## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

## Міністерство охорони здоров’я України

## Луганський державний медичний університет

#### **Журба Тетяна Олексіївна**

#### **УДК 612.017.1:616:579**

ВПЛИВ БІОЛОГІЧНИХ ФЛОГОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА

ЕПІТЕЛІОЦИТИ ПІХВИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

### Луганськ-2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Казімірко Ніла Казімірівна**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, завідувачка кафедри патофізіології |

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Непорада Каріне Степанівна**, Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувачка кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії

доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології

Захист відбудеться “04” квітня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 29.600.02 при Луганському державному медичному університеті (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Луганського державного медичного університету (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1)

Автореферат розісланий “03” березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, доцент Шанько В.М.

#### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Дослідження останніх років свідчать, що 95 % всіх виділень з піхви можуть бути пов’язані з 5 основними станами: бактеріальним вагінозом (БВ), кандидозним вульвовагінітом, цервіцитом (обумовленим *Chlamydia trachomatis*, вірусом простого герпесу або *Neisseria gonorrhoeae*), підвищеною цервікальною секрецією та трихомонадним вагінітом (Анкирская А.С., 1995). В Україні, як і в інших країнах Європи, БВ посідає перше місце серед інфекцій піхви, частота його виявлення під час вагітності складає 6-32 % (Трушкіна С.С., 1999). БВ є вторинним захворюванням, але він здатний суттєво впливати на репродуктивну систему, викликаючи у вагітних передчасний вилив навколоплідних вод внаслідок деструкції плідного пухиря; відома роль БВ в розвитку прееклампсії та жіночого безпліддя (Олійник Н.М., 1998).

Незалежно від якісного та кількісного складу мікрофлори, яка ініціює розвиток БВ, основними факторами, які ушкоджують, при цьому є токсини, ферменти, метаболіти мікроорганізмів, а також їх структурні компоненти – тейхоєві кислоти (ТК), пептидоглікани (ПГН) та ліпополісахариди (ЛПС) (Флегонтова В.В. та ін., 2000). Вони вивільняються при деструкції бактеріальних клітин, мають певну біологічну активність та здатні ушкоджувати тканини репродуктивних органів, насамперед, епітелій піхви (Левченко Т.В., Казимирко Н.К., 2006; Fahey J.V. et al., 2005). Механізми дії, що ушкоджує, ТК, ПГН та ЛПС до нинішнього часу вивчені недостатньо (Гайдаш І.С. та ін., 2000).

ТК, ПГН та ЛПС є біологічно активними речовинами, які впливають на функціональну активність нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та інших клітин, а саме – здатні стимулювати секрецію широкого спектру медіаторів – інтерлейкінів (ІЛ), фактора некрозу пухлини (ФНП), простагландинів (ПГ) та ін. (Хулуп Г.Я. та ін., 2004). Відомий вплив ТК, ПГН та ЛПС на активність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), системи антиокислювального захисту (АОЗ), циклічних нуклеотидів та експресію рецепторів до маркерів апоптозу у клітинах імунної системи, пухлинних клітинах (Рубан Т.В. та ін., 2001).

Таким чином, актуальність роботи пояснюється незадоволеністю результатами вивчення взаємодії бактерій з клітинами макроорганізму при БВ, що потребує додаткового дослідження патогенетичних ланок цього процесу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертація є фрагментом наукової роботи кафедри патофізіології Луганського державного медичного університету (ЛДМУ) № 0198U005713 «Запалення як результат дії бактерій». Авторка є співвиконавцем комплексної теми.

Мета і задачі дослідження: **Встановити механізми впливу структурних компонентів бактерій на метаболічний статус епітеліоцитів піхви.**

Для досягнення мети були поставлені наступні **задачі**:

Вивчити in vitro:

1. Біохімічний статус епітеліоцитів піхви здорових жінок та пацієнток з БВ.
2. Вплив ТК, ПГН та ЛПС бактерій – збудників БВ – на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок.
3. Вплив ТК, ПГН та ЛПС бактерій – збудників БВ – на активність ПОЛ та систему АОЗ епітеліоцитів піхви здорових жінок.
4. Вплив ТК, ПГН та ЛПС бактерій – збудників БВ – на систему циклічних нуклеотидів та експресію рецепторів до маркерів апоптозу CD38 та CD95 епітеліоцитами піхви здорових жінок.

*Об'єкт дослідження:* епітеліоцити піхви здорових жінок та пацієнток з БВ.

*Предмети дослідження:* біохімічний статус епітеліоцитів піхви здорових жінок та пацієнток з БВ; вплив in vitro ТК, ПГН та ЛПС бактерій – збудників БВ – на секрецію медіаторів, активність ПОЛ та систему АОЗ, систему циклічних нуклеотидів та експресію рецепторів до маркерів апоптозу CD38 та CD95 епітеліоцитами піхви здорових жінок.

