedman, D.B., et al.
"Analysis of protein expression regulated by the *Helicobacter pylori* ArsRS two-component signal transduction system." *J Bacteriol* 192.8 (2010): 2034–43. DOI: 10.1128/JB.01703-08
50. Hearps, A.C., Tyssen, D., Srinovski, D., et al.
"Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition." *Mucosal Immunol* 10.6 (2017): 1480–90. DOI: 10.1038/mi.2017.27
51. Mitchell, C., Manhart, L.E., Thomas, K., et al.
"Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study." *Infect Dis Obstet Gynecol* (2012): 706540. DOI: 10.1155/2012/706540
52. Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., et al.
"Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations." *Am J Med* 74 (1983): 14–22.

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ: СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

І.П. Маноляк, к. мед. н., лікар — акушер-гінеколог кабінету ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

В.С. Сольський, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Мета дослідження: оцінити клінічну переносність, ефективність і стійкість терапевтичного результату при застосуванні різних схем лікування рецидивного бактеріального вагінозу (БВ) у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 105 жінок репродуктивного віку з діагностованим рецидивним симптомним БВ. Учасниць рандомізовано до трьох зіставних груп по 35 жінок у кожній. В усіх групах проводили десятиденну первинну деконтамінацію вагінального тракту шляхом інтравагінального введення препарату Тержинан жінкам групи 1 та призначення супозиторіїв Феміріл у групах 2 і 3. Після первинної санації пацієнтки групи 3 щоденно застосовували вагінальні пробіотичні супозиторії Алактель фемі тривалістю 15 днів із подальшим переходом до їх використання двічі на тиждень № 10.

Ефективність терапії БВ оцінювали одразу після антибактеріального курсу та після 6 місяців періоду спостереження за результатами клінічного обстеження й визначення вагінального рН.

Результати. Після курсу вагінальної деконтамінації в усіх учасниць суб'єктивних та об'єктивних ознак бактеріальної інфекції не виявлено, рівень рН вагінального секрету перебував у межах норми та статистично не відрізнявся між групами. На етапі шостого місяця за результатами гінекологічного огляду й рН-метрії підтверджено по одному рецидиву БВ у групах 1 та 2. Пацієнтки групи 3 не мали скарг на прояви реінфекції, що в комплексі з даними рН-метрії дозволило засвідчити відсутність у них рецидивів БВ. Додаткове застосування пробіотика в комплексі з молочною кислотою в групі 3 асоціювалося зі стійкою нормалізацією кислотно-лужного балансу вагінального секрету: 4.43 ± 0.12 і 4.39 ± 0.14 у групах 1 та 2 відповідно проти 4.02 ± 0.12 у групі 3 ($p < 0.05$).

Висновки. Отримані в дослідженні результати свідчать про більш стійку протирецидивну ефективність і безпечність локального застосування препарату Феміріл із подальшим відновленням фізіологічних параметрів вагінального біотопу комплексом пробіотиків та молочної кислоти у складі Алактель фемі. Дієвість такого підходу полягає в поєднанні антибактеріального ефекту фітоекстрактів із послідовним відновленням вагінального імунітету й метаболізму шляхом стійкого заселення слизової живими лактобактеріями еубіотичного походження.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, вагінальний дисбіоз, протирецидивна терапія, пробіотик, молочна кислота.

THE PROBLEM OF RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS: MODERN STRATEGIES

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.F. Zakharenko, MD, professor, leading research fellow, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.P. Manoliak, PhD, obstetrician-gynecologist of the endocrine gynecology office, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

V.S. Solskiy, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

Objective: to evaluate the clinical tolerability, effectiveness and stability of the therapeutic result when using different regimens for the treatment of recurrent bacterial vaginosis (BV) in women of reproductive age.

