

**ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА ЕНДОМЕТРІОЗНІ ВОГНИЩА  
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ***Г.Д. КОВАЛЬ<sup>1</sup>, Н.В. БОЙКО<sup>2</sup>, В.М. КИРИК<sup>3</sup>, Т.М. ЛУЦЕНКО<sup>3</sup>,  
А.М. УСТИМЕНКО<sup>3</sup>, П.П. КЛИМЕНКО<sup>3</sup>, Х. М. ЩУБЕЛКА<sup>2</sup>*Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)<sup>1</sup>Ужгородський Національний університет (м. Ужгород)<sup>2</sup>Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України (м. Київ)<sup>3</sup>

**Вступ.** Лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям являється серйозною медичною проблемою, адже існуючі на сьогодні методи, які базуються на хірургічному видаленні вогнищ ендометріозу з подальшим призначенням гормональних препаратів, не завжди демонструють достатню ефективність. Успіх найефективнішого підходу - хірургічного лікування, в певній мірі, залежить від форми та стадії захворювання, ступеня інфільтрації ектопій в підлеглу тканину очеревини та рубцево-дистрофічних змін, які супроводжують це захворювання в процесі його розвитку [1]. Загальноприйнятим лікуванням ендометріозу на постопераційному етапі (чи без нього) є терапія з використанням гормональних препаратів, направлена, знову ж таки, на зменшення площі вражень [2].

Однак, бажання жінки завагітніти, значно обмежує використання ряду гормональних засобів, так як вагітність на тлі прийому, зокрема, протизаплідних засобів стає практично неможливою [3]. Ці фактори змушують проводити пошук нових терапевтичних агентів, здатних впливати на ріст ендометріодних ектопій, сприяючи їх зменшенню та, при цьому, бути безпечними засобами для репродуктивного процесу. Звісно, що потенційні терапевтичні агенти, повинні здійснювати патогенетичний (імунопатогенетичний) вплив. Спираючись на результати досліджень багатьох науковців та власних досліджень, можна дійти висновку, що основними імунопатогенетичними рисами ендометріозу є гіперактивація імунних клітин з підвищеним синтезом ростових факторів та цитокінів [4, 5, 6]. З цього, логічно, виходить, що потенційними патогенетично обґрунтованими засобами можуть виступати препарати здатні системно чи таргетно інгібувати надлишкові імунні сигнали. Застосування системних імуносупресивних препаратів в умовах підготовки до вагітності та, враховуючи спектр негативних побічних дій, не розглядалося в принципі. Мішеневі імуносупресори не розглядались як кандидати, не дивлячись не тільки на відсутність «новизни» в дослідженні, а й через достатній перелік побічних

ефектів та можливих тератогенних впливів, що обмежує їх використання у жінок, що бажають завагітніти. Задачею, поставленою для вирішення питання лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям, регламентувалося кілька необхідних умов: безпечність для застосування жінкам, що бажають завагітніти, відсутність або невелика кількість незначних побічних ефектів, можливість використання у комплексі з іншими необхідними лікарськими засобами, та, найважливіше - здатність чинити імунопатогенетичний вплив. Тому основною вимогою до потенційного терапевтичного агента, враховуючи імунопатогенетичні особливості ендометріозу було потенційне «м'яке» зниження прозапального імунологічного потенціалу (зниження локальної продукції прозапальних цитокінів). Терапевтичні агенти-кандидати обиралися, враховуючи вище перелічені аргументи та умови, з власного бачення та на основі відомих наукових джерел [7, 8, 9]. Тому, було прийняте рішення обрати в якості безпечного кандидата з доведеною чисельними науковими дослідженнями здатністю знижувати активність синтезу прозапальних цитокінів на локальному рівні, препарат з вмістом лактобактерій [8].

**Мета дослідження:** визначити ефективність лікування ендометріозу пробіотиком з вмістом лактобактерій на прикладі експериментальної моделі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

В роботі використовувалась тваринна (мишача) модель ендометріозу [10]. Суть моделі полягала в тому, що лабораторним тваринам пришивали на очеревину до брижових артерій шматочки тканини рогу матки однакового розміру з підтримкою моделі препаратами естрогенів. Всі тварини були синхронізовані за естральним циклом. Попередньо за добу до операції всім тваринам внутрішньоочеревинно вводили 0,1 % розчину препарату "Синестрол" – 1,4 мкг/тварину. Наступної доби проводились операції по пересадці аутоотрансплантату рогу матки до очеревини [10].

Лабораторні тварини (10 статевозрілих (3-4 місяці, вагою 25-30 г) самок мишей лінії FVB «дикого типу» (генотип Н-2<sup>q</sup>) були поділені на 2 групи: 1 група –5 мишей, яким в якості терапевтичного агента вводився препарат лактобактерій та контрольна група, яку склали 5 мишей, які не отримували лікування.