*Методи дослідження:* біохімічні (визначення ДК, МДА, активності каталази, супероксиддисмутази (СОД), вмісту циклічних нуклеотидів), імунологічні (визначення вмісту інтерлейкінів, кахектину (ФНП-α), гамма-інтерферону (ІФН), простагландину Е2 (ПГ), трансформуючого фактору росту (ТФР), маркерів апоптозу CD38 та CD95), мікробіологічні (виділення ПГН, ТК та ЛПС з клітинних стінок бактерій), статистичні (методи варіаційної статистики).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Показана здатність епітеліоцитів піхви продукувати ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП-α, ТФР, ПГЕ2 та гамма-ІФН in vitro. Встановлені рівні секреції медіаторів, активності процесів ПОЛ, ферментів системи АОЗ, вмісту циклічних нуклеотидів, а також рівні експресії рецепторів до моноклональних антитіл CD38 та CD95 епітеліоцитами піхви здорових жінок та жінок, хворих на БВ різного ступеня тяжкості. Встановлений дозо- та часозалежний вплив ТК, ПГН та ЛПС бактерій – етіологічних агентів БВ – на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок in vitro. Встановлений дозозалежний вплив бактеріальних ТК, ПГН та ЛПС на вміст у епітеліоцитах піхви продуктів ПОЛ (ДК та МДА), на активність ферментів системи АОЗ (каталази та СОД). Показаний дозозалежний та видоспецифічний вплив бактеріальних ТК, ПГН та ЛПС на внутрішньоклітинний вміст в епітеліоцитах піхви цАМФ та ЦГМФ та експресію рецепторів CD38 та CD95.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані дозволяють провести моніторінгову та скринінгову оцінку біохімічного статусу епітеліоцитів піхви здорових жінок та пацієнток з БВ різного ступеня тяжкості; дозволяють проводити корекцію секреторної активності епітеліоцитів піхви, інтенсивності процесів ПОЛ, активності ферментів системи АОЗ, стану системи циклічних нуклеотидів та експресії рецепторів до антитіл CD38 та СD95 шляхом зміни концентрації та тривалості контакту клітин з флогогенними бактеріальними факторами. Отримані дані використовуються в навчальному процесі кафедр патофізіології і мікробіології Луганського державного медичного університету Мінздраву України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням Т.О. Журби. Вибір теми наукового дослідження, постановка мети, задач і обговорення одержаних результатів, планування роботи були здійснені разом з науковим керівником професором Н.К. Казімірко. Авторкою самостійно проведений: патентно-інформаційний пошук за допомогою бази даних “Medline”, аналіз літератури за темою дисертації, виконана експериментальна частина роботи, вивчені та узагальнені результати проведених досліджень, обґрунтовані наукові висновки і рекомендації для практичного використання одержаних результатів, написані всі розділи дисертації та автореферат.

**Апробація роботи.** Основні наукові положення дисертації оприлюднені та обговорені на засіданнях: наукової конференції «Четверті читання імені В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2005); X міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2006); 101-го щорічного засідання Товариства анатомів Німеччини (Фрайбург, 2006); 23-ї сесії Товариства анатомів Німеччини (Вюрцбург, 2006); Міжміської конференції молодих вчених наукового товариства патофізіологів «Актуальні проблеми патофізіології» (Санкт-Петербург, 2007); Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та інтернів «Актуальні проблеми фундаментальної медицини (англійською мовою)» (Луганськ, 2007), а також на засіданнях Луганського обласного товариства патофізіологів протягом 2004-2007 рр.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових статей та 5 тез в часописах та збірках, які відповідають вимогам ВАК України та надруковані згідно вимог, викладених в пункті 3 Постанови ВАК України від 15 січня 2003 р. за № 7-05/1.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота написана на 139 сторінках комп'ютерного набору та складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу одержаних результатів, висновків, списку літератури. Робота ілюстрована 21 таблицею, 3 рисунками. Список літератури включає 138 джерел вітчизняних та іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Епітеліоцити одержували шляхом піхвових лаважей від 25 здорових жінок-добровольців під час профілактичних оглядів, проведених у поліклініці № 10 м. Луганська з 2005 по 2007 рр. Лаважну рідину отримували шляхом лаважей від 58 жінок віком від 19 до 45 років (середній вік – 30,7±0,33 роки), хворих на БВ. Робота виконувалась у відповідності до загальноприйнятих біоетичних норм: всі пацієнтки дали згоду на обстеження та участь у випробовуваннях, цифрові результати яких увійшли до даного дисертаційного дослідження. В піхву вводили стерильне гінекологічне дзеркало, а потім за допомогою стерильної піпетки, з’єднаної з одноразовим шприцом (об’єм – 10 мл), проводили лаваж 5 мл стерильного фосфатно-буферного розчину протягом 30 секунд. Рідину збирали в стерильну пробірку, центрифугували протягом 10 хвилин при 800 g і видаляли супернатант. Клітини, що залишилися, ресуспендували і використовували або негайно, або заморожували при -70ºС до використання. Результати були однаковими як при використанні свіжих клітин, так і епітеліоцитів, які заморожували. Чистоту пула епітеліальних клітин (>95 %) визначали шляхом підрахунку 100 клітин у 5 різних полях зору і виражали як середній відсотковий вміст клітин з характерними для епітеліоцитів морфологічними ознаками. В усіх дослідах використовували епітеліоцити піхви в концентрації (5,0±0,25)\*5 lg клітин/мл.

ПГН одержували з клітинних стінок бактерій за методом P.K. Peterson і співавт. ТК екстрагували з клітинних стінок 10 % трихлороцтовою кислотою. ЛПС одержували з культур бактерій *Escherichia coli* (серотип 055:B5, Sigma, Великобританія). Вивчення впливу на епітеліоцити ТК, ПГН та ЛПС проводили при їх концентрації 10,0; 50,0 і 100,0 мг/л в тест-середовищі при спільному культивуванні протягом 24, 48, 72 та 96 годин.

Вміст ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП-α, гамма-ІФН, ПГЕ2 визначали в супернатантах клітин, отриманих після центрифугування (в здорових жінок) та в лаважній рідині (в пацієнток з БВ), імуноферментним методом. Вміст ТФР визначали з використанням тест-систем виробництва фірми BioSource International, США. Визначення МДА проводили за методом Стальної І.Д. та Гаришвілі Т.Г. (1977). Визначення ДК ненасичених вищих масних кислот здійснювали за методом Стальної І.Д. (1977). Активність каталази вивчали за Королюк М.А. і співавт. (1988). Активність СОД визначали спектрофотометричним методом. Всі показники ПОЛ та системи АОЗ вивчали в супернатантах епітеліоцитів, отриманих після центрифугування (в здорових жінок) та в лаважній рідині (в пацієнток з БВ). Визначення вмісту циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ) проводили радіоімунним методом. Експресію молекул CD38 і СD95 на поверхні епітеліоцитів піхви вивчали методом непрямої імунної флуоресценції. Отримані цифрові результати опрацьовували статистично.