Materials and methods. 105 women of reproductive age with diagnosed recurrent symptomatic BV participated in the study. The participants were randomized into three comparable groups of 35 women each. A ten-day primary decontamination of the vaginal tract was carried out in all groups: intravaginal administration of the drug Terjynan for group 1 and Femiril suppositories in groups 2 and 3. After the initial treatment patients of group 3 received the vaginal probiotic suppositories Alactel Femi for 15 days, after that they used it twice a week No. 10.

The effectiveness of BV therapy was evaluated immediately after the antibacterial course and after a 6-month follow-up period based on the results of clinical examination and determination of vaginal pH.

Results. Subjective and objective signs of bacterial infection were not detected in all participants after the course of vaginal decontamination. The pH of vaginal secretion was within the normal range and did not differ statistically between the groups. After 6 months, according to the results of a gynecological examination and pH test, one recurrence of BV was confirmed in group 1 and 2. The patients of group 3 had no complaints about manifestations of reinfection, which, in combination with the data of pH-metry, allowed confirming the absence of BV recurrences in them. Additional use of a probiotic in a complex with lactic acid in group 3 was associated with a stable normalization of the acid-alkaline balance of the vaginal secretion: 4.43 ± 0.12 and 4.39 ± 0.14 in groups 1 and 2, respectively, against 4.02 ± 0.12 in the 3rd group ($p < 0.05$).

Conclusions. Obtained results indicate a more stable anti-relapse effectiveness and safety of the local use of Femiril, followed by the restoration of the physiological parameters of the vaginal biotope with a complex of probiotics and lactic acid in the Alactel femi. The effectiveness of this approach consists in combining the antibacterial effect of phytoextracts with the successive restoration of vaginal immunity and metabolism through persistent colonization of the mucous membrane with living lactobacilli of eubiotic origin.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal dysbiosis, antirelapse therapy, probiotic, lactic acid.

ПРОТИРЕЦИДИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ

ФЕМІРІЛ

КОМПЛЕКСНИЙ ВАГІНАЛЬНИЙ АНТИСЕПТИК
ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ^{1,2,3}



АЛАКТЕЛЬ ФЕМІ

ВИСОКОКОНЦЕНТРОВАННИЙ СУПЕРБІОТИК
ДЛЯ ШВИДКОГО ВІДНОВЛЕННЯ
З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{4,5,6}



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ: 1. ТУУ 21.2-40917126-002:2018. 2. OLIVEIRA I, SOUSA A, FERREIRA IC, BENTO A, ESTEVINHO L, PEREIRA JA, ET AL. TOTAL PHENOLS, ANTIOXIDANT POTENTIAL AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WALNUT HUSK (JUGLANS REGIA L.). FOOD CHEM TOXICOL 2008; 46: 2326-31 3. FLORIANA D'ANGELI/ ANTIMICROBIAL, ANTIOXIDANT, AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF JUGLANS REGIA L. PELLICLE EXTRACT// ANTI-BIOTICS 2021, 10, 159. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/ANTIBIOTICS10020159](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020159). 4. ТУ У 21.2-40917126-002:2018. 5. EFFECT OF IRON ON THE PROBIOTIC PROPERTIES OF THE VAGINAL ISOLATE LACTOBACILLUS JENSENII REBECA MARTÍN, BORJA SÁNCHEZ 015 APR;161(PT 4):708-18. DOI: 10.1099/MIC.0.000044. EPUB 2015 JAN 29. 6. BEHAVIORAL PREDICTORS OF COLONIZATION WITH LACTOBACILLUS CRISPATUS OR LACTOBACILLUS JENSENII AFTER TREATMENT FOR BACTERIAL VAGINOSIS: A COHORT STUDY CAROLINE MITCHELL, LISA E MANHART 2012:706540. DOI: 10.1155/2012/706540. EPUB 2012 MAY 30.
НА ЗАМОВЛЕННЯ: ТОВ «ОЗИМУК ФАРМ», Україна, 02125, м. Київ, вул. Старосільська 1У, тел. 044 227 2701.
ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА МЕДИЧНИХ КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ.
ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