В якості джерела лактобактерій був використаний препарат «Вагілак» виробництва компанії Pharma science (Канада) у формі вагінальних капсул (1 капсула містить 4 млрд. активних клітин: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, допоміжні речовини: лактоза, магнію стеарат, кислота аскорбінова, желатин). Лікування препаратом з вмістом лактобактерій проводили з 14 доби після операції, протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення у дозі 1,5 млн. лактобактерій /тварину (в об'ємі 100 мкл.) один раз в день. Попередньо вміст капсули розчинявся 1 мл 0,9% розчином NaCl, за допомогою автоматичного дозатора відбиралася необхідна доза розчину препарату. Дозу препарату розраховували пропорційно до ваги миші.

Через 28 діб після операції тварини підлягали евтаназії. Препарували трансплантовані фрагменти тканини рогу матки та фіксували їх у 4% розчині параформальдегіду для гістологічного дослідження.

Потім обезводнювали по стандартній методиці у розчинах етанолу зростаючої концентрації і бензолі. Після чого шматочки досліджуваних органів витримували в суміші ксилолу і парафіну типу 6 (Richard-Allan Scientific, США) і заливали даним парафіном у гістологічні форми.

З допомогою ротаційного мікротому Microm HM 325 (Німеччина) виготовляли гістологічні зрізи товщиною 6 мкм, депарафінували, та фарбували розчином гематоксиліну Ерліха. Отримані препарати досліджували за допомогою світлооптичного мікроскопу Olimpus BX 51 (Японія).

Усі роботи з експериментальними тваринами проводились з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою», а також принципів біоетики та норм біологічної безпеки.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для можливості проведення порівняння одержаних результатів, спочатку подані дані контрольної групи.

У цій групі мишей внутрішня оболонка стінки матки (ендометрій) містить добре розвинутий призматичним залозистий епітелій, клітини якого містять великі базофільні ядра і еозинофільну цитоплазму (рис. 1.).

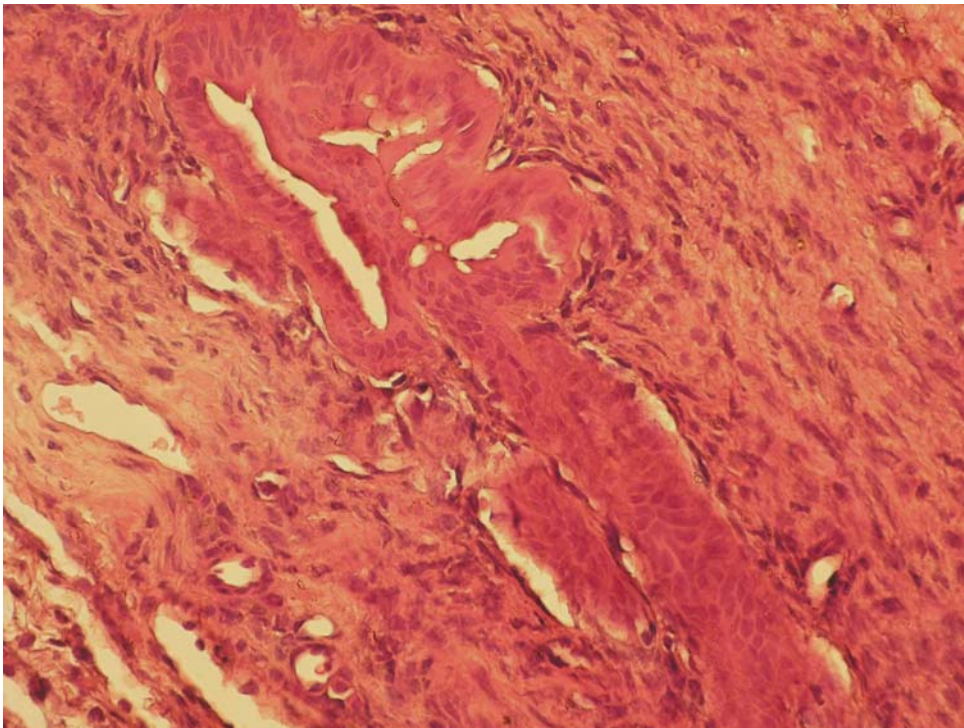


Рис. 1. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 діб після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Ендометрій вистелений призматичним залозистим епітелієм, клітини якого містять базофільні ядра і еозинофільну цитоплазму. Забарвлення гематоксиліном Ерліха, x400.



Особливості будови маткових залоз у мишей контрольної групи показано на рис. 2.

Як видно з рис. 2, маткові залози ендометрію мають вигляд трубок, вистелені суцільним шаром залозистого епітелію, що містить великі базофільні ядра. В маткових залозах не помічено скупчення секрету. Клітини власної пластинки слизової оболонки ендометрію щільно при-

лягають між собою і до епітелію маткових залоз (рис. 2). Ці клітини містять ядра з добре вираженим гетерохроматином. Епітеліоцити маткових залоз щільно прилягають один до одного, не утворюють розширення зони контактів, в їхніх ядрах добре розрізняється гетерохроматин.