**Секреція медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок.** Базальний рівень секреції ІЛ-1 інтактними епітеліоцитами піхви до 24-ї години інкубації перевищив показник секреції ІЛ-2 в 1,83 рази, ІЛ-6 – в 2,53 рази, ІЛ-8 – в 1,69 рази, ІЛ-10 та ІЛ-12 – в 3,07 та 2,15 рази відповідно (р<0,05 у всіх випадках порівняння). Порівняною з секрецією ІЛ-1 виявилась секреція ФНП-α. Вміст ТФР в середовищі культивування епітеліоцитів піхви виявився в 3,0 рази нижчим, ніж вміст ФНП-α, а концентрація гамма-ІФН – в 3,58 рази (р<0,05 в обох випадках). Базальний рівень секреції гамма-ІФН епітеліоцитами піхви склав 2,6±0,15 пг/мл. Найменш активно епітеліоцити піхви in vitro секретували ПГЕ2, концентрація якого склала 0,83±0,04 пг/мл, що було в 10,36 рази нижче порівняно з секрецією ІЛ-1, та в 11,2 рази – порівняно з продукцією ФНП-α.

Для дослідження секреторної активності епітеліоцитів піхви здорових жінок in vivo проводили визначення концентрацій медіаторів у лаважній рідині піхви. Встановлено, що in vivo продукція епітеліоцитами піхви ІЛ-1 була в 1,39 рази нижчою, ніж in vitro (p<0,05), продукція ІЛ-2 – в 1,205 рази нижчою (р<0,05), ІЛ-6 – в 1,26 рази (р<0,05), ІЛ-8 – в 1,19 рази (р<0,05), ІЛ-10 – в 1,27 рази (р<0,05), ІЛ-12 – в 1,11 рази (р>0,05), ФНП-α - в 1,24 рази (р<0,05), ТФР – в 1,29 рази (р<0,05), гамма-ІФН – в 1,44 рази (р<0,05), ПГЕ2 – в 1,46 рази (р<0,05).

**Стан ПОЛ та системи АОЗ епітеліоцитів піхви здорових жінок.** Базальна активність процесів ПОЛ в інтактних епітеліоцитах піхви здорових жінок характеризувалась значенням внутрішньоклітинного вмісту ДК, яке дорівнювало 0,26±0,01 мкмоль/л, та значенням МДА, яке дорівнювало 0,43±0,02 мкмоль/л. Для базального рівня системи АОЗ була характерна активність каталази, яка дорівнювала 2,47±0,12 мкмоль/год\*л, та активність СОД, рівна 0,75±0,04 МО/мг Hb.

**Система циклічних нуклеотидів та експресія маркерів апоптозу епітеліоцитами піхви здорових жінок.** Вміст цАМФ в епітеліоцитах піхви здорових жінок складав, в середньому, 2,37±0,12 пкмоль/6 lg клітин, що було в 2,08 рази більше, ніж внутрішньоклітинний вміст цГМФ (1,14±0,06 пкмоль/6 lg клітин).

Відносний показник епітеліоцитів піхви, які експонували на цитоплазматичних мембранах рецептор до моноклонального антитіла CD38 (неспецифічного маркеру апоптозу), склав 4,16±0,21 %, тоді як кількість епітеліоцитів піхви, які мали рецептор до специфічного маркеру апоптозу CD95, склала в загальній популяції клітин 2,05±0,10 % (кратність переважання CD38+-клітин над CD95+-клітинами – 2,03 рази, р<0,05).

**Секреція медіаторів епітеліоцитами піхви жінок, хворих на БВ.** Вміст ІЛ-1 в лаважній рідині, отриманій від пацієнток з БВ, був в 2,58 рази вищим порівняно з аналогічним показником в групі здорових жінок; вміст ІЛ-2 – в 2,09 рази, ІЛ-8 – в 2,1 рази, ІЛ-10 та ІЛ-12 – в 2,09 та в 1,78 рази відповідно (р<0,05 у всіх випадках). З усіх досліджених інтерлейкінів найбільша продукція була зареєстрована для ІЛ-1, абсолютний рівень якого перевищував концентрацію ІЛ-2 в 1,97 рази, ІЛ-6 – в 2,76 рази, ІЛ-8 – в 1,77 рази, ІЛ-10 та ІЛ-12, відповідно, в 3,48 та в 2,5 рази. Загальний вміст ІЛ-6 та ІЛ-8 склав 14,82 пг/мл.

Було відзначене значне збільшення вмісту ФНП-α, рівень якого в 2,18 рази перевищував аналогічний показник у групі здорових жінок. Збільшення концентрації ТФР в пацієнток з БВ склало 2,14 рази проти такої у здорових жінок, а кратність збільшення вмісту гамма-ІФН та ПГЕ2 – 2,78 та 2,0 рази відповідно.

Зі збільшенням ступеня тяжкості БВ секреторна активність епітеліоцитів піхви зростала, що мало прояв у збільшенні концентрацій досліджуваних медіаторів у лаважній рідині, отриманій з піхви пацієнток. Найбільша секреторна активність епітеліоцитів піхви була зареєстрована при IV ступені БВ, найменшу активність спостерігали у пацієнток з БВ I ступеня.

**Стан процесів ПОЛ та системи АОЗ епітеліоцитів піхви жінок, хворих на БВ.** В загальній групі хворих на БВ внутрішньоклітинний вміст ДК та МДА був суттєво вищим аналогічних показників у групі здорових жінок. Так, концентрація ДК в епітеліоцитах піхви, виділених від пацієнток з БВ, була вищою норми в 2,42 рази, а концентрація МДА – в 2,12 рази. Активність внутрішньоклітинних ферментів системи АОЗ в епітеліоцитах піхви пацієнток з БВ виявилась нижчою нормативних показників у 1,27 рази для каталази та СОД (р<0,05 в обох випадках). Внаслідок вказаних змін інтегральний показник ПОЛ/АОЗ збільшувався, перевищуючи показник в групі здорових жінок в 2,9 рази.

Підвищення активності процесів ПОЛ та зниження активності ферментів системи АОЗ мало місце у всіх групах жінок з БВ І-ІV ступенів. При цьому найменшу активність процесів ПОЛ та недостатність системи АОЗ спостерігали в жінок з БВ І ступеня, найбільшу – при ІV ступені захворювання.

Різноспрямовані зсуви в системах ПОЛ та АОЗ супроводжувались змінами коефіцієнту ПОЛ/АОЗ, абсолютні значення якого збільшувались. При БВ І ступеня коефіцієнт ПОЛ/АОЗ перевищував показник норми в 1,67 рази, при ІІ ступені – в 2,38 рази, при ІІІ та ІV ступенях – в 3,29 та в 4,67 рази відповідно.

**Система циклічних нуклеотидів та експресія маркерів апоптозу епітеліоцитами піхви жінок, хворих на БВ.** Внутрішньоклітинний вміст цАМФ в епітеліоцитах піхви пацієнток з БВ виявився в 1,13 рази вищим порівняно з аналогічним показником в групі здорових жінок. Внутрішньоклітинна концентрація цГМФ в епітеліоцитах піхви при БВ суттєво зменшувалась і була в 1,16 рази нижчою порівняно з такою в епітеліоцитах піхви здорових жінок. В зв’язку з вказаними змінами внутрішньоклітинного вмісту цАМФ та цГМФ інтегральний коефіцієнт цАМФ/цГМФ для епітеліоцитів піхви пацієнток з БВ був в 1,31 рази вищим, ніж в групі порівняння. У всіх випадках співставлення різниця між параметрами, які вивчали, була вірогідною.

В загальному пулі епітеліоцитів піхви, виділених від жінок, хворих на БВ, мало місце двократне збільшення кількості епітеліоцитів, які несли на цитоплазматичних мембранах рецептори до неспецифічних та специфічних маркерів готовності до реалізації апоптозної програми (СD38 та CD95). При цьому відносна кількість CD38+-епітеліоцитів піхви виявилась у 2,03 рази вищою, ніж CD95+-епітеліоцитів (р<0,05).

Виразність змін внутрішньоклітинного вмісту циклічних нуклеотидів в епітеліоцитах піхви, а також експресія маркерів апоптозу на даних клітинах збільшувались по мірі наростання ступеня дісбіотичних зсувів у жінок з БВ. Найбільш суттєві зміни досліджуваних показників були зареєстровані в групі пацієнток з БВ ІV ступеня.

**Вплив ТК бактерій на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок in vitro.** Стимулюючий вплив 10 мг/л ТК був неоднаковим в залежності від тривалості контакту з епітеліоцитами піхви здорових жінок. Найбільший стимулюючий ефект був зареєстрований на 96 годині культивування епітелоцитів з ТК. Найменша стимулююча дія мала місце на 24 годині досліду. Найбільш інтенсивно епітеліоцити піхви здорових жінок під впливом ТК в концентрації 10 мг/л продукували ТФР, гамма-ІФН, ФНП-α та ІЛ-1 (незалежно від тривалості контакту).

Інкубація епітеліоцитів піхви здорових жінок з 50 мг/л ТК викликала посилення секреції ІЛ-1 до 24 години в 2,17 рази порівняно з рівнем ІЛ-1 при дії 10 мг/л ТК, а також в 2,9 рази порівняно з нормою. Схожі зміни мали місце і відносно інших медіаторів. До 48 години рівень ІЛ-1 перевищив норму в 5,06 рази, а рівень ІЛ-1 на 24 годині – в 1,73 рази. Кратність переважання рівня ІЛ-1 над таким в дослідах з 10 мг/л ТК склала 2,25 рази (р<0,05). Рівень ІЛ-1 перевищував рівень ІЛ-2 в 2,25 рази, ІЛ-6 – в 3,15 рази, ІЛ-8 – в 1,88 рази, рівні ІЛ-10 та ІЛ-12 – в 4,73 та в 2,99 рази (р<0,05 в усіх випадках). На 72 годині культивування з 50 мг/л ТК секреція ІЛ-1 перевищила норму в 7,27 рази, а також була в 2,48 і 1,44 рази вищою рівнів на 24 та 48 годинах (р<0,05 в усіх випадках). Порівняно з рівнем ІЛ-1, зареєстрованим на 72 годині з використанням 10 мг/л ТК, ступінь збільшення секреції медіатора при використанні 50 мг/л ТК склав 2,23 рази (р<0,05). Схожу інтенсивність продукції відзначали і відносно ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП-α, ТФР та гамма-ІФН. До 96 години дії 50 мг/л ТК рівень ІЛ-1 виявився в 10,62 рази вищим норми, а також був в 2,3 рази вищим порівняно з рівнем ІЛ-1 на 96 годині в досліді з 10 мг/л ТК. Для ІЛ-2 схожі зміни склали, відповідно, 10,1 та 1,93 рази, для ІЛ-6 – 10,6 та 2,32 рази, для ІЛ-8 – 8,94 та 1,94 рази, для ІЛ-10 – 6,1 та 2,34 рази, для ІЛ-12 – 8,7 та 1,83 рази. Рівень ФНП-α збільшився проти норми в 10,61 рази, рівень ТФР – в 13,87 рази, гамма-ІФН – в 15,85 рази.

На 24, 48, 72 та 96 годинах культивування з 100 мг/л ТК абсолютні величини вмісту ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП-α, ТФР та гамма-ІФН вірогідно перевищували такі, зареєстровані на 24, 48, 72 та 96 годинах культивування епітеліоцитів з ТК в концентраціях 10 та 50 мг/л.