Особливості будови міометрію у мишей контрольної групи демонструє рис. 3.

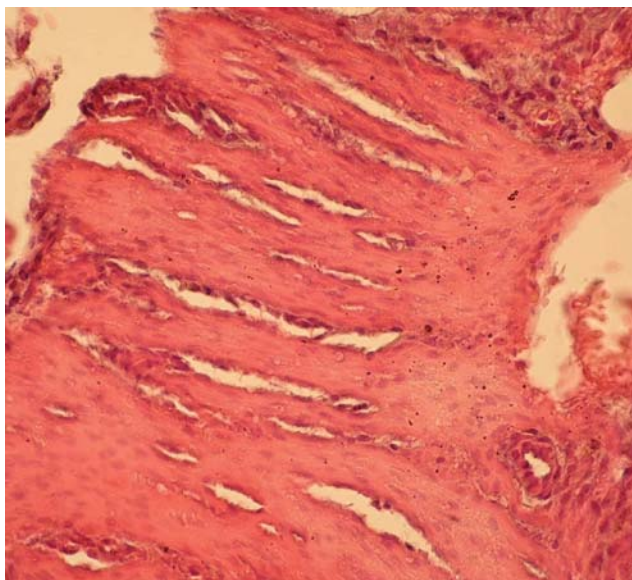


Рис. 2. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Маткові залози ендометрію вистелені залозистим епітелієм з великими базофільними ядрами. Клітини ендометрію щільно прилягають між собою і до епітелію маткових залоз. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

Міометрій щільно прилягає до ендометрію і містить гладкі міоцити з витягнутими базофільними ядрами, що утворюють щільні тяжі, між якими розташовуються кровоносні судини (рис. 3). Кровоносні капіляри міометрію містять поодинокі еритроцити. Ендотеліальна вистилка

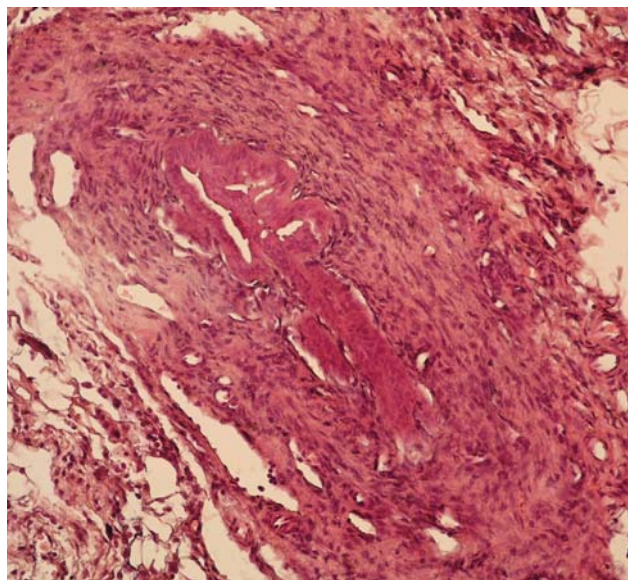


Рис. 3. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Міометрій щільно прилягає до ендометрію, містить гладкі міоцити, що утворюють щільні тяжі, між якими розташовуються кровоносні судини. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x 40.

кровоносних капілярів не змінена, ядра ендотеліоцитів видовжені і містять тонкий шар гетерохроматину.

Особливості будови периметрію у тварин контрольної групи демонструє рис. 4.

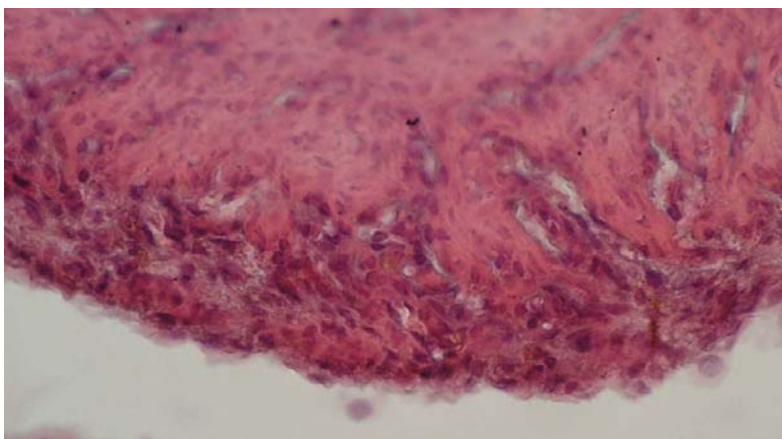


Рис. 4. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. В периметрії розташовані клітини мезотелію з великими округлими ядрами та пухка сполучна тканина. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

Периметрій формують клітини мезотелію, що містять великі базофільні округлі ядра та пухку сполучну тканину, з добре вираженими колагеновими волокнами і поодинокими фібробластами (рис. 4). Навколо тканини матки розташоване скупчення жирової тканини (параметрій).