**Вплив ПГН бактерій на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок in vitro.** При контакті епітеліоцитів піхви з 10 мг/л ПГН протягом 24 годин мало місце збільшення рівня ІЛ-1 в 1,93 рази порівняно з нормою (р<0,05). Кратність збільшення секреції ІЛ-2 склала 1,55 рази, ІЛ-6 – 1,44 рази, ІЛ-8 – 1,51 рази, ІЛ-10 – 1,43 рази, ІЛ-12 – 1,38 рази, ФНП-α - 1,65 рази, ТФР та гамма-ІФН – 1,66 та 1,65 рази відповідно. Продукція ПГЕ2 при цьому збільшилась проти норми в 1,23 рази (р<0,05 в усіх випадках). Співставлення рівнів з аналогічними при досліді з 10 мг/л ТК дозволило відзначити, що під впливом 10 мг/л ПГН продукція медіаторів була вірогідно вищою (через 24, 48, 72 та 96 годин).

Вплив 50 мг/л ПГН на епітеліоцити супроводжувався вірогідним збільшенням секреції ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП-α, ТФР та гамма-ІФН до 24, 48, 72 та 96 години досліду порівняно з нормою, використанням ПГН в дозі 10 мг/л та ТК в концентрації 50 мг/л (р<0,05 в усіх випадках).

На 24, 48, 72 та 96 годинах культивування з 100 мг/л ПГН абсолютні величини вмісту ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП-α, ТФР та гамма-ІФН вірогідно перевищували такі, зареєстровані на 24, 48, 72 та 96 годинах культивування епітеліоцитів з 100 мг/л ТК та з 10 мг/л та 50 мг/л ПГН.

**Вплив ЛПС бактерій на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок in vitro.** При взаємодії епітеліоцитів з 10 мг/л ЛПС на 24 годині концентрація ІЛ-1 перевищила норму в 2,86 рази, показник при використанні 10 мг/л ПГН – в 1,48 рази, показник при використанні 10 мг/л ТК – в 2,12 рази (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ІЛ-2 до 24 години виявився вищим норми в 2,72 рази, а також вищим в 1,75 та в 2,13 рази порівняно з показниками в дослідах з 10 мг/л ПГН та ТК. Кратність збільшення секреції ІЛ-6 проти норми склала 1,83 рази (р<0,05). Абсолютний рівень ІЛ-6, зареєстрований при використанні 10 мг/л ЛПС, виявився в 1,29 та в 1,43 рази вищим показників в дослідах з 10 мг/л ПГН та ТК (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ІЛ-8 виявився вищим норми в 2,31 рази. Кратність переважання рівня ІЛ-8 проти показників при використанні 10 мг/л ПГН та ТК склала 1,53 та 1,9 рази відповідно (р<0,05 в обох випадках). Рівень ІЛ-10 перевищив норму в 2,28 рази, а також виявився в 1,6 та в 1,83 рази вищим, ніж рівні ІЛ-10 при впливі 10 мг/л ПГН та 10 мг/л ТК. Вміст ІЛ-12 перевищив норму в 2,13 рази, в 1,55 рази – показник при використанні 10 мг/л ПГН, та в 1,7 рази – рівень ІЛ в досліді з 10 мг/л ТК (р<0,05 в усіх випадках). Примітно, що при використанні ЛПС, ПГН та ТК епітеліоцити більш інтенсивно секретували ІЛ-1, а найменш інтенсивно – ІЛ-10 та ІЛ-12. Рівень ФНП-α в 2,29 рази перевищив норму, а також виявився в 1,39 та в 1,69 рази вищим, ніж рівні ФНП-α при використанні 10 мг/л ПГН та ТК. Вміст ТФР перевищив норму в 3,06 рази, а аналогічні показники в дослідах з 10 мг/л ПГН та 10 мг/л ТК – в 1,85 та 2,2 рази відповідно (р<0,05 в обох випадках). Секреція гамма-ІФН перевищила норму в 2,96 рази, а також виявилась в 1,79 рази та в 1,97 рази вищою, ніж при використанні ПГН та ТК відповідно (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ПГЕ2 підвищився проти норми в 1,44 рази (р<0,05), а проти вмісту в дослідах з 10 мг/л ПГН та 10 мг/л ТК – в 1,17 та в 1,26 рази відповідно (р<0,05 в обох випадках).

При збільшенні часу контакту клітин з розчином ЛПС до 48, 72 та 96 годин мало місце прогресуюче накопичення в середовищі культивування досліджуваних медіаторів. З усіх серій досліду з 10 мг/л ЛПС найбільш високі концентрації досліджуваних медіаторів реєстрували на 96 годині взаємодії культури епітеліоцитів з вказаним флогогенним фактором.