Таким чином, стінка трансплантованих фрагментів рогу матки у контрольній групі має звичайну будову, притаманну матці миші, що свідчить про приживлення трансплантату та валідність експериментальної моделі.

Результати гістологічного дослідження тканини трансплантату рогу матки в мишей дослідної групи, які отримували пробіотик з вмістом лактобактерій, демонструє рис. 5.

Для тканини трансплантованих фрагментів матки тварин цієї групи характерна складчастість ендометрію (рис.5). На поверхні складок спостерігається десквамація (відшарування) клітин залозистого епітелію.

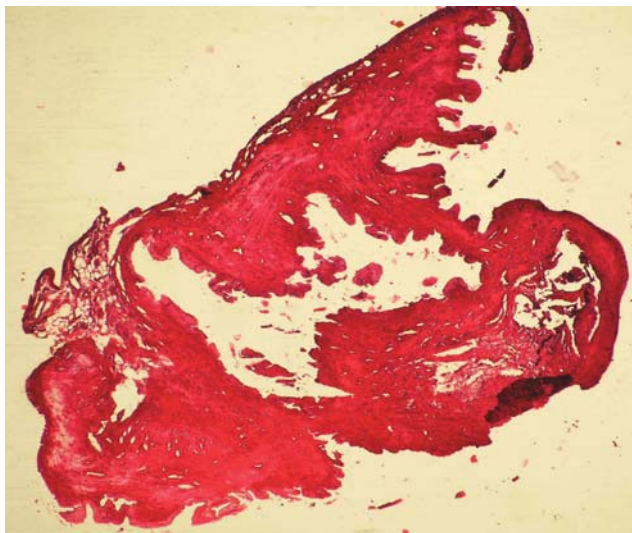
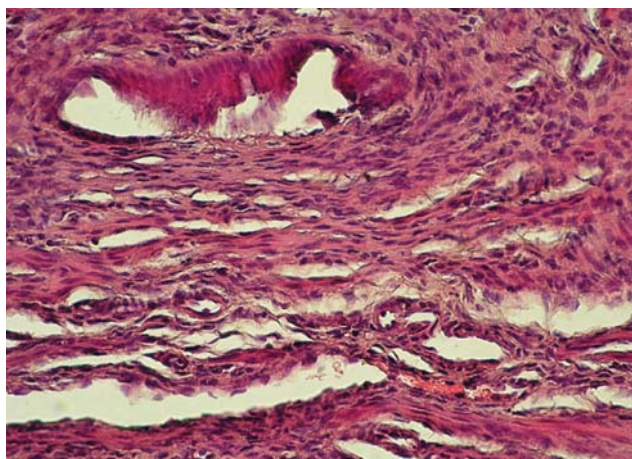


Рис. 5. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Складчастість ендометрію. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x40.



При цьому, епітеліальні клітини містять дрібні гетерохромні ядра та витончену цитоплазму (рис. 6).

В окремих ділянках ендометрію експериментального ендометріозного вогнища помічено гіпертрофію маткових залоз (їх видовження і розширення), що призводить до утворення великих щілин. Відмічено зростання шарів залозистого епітелію, маткових залоз, та його відшаровування (десквамація) у просвіт маткових залоз. При цьому, клітини маткового епітелію в усіх шарах містять добре виражені великі ядра, світлі базафільні ядра та еозинофільну товсту цитоплазму. У верхніх шарах, що виступають у просвіт маткових залоз, спостерігається руйнування в цитоплазмі клітин епітелію і, як зазначалося, його десквамація.

Явища руйнування клітин особливо чітко видно на прикладі оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію (рис. 7).

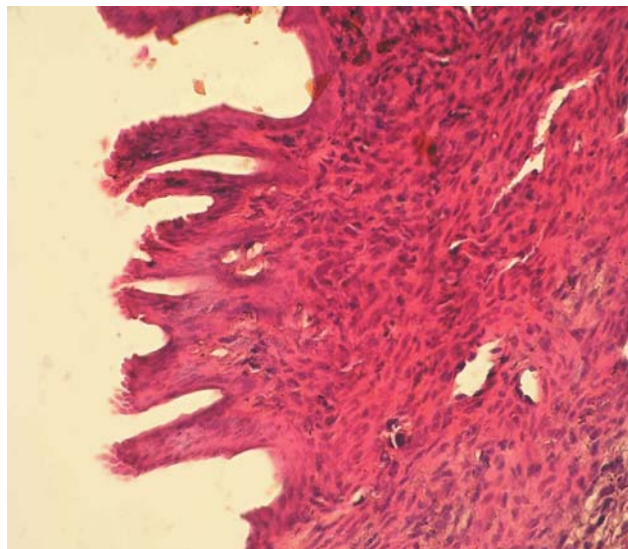


Рис. 6. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Відшарування клітин залозистого епітелію. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

Рис. 7. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Гіперплазія клітин залозистого епітелію. Зростання кількості його шарів, його відшаровування (десквамація).

Руйнування цитоплазми клітин епітелію. Оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію та їх вакуолізації, Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.



В ділянках маткових залоз, в яких руйнування епітелію призвело до його повного зникнення, видно оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію та їх вакуолізацію (рис. 7). Описані вище морфологічні зміни свідчать про руйнування маткових залоз.

Також, на гістологічних препаратах тканини ендометріозного вогнища досліджуваної групи мишей спостерігається ураження кровоносних судин (рис. 8).

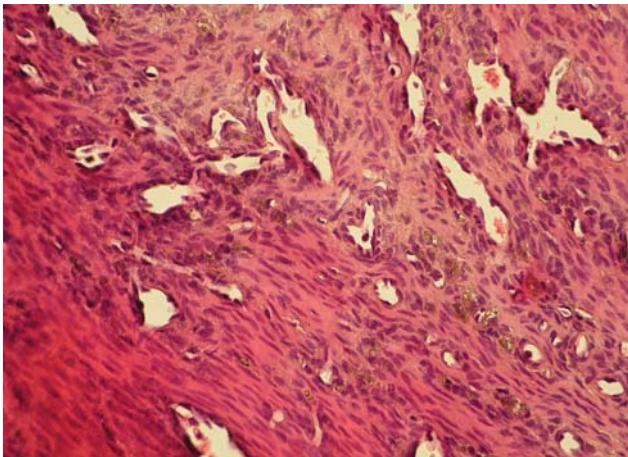


Рис. 8. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій).

Ділянка ендометріозного вогнища миші у віці 3,5 місяців. Відшарування ендотелію стінки кровоносних судини, відкладання гемосидерин-подібного пігменту. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x200.

В ендометрії та міометрії спостерігається інфільтрація сегментоядерних лейкоцитів. Окрім того, виявлені вогнища набряку і розростання молоді сполучної тканини (фіброз), що містить активно синтезуючі колаген фібробласти (рис.8). Ці вогнища молоді сполучної тканини, можливо, утворюються на місці зруйнова-

В стінці кровоносних судини ендометрію, що знаходяться поруч зі зміненими матковими залозами, спостерігається десквамація ендотеліоцитів, а також повне руйнування судинних стінок. При цьому в вогнищах таких змін виявлено відкладання гемосидерин-подібного пігменту (рис. 8).

Чітко спостерігаються явища, притаманні руйнуванню тканини, та компенсаторних проліферативних змін (рис. 9).

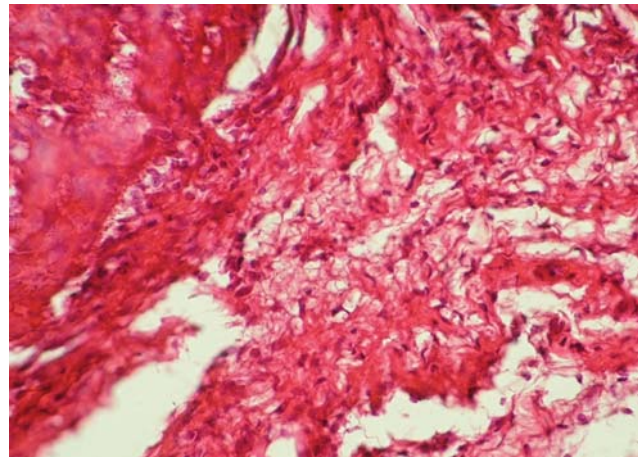


Рис. 9. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій).

В ендометрії і міометрії вогнища набряку і розростання молоді сполучної тканини (фіброз), присутні численні синтезуючі колаген фібробласти. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

них маткових залоз та у ділянках набряку гладкої м'язової тканини. Периметрій має незначне ущільнення волокон сполучної тканини, в периметрії змін структури не спостерігалось.

Сумарно, вищеописані зміни призводять до формування вогнищ некрозу у досліджуваній ендометріозній тканині (рис. 10).