Рівень ІЛ-1 на 24 годині досліду при впливі 50 мг/л ЛПС виявився в 5,9 рази вищим показника норми, а також був в 2,06 рази вищим, ніж в досліді з використанням 10 мг/л ЛПС (р<0,05 в обох випадках). Вказаний рівень секреції ІЛ-1 також виявився в 1,33 рази вищим порівняно з таким в досліді з 50 мг/л ПГН та в 2,01 рази вищим, ніж при використанні 50 мг/л ТК. Рівень ІЛ-2 перевищив норму в 5,9 рази, рівень ІЛ-2 в досліді з 10 мг/л ЛПС – в 3,09 рази, рівень ІЛ-2 в дослідах з 50 мг/л ПГН та ТК – в 1,33 та 2,1 рази (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ІЛ-6 перевищував норму в 4,56 рази, та був в 2,46 рази вищим, ніж при використанні 10 мг/л ЛПС. Кратність переважання ІЛ-2 в досліді з 50 мг/л ЛПС проти концентрації даного медіатора при використанні 50 мг/л ПГН та ТК склала, відповідно, 1,36 та 1,96 рази (р<0,05 в обох випадках). Рівень ІЛ-8 перевищив норму в 4,37 рази, а також в 1,89 рази перевищив рівень ІЛ-8 в досліді з 10 мг/л ЛПС, і в 1,33 та в 1,93 рази переважав над рівнями ІЛ-8 при впливі на епітеліоцити 50 мг/л ПГН та ТК (р<0,05 в усіх випадках). Вміст ІЛ-10 перевищив такий при використанні 10 мг/л ЛПС в 2,14 рази, а також був в 1,48 та в 2,14 рази вищим порівняно з вмістом даного медіатора в дослідах з 50 мг/л ПГН та ТК. Рівень ІЛ-12 в 4,55 рази перевищив норму для даного медіатора, виявився вищим більш ніж в 2,0 рази о рівня при використанні 10 мг/л ЛПС, а також був в 1,22 та 2,27 рази вищим рівнів ІЛ-12 в дослідах з 50 мг/л ПГН та 50 мг/л ТК (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ФНП-α перевищив норму в 9,35 рази, а також виявився в 2,11 рази вищим, ніж при використанні 10 мг/л ЛПС. Порівняно з вмістом ФНП-α в дослідах з 50 мг/л ПГН та 50 мг/л ТК, кратність перевищення склала, відповідно, 1,17 (р>0,05) та 2,28 рази (р<0,05). Рівень ТФР перевищив норму в 9,23 рази, рівень в досліді з 10 мг/л ЛПС – в 1,75 рази, рівні при використанні 50 мг/л ПГН та ТК – в 1,29 та 1,86 рази відповідно. Для рівня гамма-ІФН кратність переважання проти норми склала 10,27 рази, а рівня в досліді з 10 мг/л ЛПС – 1,96 рази (р<0,05 в обох випадках). Рівень гамма-ІФН виявився також в 1,28 рази вищим показника при використанні 50 мг/л ПГН, і в 1,94 рази вищим, ніж в досліді з 50 мг/л ТК (р<0,05 в обох випадках).

Рівень ІЛ-1 до 72 години збільшився проти норми в 11,8 рази, ІЛ-2 – в 11,3 рази, ІЛ-6 – в 11,2 рази, ІЛ-8 – в 10,3 рази, ІЛ-10 – в 7,64 рази, ІЛ-12 – в 11,73 рази, ФНП-α - в 13,7 рази, ТФР та гамма-ІФН – в 19,0 разів (р<0,05 в усіх випадках). Рівні досліджуваних медіаторів на 72 годині досліду суттєво перевищували такі в досліді з 10 мг/л ЛПС при експозиції 72 години. Порівняння рівнів продукції медіаторів при впливі на епітеліоцити піхви протягом 72 годин 50 мг/л ЛПС та ПГН показало, що під впливом ЛПС секреція ІЛ-1 була в 1,27 рази більш вираженою, ІЛ-2 – в 1,29 рази, ІЛ-6 та ІЛ-12 – в 1,24 рази, ІЛ-8 – в 1,13 рази, ІЛ-10 – в 1,46 рази, ФНП-α - в 1,25 рази, ТФР та гамма-ІФН – в 1,23 та в 1,28 рази відповідно.

Порівняно з продукцією медіаторів під впливом 50 мг/л ТК, рівень ІЛ-1 в досліді з ЛПС виявився вищим в 1,62 рази, ІЛ-2 – в 1,85 раз, ІЛ-6 – в 1,52 рази, ІЛ-8 – в 1,62 рази, ІЛ-10 – в 1,78 рази, ІЛ-12 – в 1,99 рази, ФНП-α – в 1,98 рази, ТФР та гамма-ІФН – в 2,12 та в 1,9 рази (р<0,05 в усіх випадках).

Під впливом 50 мг/л ЛПС та при експозиції 96 годин рівень ІЛ-1 перевищив норму в 19,6 рази, та був в 1,82 рази вищим, ніж при використанні 10 мг/л ЛПС. Зареєстрований рівень ІЛ-2 виявився також в 1,34 рази (р<0,05) вищим, ніж рівень ІЛ-2 в досліді з 50 мг/л ПГН, і в 1,98 рази вищим, ніж в досліді з 50 мг/л ТК. Вміст ІЛ-6 перевищив норму в 17,65 рази, в 2,18 рази – рівень ІЛ-6 в досліді з 10 мг/л ЛПС (р<0,05 в обох випадках), а також виявився в 1,25 рази та в 1,66 рази вищим, ніж в дослідах з використанням 50 мг/л ПГН та ТК. Аналогічні зміни спостерігали і відносно інших досліджуваних медіаторів.

Рівень ІЛ-1 під впливом 100 мг/л ЛПС на 24 годині перевищив норму в 7,52 рази, а також виявився в 1,28 рази вищим показника при використанні 50 мг/л ЛПС. Проти рівня ІЛ-1, зареєстрованого на 24 годині контакту епітеліоцитів піхви з 100 мг/л ПГН, кратність переважання ІЛ-1 в досліді з 100 мг/л ЛПС склала 1,24 рази, а проти рівня в досліді з 100 мг/л ТК – 1,73 рази (р<0,05 в обох випадках). Рівень секреції ІЛ-2 виявився вищим норми в 6,89 рази, рівень ІЛ-6 – в 6,2 рази, ІЛ-8 – в 6,59 рази, ІЛ-10 – в 7,07 рази, ІЛ-12 – в 5,85 рази, ФНП-α – в 5,09 рази, ТФР та гамма-ІФН – в 7,3 та в 8,27 рази відповідно. Проти показників в досліді з 100 мг/л ТК, кратність переважання ІЛ-1 до 24 години досліду склала 1,73 рази, ІЛ-2 - 1,85 рази, ІЛ-6 – 1,64 рази, ІЛ-8 – 1,83 рази, ІЛ-10 – 1,86 рази, ІЛ-12 – 1,77 рази, ФНП-α – 1,31 рази, ТФР та гамма-ІФН – 1,78 та 1,59 рази (р<0,05 в усіх випадках). Рівень ПГЕ2 перевищив в 2,52 рази норму, та в 1,306 рази – рівень ПГЕ2 на 24 годині в досліді з 50 мг/л ЛПС, а також в 1,385 та в 1,625 рази – показники при використанні 100 мг/л ПГН та ТК (р<0,05 в усіх випадках).

Збільшення тривалості контакту епітеліоцитів з 100 мг/л ЛПС до 48 годин супроводжувалось збільшенням вмісту в середовищі культивування досліджуваних медіаторів. Абсолютні рівні даних медіаторів виявилась також суттєво вищими аналогічних в досліді з 50 мг/л ЛПС, а також в дослідах з 100 мг/л ПГН та ТК.

При взаємодії 100 мг/л ЛПС з епітеліоцитами піхви абсолютні рівні досліджуваних медіаторів були суттєво вищими таких при використанні в досліді 100 мг/л ПГН та ТК, що мало місце як на 72, так і на 96 годині дослідження.

# ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування дозо- та часозалежного впливу структурних компонентів бактерій (ПГН, ТК і ЛПС) на функціональну активність і метаболізм епітеліоцитів піхви здорових жінок in vitro, а також вивчений біохімічний статус епітеліоцитів піхви здорових жінок та пацієнток з БВ в залежності від ступеня тяжкості захворювання.

1. Біохімічний статус епітеліоцитів піхви здорових жінок характеризується здатністю секретувати ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП-α, ТФР, ПГЕ2 та гамма-ІФН, наявністю активності процесів ПОЛ та ферментативної системи АОЗ, балансом у системі циклічних нуклеотидів та низькою експресією рецепторів CD38 та СD95. У жінок з БВ біохімічний статус епітеліоцитів піхви характеризується посиленням секреції інтерлейкінів, ФНП-α, ТФР та гамма-ІФН; активацією процесів ПОЛ при недостатності ферментативної системи АОЗ, дисбалансом у системі циклічних нуклеотидів та збільшенням експресії рецепторів CD38 та СD95. Порушення біохімічного статусу епітеліоцитів піхви залежать від ступеня тяжкості захворювання та є найбільш виразними при БВ IV ступеня.
2. ТК, ПГН та ЛПС бактерій – етіологічних агентів БВ – стимулюють in vitro секреторну активність епітеліоцитів піхви, що має прояв у збільшенні продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП-α, ТФР, ПГЕ2 та гамма-ІФН. Виразність активації секреції медіаторів епітеліоцитами піхви залежить від виду структурного компоненту бактерій, діючої концентрації та тривалості контакту. Найбільш значна активація секреції медіаторів має місце при дії на епітеліоцити піхви ЛПС у концентрації 100 мг/л протягом 96 годин, найменш значна активація секреції спостерігається при дії ТК у концентрації 10 мг/л протягом 24 годин.
3. ТК, ПГН та ЛПС бактерій – етіологічних агентів БВ – стимулюють in vitro в епітеліоцитах піхви ПОЛ та пригнічують активність ферментів системи АОЗ, що має прояв у збільшенні внутрішньоклітинного вмісту ДК та МДА, у зменшенні активності каталази та СОД. Порушення активності ПОЛ та ферментативної системи АОЗ залежали від діючої концентрації та виду структурного компоненту бактерій.
4. Взаємодія in vitro ТК, ПГН та ЛПС бактерій – етіологічних агентів БВ – з епітеліоцитами піхви супроводжується порушенням балансу в системі циклічних нуклеотидів, що має прояв у зниженні внутрішньоклітинного вмісту цГМФ і збільшенні концентрації цАМФ, а також у посиленні експресії рецепторів CD38 та CD95. Зміни у системі циклічних нуклеотидів та експресії рецепторів апоптозу наростали по мірі збільшення діючої концентрації структурних компонентів бактерій, та були найбільш значними при використанні бактеріальних ЛПС, найменш значними – при використанні ТК.

### СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ

ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Журба Т.А. Экспрессия молекул CD95 на поверхности вагинальных эпителиоцитов под влиянием структурных компонентов и токсинов бактерий – этиологических агентов вагинитов in vitro как проявление готовности к реализации апоптозной программы // Український медичний альманах. – 2005. – № 6. – С. 186-187.
2. Журба Т.А. Экспрессия молекул CD95 на поверхности эпителиоцитов влагалища под влиянием компонентов и токсинов бактерий – этиологических агентов вагинитов in vitro // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2006. – № 1. – С. 11-13.
3. Журба Т.О. Біохімічний статус епітеліоцитів піхви здорових жінок // Український медичний альманах. – 2007. – № 3. – С. 41-42.
4. Журба Т.О. Біохімічний статус епітеліоцитів піхви пацієнток з бактеріальним вагінозом // Український морфологічний альманах. – 2007. – № 4. – С. 23-25.
5. Журба Т.О. Вплив тейхоєвих кислот, пептидогліканів та ліпополісахаридів бактерій на метаболічні показники епітеліоцитів піхви здорових жінок in vitro // Український медичний альманах. – 2007. – № 6. – С. 196-200.
6. Казимирко Н.К., Шанько В.М., Гайдаш И.С., Флегонтова В.В., Шабельник О.И., Стериони И.В., Левченко Т.В., Журба Т.А. Влияние липополисахаридов бактерий на секреторную активность моноцитов // Тези доповідей наукової конференції “Четверті читання імені В.В. Підвисоцького”, 26-27 травня 2005 р. – Одеса, 2005. – С. 46-47.
7. Kasimirko N.K., Zhurba T.A., Levchenko T.V., Shanko V.M. Morphological features of apoptosis in human neutrophils, vaginal epitheliocytes and HeLa cells under the influence of conditionally pathogenic bacteria and their structural components // 23rd Session of German Anatomical Society. – Wurzburg, 2006. – P. 30.
8. Kasimirko N.K., Zhurba T.A., Levchenko T.V., Stupnitskaya N.S., Mirgorodskaya A.V. Morphological features of apoptosis in human neutrophils, epithelial vaginal and HeLa cells under the influence of conditionally pathogenic bacteria and their components // 101st Annual Meeting of German Anatomical Society. – Freiburg, 2006. – P. 44.
9. Журба Т., Левченко Т. Вплив ліпополісахаридів на секрецію інтерлейкінів епітеліоцитами піхви // Матеріали Х міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених (Тернопіль, 11-13 травня 2006 р.) – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 187.
10. Журба Т.А., Левченко Т.В. Секреторная активность интактных эпителиоцитов влагалища in vitro // Материалы Межгородской конференции молодых учёных «Актуальные проблемы патофизиологии». – Санкт-Петербург, 2007. – С. 55-57.