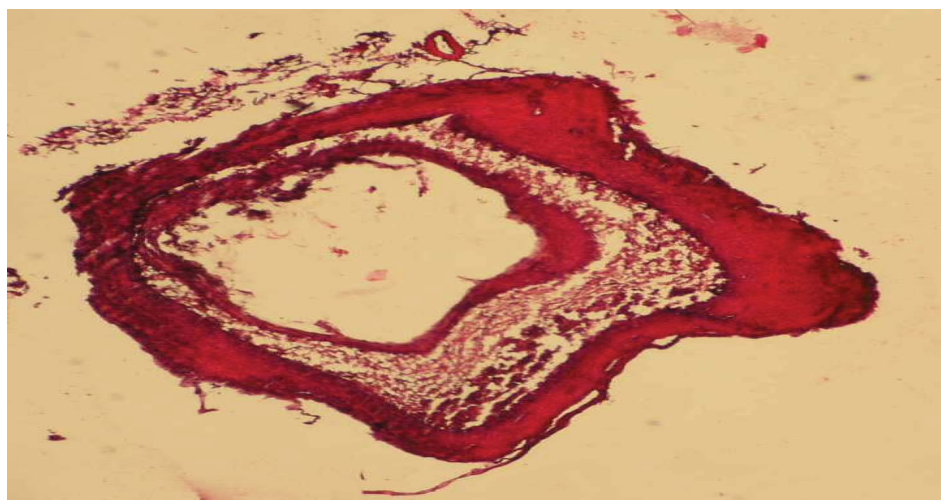


Рис. 10. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Руйнування ендометрію в результаті розвитку некрозу і його відшарування від гладком'язового шару. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x 400.

Описані патологічні зміни, характерні для запалення, яке супроводжується процесами фіброзу і атрофії тканин органу, які призводять до його повного руйнування в результаті розвитку некрозу. Некроз особливо яскраво виражений у ендометрії матки, і призводить до його відшарування від гладком'язового шару (рис. 10).

Дані, отриманні при гістологічному дослідженні морфологічних змін у досліджуваній групі тварин, свідчать про розвиток патологічних процесів, головним чином, в ендометрії, що призводять до руйнування гіпертрофованих маткових залоз. При цьому, відбувається гіперплазія залозистого епітелію, його злушення і вакуолізація. Ці зміни викликають оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію, що прилягають до залозистого епітелію маткових залоз, та вакуолізації цих клітин. У ділянках ендометрію, зрідка міометрію, що зазнають патологічних змін, розвиваються вогнища запалення, які призводять до некрозу і фіброзу. Крім того, в ендометрії спостерігається десквамація ендотеліоцитів кровоносних карілярів і їх руйнування, також накопичення гемосидерину в стромі ендометрію. Ці зміни у мікроциркуляторному руслі ендометрію, а також накопичення гемосидерин-подібного пігменту, свідчать про порушення кровопостачання ендометрію в результаті розвитку патологічних процесів. У подальшому ці зміни мікроциркуляторного русла можуть призводити до розвитку вогнищ некрозу паренхіми ендометрію, зрідка міометрію і заміщення паренхіми в цих вогнищах сполучною тканиною, тобто розвитку фіброзу, або повного відшарування ендометрію.

Важливо відмітити, що гістологічне дослідження еутопічної тканини (матки), на відміну від маткового транспланту, в обох групах не відрізнялися і відповідали нормі, тому його результати не наводяться.

Результати даної роботи, на відміну від однієї відомої роботи (H. Itoh та співавт., 2011), в загальній концепції збігаються, однак відрізняються за методологією - в роботі японських науковців оцінювання відмінностей проводилося лише на основі зменшення розміру ектопій без наведення гістологічних змін і було використано лікування пероральними *Lactobacillus gasseri* OLL 2809 [11], на відміну від даної роботи, де використано локальне введення комерційного препарату «Вагілак». На додаток, цією ж групою вчених було проведено подвійне сліпе контрольоване дослідження впливу *Lactobacillus gasseri* OLL 2809 на симптоми болю та дисменореї у жінок з ендометріозом з позитивними результатами, які підтверджувалися в динаміці зниженням рівня СА-125, як маркера перебігу ендометріозу [9].

Отримані результати можна пояснити, опираючись на відомі дослідження багатьох науков-

ців, які стверджують, що препарати лактобактерій володіють здатністю викликати активацію НК-клітин через посилення синтезу ІЛ-12, знижуючи при цьому надмірний синтез прозапальних TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6 (в даному випадку, безумовно викликаний трансплантатом, чому є інші наукові свідчення) і, що має особливе значення – VEGF, адже цей ростовий фактор визнається одним з головних винуватців ендометрію-їдного росту [7, 8, 12]. Дані дослідження можна вважати позитивним результатом доклінічного використання пробіотиків з вмістом лактобактерій для лікування ендометріозу.

#### ВИСНОВОК

Пробіотики з вмістом лактобактерій мають здатність спричиняти руйнування тканини ендометріозних вогнищ в експериментальній моделі ендометріозу та можуть розглядатися в якості перспективних препаратів для лікування ендометріозу.