АНОТАЦІЯ

### Журба Т.О. Вплив біологічних флогогенних факторів на епітеліоцити піхви в експерименті. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. – Луганський державний медичний університет. - Луганськ, 2008.

В роботі з’ясовані механізми впливу структурних компонентів бактерій на метаболічний статус епітеліоцитів піхви in vitro. Показана здатність епітеліоцитів піхви продукувати ряд інтерлейкінів, кахектин, трансформуючий фактор росту, простагландин Е2 та гамма-інтерферон in vitro. Встановлені рівні секреції медіаторів, активності процесів перекисного окиснення ліпідів, каталази, супероксиддисмутази, вмісту циклічних нуклеотидів, а також рівні експресії рецепторів до моноклональних антитіл CD38 та CD95 епітеліоцитами піхви здорових жінок та жінок, хворих на бактеріальний вагіноз різного ступеня тяжкості. Встановлений дозо- та часозалежний вплив структурних компонентів етіологічних агентів бактеріального вагінозу на секрецію медіаторів епітеліоцитами піхви здорових жінок in vitro. Встановлений дозозалежний та видоспецифічний вплив бактеріальних компонентів на вміст в епітеліоцитах піхви продуктів перекисного окиснення ліпідів, активність каталази та супероксиддисмутази, внутрішньоклітинний вміст циклічних нуклеотидів та експресію рецепторів CD38 та CD95.

**Ключові слова:** біологічні флогогенні фактори, вплив, епітеліоцити піхви.

АННОТАЦИЯ

**Журба Т.А. Влияние биологических флогогенных факторов на эпителиоциты влагалища в эксперименте.** – **Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. – Луганский государственный медицинский университет. – Луганск, 2008.

В работе расшифрованы механизмы влияния биологических флогогенных факторов – структурных компонентов бактерий - на метаболический статус эпителиоцитов влагалища в эксперименте. В качестве объекта исследования были выбраны эпителиоциты влагалища здоровых женщин и пациенток с бактериальным вагинозом разной степени тяжести. Предметами исследования служили: биохимический статус эпителиоцитов влагалища здоровых женщин и пациенток с бактериальным вагинозом, влияние ин витро тейхоевых кислот, пептидогликанов и липополисахаридов бактерий – этиологических агентов бактериального вагиноза – на секрецию медиаторов, активность перекисного окисления липидов и ферментов системы антиоксидантной защиты, на систему циклических нуклеотидов и экспрессию рецепторов к специфическим и неспецифическим маркерам апоптоза эпителиоцитами влагалища здоровых женщин. Показана способность влагалищных эпителиоцитов продуцировать ряд интерлейкинов, кахектин, трансформирующий фактор роста, простагландин Е2 и гамма-интерферон ин витро. Установлена интенсивность секреции медиаторов, активность процессов перекисного окисления липидов, ферментов с антиоксидантными свойствами, уровень циклических нуклеотидов и интенсивность экспрессии рецепторов к маркерам апоптоза эпителиоцитами влагалища здоровых женщин и пациенток с бактериальным вагинозом разной степени тяжести. Установлено зависимое от дозы и времени контакта влияние тейхоевых кислот, пептидогликанов и липополисахаридов бактерий, вызывающих бактериальный вагиноз, на секрецию медиаторов, активность переокисления липидов, ферментов с антиоксидантными свойствами, внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов и экспрессию рецепторов к маркерам апоптоза эпителиоцитами влагалища здоровых женщин ин витро. Полученные данные позволяют проводить мониторинг и скрининг биохимического статуса эпителиоцитов влагалища здоровых женщин и пациенток с бактериальным вагинозом разной степени тяжести, а также проводить коррекцию секреторной и метаболической активности клеток путём изменения концентрации и продолжительности контакта эпителиоцитов с флогогенными факторами бактериальной природы.

**Ключевые слова:** биологические флогогенные факторы, влияние, эпителиоциты влагалища.

## ABSTRACT

Zhurba T.A. Influence of biological flogogenous factors on vaginal epitheliocytes in experiment. - Manuscript.

The dissertation on obtaining of scientific degree of the candidate of medical sciences on specialty 14.03.04 – pathological physiology. – Lugansk State Medical University. - Lugansk, 2008.

The thesis clears the mechanism of bacterial structural components influence on vaginal epitheliocytes in experiment. The ability of vaginal epitheliocytes to secrete various spectrum of interleukins, tumor necrosis factor, transforming growth factor, prostaglandin E2 and interferon gamma is shown. The rates of secretion, lipid peroxidation and antioxidant system activity, cyclic nucleotides and apoptic markers expression by epitheliocytes of healthy women vagina and of patients with bacterial vaginosis one are established. The dose and time-dependent influence of bacterial structural components – causative agents of bacterial vaginosis is established on the secretion of mediators by epitheliocytes of healthy women vagina, intracellular content of lipid peroxidation products and cyclic nucleotides, activity of catalase and superoxide dismutase, and on the secretion of apoptic markers.

**Keywords:** biological flogogenous factors, influence, vaginal epitheliocytes.

Підписано до друку “03” березня 2008 р. Формат 60\*90/16. Папір для писання.

Умовних. друк. арк. 0,9. Тираж 120 прим. Замовлення № 45. Безкоштовно.

ПП Гайдаш І.С., Україна, 91007, Луганськ, вул. Привізна, 47а.

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>