**Перспективи подальших досліджень:** дані дослідження мають перспективу подальшого вивчення на клінічному етапі для досягнення нових теоретичних та практичних результатів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Адамян Л.В.* Современные подходы к лечению эндометриоза /Л.В. Адамян, М.В. Бобкова // *Акушерство и гинекология* – 2005. – № 3. – С. 38–43.
2. *Громова А.М.* Сучасні аспекти лікування непліддя обумовленого ендометріозом / А.М. Громова, О.О. Тарановська, В.К. Ліхачов, Л.А. Нестеренко, В.Б. Мартиненко // *Клінічна та експериментальна медицина. Вісник проблем біології і медицини.* – 2009. – Вип. 4. – С. 73–75.
3. *DiVasta A.D.* Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial / A.D. DiVasta, H.A. Feldman, J. Sadler Gallagher, N.A. Stokes, M.R. Laufer, M.D. Hornstein, C.M. Gordon // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 15.
4. *Berkkanoglu M.* Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // *Am J Reproduct Immunol.* – 2003. – Vol. 50, № 1. – P. 48-59.
5. *Бурлев В. А.* Пролиферативная и ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В. А. Бурлев // *Проблемы репродукции.* – 2006. – № 1. – С. 78–87.
6. *Кремлева Е.А.* Характеристика уровня цитокинов и состояния микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин с бесплодием / Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов, О.Д. Константинова

// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 11-14.

7. *Kano H.* Oral administration of milk fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 to DBA/1 mice inhibits secretion of proinflammatory cytokines / H. Kano, O. Mogami, M. Uchida // *Cytotechnology*. 2002. – Vol.40, № 1–3. – P. 67-73.
8. *Hemalatha R.* Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study / R. Hemalatha, P. Mastromarino, B.A. Ramalaxmi, N.V. Balakrishna, B. Sesikeran // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2012. – Vol. 31 № 11. – P. 3097-3105.
9. *Itoh H.* *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study/ H. Itoh, M. Uchida, T. Sashihara, Z.-S. Ji, J. Li, Q. Tang, S. Ni, L. Song, S. Kaminogawa // *Cytotechnology*. – 2011. – Vol.63, № 2. – P. 153-161.
10. *Pelch K. E.* Mouse Model of Surgically-induced Endometriosis by Auto-transplantation of Uterine Tissue [J]/ K. E. Pelch, K. L. Sharpe-Timms, S. C. Nagel// *Journal of Visualized Experiments*. – 2012. – № 59. Режим доступу: <http://www.jove.com/video/3396/>
11. *Itoh H.* *Lactobacillus gasseri* OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model / H.Itoh, T Sashihara, A Hosono, S Kaminogawa, M.Uchida // *Cytotechnology*. – 2011. – Vol.63, № 2. – P. 205-210.
12. *Li W.* Lipopolysaccharide-Induced Profiles of Cytokine, Chemokine, and Growth Factors Produced by Human Decidual Cells Are Altered by *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 Supernatant / W. Li, S. Yang, S.O. Kim, G. Reid, J.R. Challis, A.D. Bocking // *Reprod Sci*. – 2014. – Vol.21, №7. – P. 939-947.

## РЕЗЮМЕ

### ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА ЕНДОМЕТРІОЗНІ ВОГНИЩА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Г.Д. Коваль<sup>1</sup>, Н.В. Бойко<sup>2</sup>, В.М. Кирик<sup>3</sup>, Т. Луценко<sup>3</sup>,  
Х. М. Щубелка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці),

<sup>2</sup>Ужгородський Національний університет (м. Ужгород)

<sup>3</sup>Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України (м. Київ)

Лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям являється серйозною медичною проблемою, адже існуючі на сьогодні методи, які базуються на хірургічному видаленні вогнищ ендометріозу з послідовним призначенням гормональних препаратів, не

завжди демонструють достатню ефективність. У роботі досліджено вплив лактобактерій на тканину експериментального ендометріозу.

**Мета дослідження:** визначити вплив лактобактерій на ефективність лікування ендометріозу в експериментальній моделі.

**Матеріали і методи:** В роботі використовувалась тваринна (мишача) модель ендометріозу. Суть моделі полягала в тому, що лабораторним тваринам пришивали на очеревину до брижових артерій шматочки тканини рогу матки однакового розміру з підтримкою моделі препаратами естрогенів. Лабораторні тварини (60 статевозрілих (3-4 місяці, вагою 25-30 г) самок мишей лінії FVB «дикого типу» (генотип H-2q) були поділені на 2 групи: 1 група – 30 мишей, яким в якості терапевтичного агента вводився препарат лактобактерій та контрольна група, яку склали 30 мишей, які не отримували лікування. В якості джерела лактобактерій був використаний препарат «Вагілак» у формі вагінальних капсул з 14 доби після операції, протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення у дозі – 1,5 млн. лактобактерій /тварину (в об'ємі 100 мкл) один раз в день 10 днів.

Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлооптичного мікроскопу Olimpus BX 51.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати гістологічного дослідження свідчать про руйнування гіпертрофованих маткових залоз з гіперплазією залозистого епітелію, його злуцненням, явищами до некрозу і фіброзу, руйнуванням кровеносних капілярів, місцями повного відшарування ендометрію.

**Висновок:** Лактобактерії мають здатність спричиняти руйнування тканини ендометріозних вогнищ в експериментальній моделі ендометріозу та можуть розглядатися як перспективні препарати для лікування ендометріозу.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЛАКТОБАКТЕРИЙ НА ЭНДОМЕТРИОЗНЫЕ ОЧАГИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Д. Коваль<sup>1</sup>, Н.В. Бойко<sup>2</sup>, В.М. Кирик<sup>3</sup>, Т. Луценко<sup>3</sup>,  
Х. М. Щубелка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы),

<sup>2</sup>Ужгородский Национальный университет (г. Ужгород)

<sup>3</sup>Институт генетической и регенеративной медицины Национальной академии медицинских наук Украины (г. Киев)

Лечение эндометриоза ассоциированного с бесплодием, является серьезной медицинской проблемой, ведь существующие на сегодня методы, основанные на хирургическом удалении очагов эндометриоза с последующим назначением гормональных препаратов, не всегда демонстрируют достаточную эффективность. В работе исследовано влияние лактобактерий на ткань экспериментального эндометриоза.

**Цель исследования:** определить влияние лактобактерий на эффективность лечения эндометриоза в экспериментальной модели.



**Матеріали і методи:** В роботі використовувалась животною (мишиною) моделлю ендометріоза. Суть моделі заключалась в тому, що лабораторним животним пришивали на брюшину в брыжеечных артериях кусочки ткани рога матки одинакового размера с поддержкой модели препаратами эстрогенов. Лабораторные животные (60 половозрелых (3-4 месяца, весом 25-30 г) самок мышей линий FVB «дикого типа» (генотип H-2q) были разделены на 2 группы: 1 группа - 30 мышей, которым в качестве терапевтического агента вводился препарат лактобактерий, и контрольная группа, которую составили 30 мышей, не получавших лечения. В качестве источника лактобактерий был использован препарат «Вагилак» в форме вагинальных капсул с 14-х суток после операции в течение 10 дней путем внутривнутрибрюшинного введения в дозе - 1500000 лактобактерий / животное (в объеме 100 мкл) один раз в день 10 дней.

Гистологические препараты исследовали с помощью светового микроскопа Olympus BX 51.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты гистологического исследования свидетельствуют о разрушении гипертрофированных маточных желез с гиперплазией железистого эпителия, его шелушением, явлениями к некрозу и фиброзу, разрушением кровеносных капилляров, местами полного отслоения эндометрия.

**Вывод:** Лактобактерии обладают способностью вызывать разрушение ткани эндометриоза очагов в экспериментальной модели эндометриоза и могут рассматриваться как перспективные препараты для лечения эндометриоза.

bacilli on the tissue of the experimental endometriosis was investigated in the work.

**The purpose of the study:** to determine the effect of lactobacilli on the effectiveness of the treatment of endometriosis in the experimental model.

**Materials and methods.** The animal (mouse) model of the endometriosis was used in the work. The essence of the model was that the laboratory animals sewed on the peritoneum to the erythema arteries pieces of tissue of the horn of the uterus of the same size with the support of the model of preparations of estrogens. Laboratory animals (60 sexually mature (3-4 months, weighing 25-30 g) females of wild-type FVB mice (genotype H-2q) were divided into 2 groups: 1 group - 30 mice, which was administered as a therapeutic agent lactobacillus and control group of 30 non-treated mice. As a source of lactobacilli, Vagilak was used in the form of vaginal capsules from 14 days after the operation, within 10 days by intraperitoneal administration at a dose of 1.5 million lactobacilli / animal (in volume of 100 µl) once a day 10 days. The histological preparations were examined using optical optic microscope Olympus BX 51.

**Results of the research and their discussion.** The results of the histological study indicate the destruction of hypertrophied uterus with hyperplasia of the glandular epithelium, its excitation, the phenomena of necrosis and fibrosis, the destruction of blood capillaries, places of complete detachment of the endometrium.

**Conclusion:** Lactobacilli have the ability to cause tissue destruction of endometriosis in the experimental model of endometriosis and can be considered as promising drugs for the treatment of endometriosis.

## SUMMARY

### EFFECT OF LACTOBACILLI ON THE TISSUE OF ENDOMETRIOTIC LESIONS IN EXPERIMENTAL MODELS OF ENDOMETRIOSIS

*H.D Koval<sup>1</sup>, V. M. Kyryk<sup>2</sup>, T. M. Lutsenko<sup>2</sup>, K.M. Shchubelka<sup>3</sup>*

*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)<sup>1</sup>*

*State Institute of Genetic and Regenerative Medicine*

*National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)<sup>2</sup>*

*Uzhgorod National University (Uzhgorod)<sup>3</sup>*

Treatment of endometriosis associated with infertility is a serious medical problem, since current methods based on the surgical removal of endometriosis foci with subsequent administration of hormonal drugs do not always show sufficient effectiveness. The effect of lacto-