

Сучасні можливості відновлення мікробіоценозу піхви

О. А. Таран, О. В. Булавенко, І. Л. Кукуруза, Н. В. Титаренко, М. В. Овчарук, А. В. Старовер, В. А. Болеховська

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

У статті наведено літературні дані щодо морфології та видів вагінальних лактобацил, патологічних змін у вагінальному середовищі, а також сучасних можливостей відновлення вагінальної мікрофлори організму жінки. Простежено певні закономірності щодо зв'язку бактеріального вагінозу з дисбіозом кишечника, що свідчить про єдиний дисбіотичний процес в організмі з домінуючим проявом або у статевої, або у травної системи.

Огляд наукових публікацій останніх років свідчить про суттєвий вплив дисбіозу кишечника, інфекційно-запальних захворювань шлунка та кишечника, а також перорального вживання антибактеріальних препаратів на кількісний та якісний склад мікрофлори піхви у жінок. З'ясовано, що збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (85%) та зменшення кількості лактобацил та біфідобактерій (менше 70%) у кишечнику асоціюється з підвищенням вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів у вагінальній біоті у жінок із інфекційно-запальними захворюваннями статевої системи. Це пояснюється здатністю сапрофітів та умовно-патогенних мікроорганізмів проникати у репродуктивні органи жінок за збільшення проникності слизової оболонки стінки кишки, а також в судинне русло, що може спостерігатися, наприклад, на тлі вживання антибіотиків. Застосування останніх призводить у низці випадків до замкнутого кола, коли необхідність антибактеріальної терапії для елімінації одного інфекту зумовлює поглиблення дисбіозу та збільшення кількості інших збудників.

Численні дослідження продемонстрували ефективність селективної деконтамінації (вибіркового усунення збудників захворювання) у поєднанні з пробіотиком, пребіотиком або синбіотиком для відновлення мікробіоценозу піхви.

Наш досвід використання перорального синбіотика (1 капсула містить 5 млрд колонієутворювальних одиниць ліофілізату *Lactobacillus plantarum* шт. 8P-A3, *Lactobacillus fermentum* шт. 90T-C4 та пребіотик інουλін, один раз на добу за 30 хв до їди протягом 7–10 діб) у комплексній терапії бактеріального вагінозу у невагітних жінок репродуктивного віку свідчить про більш швидке усунення системного дисбіозу та відновлення нормальної інтравагінальної флори. Так, регресію скарг та нормалізацію об'єктивних даних зафіксовано у середньому на 2,9 доби проти 4,7 доби у жінок, яким препарат не застосовували.

Отримані дані свідчать, який системний синбіотик, що містить ліофілізовану мікробну масу пробіотичних лактобактерій, продукти їхнього метаболізму та інουλін (пребіотик), створює додатковий ефект у відновленні нормального біоценозу та імунного механізму забезпечення колонізаційної резистентності слизових оболонок організму.

Ключові слова: мікробіоценоз піхви, мікрофлора, лактобактерії, дисбіоз піхви, синбіотик.

Modern approaches to restoring vaginal microbiocenosis

О. А. Таран, О. В. Булавенко, І. Л. Кукуруза, Н. В. Титаренко, М. В. Овчарук, А. В. Старовер, В. А. Болеховська

The article presents literary data on the morphology and types of vaginal lactobacilli, pathological changes in the vaginal environment, as well as modern possibilities of restoring the vaginal microflora of a woman's organism. Certain regularities regarding the connection of bacterial vaginosis with intestinal dysbiosis have been observed, which indicates a single dysbiotic process in the organism with a dominant manifestation either in the sexual or digestive system.

A review of scientific publications of recent years shows the significant influence of intestinal dysbiosis, infectious and inflammatory diseases of the stomach and intestines, as well as the oral use of antibacterial drugs on the quantitative and qualitative composition of the vaginal microflora in women. It was found that an increased number of opportunistic microorganisms (85%) and a decreased number of lactobacilli and bifidobacteria (less than 70%) in the intestine are associated with a rise in the content of opportunistic microorganisms in the vaginal biota in women with infectious and inflammatory diseases of the reproductive system. This is explained by the ability of saprophytes and opportunistic microorganisms to penetrate into the reproductive organs of women by increasing the permeability of the mucous membrane of the intestinal wall, as well as into the vascular bed, which can be observed, for example, on the background of antibiotic use. The antibiotic use in a number of cases leads to a closed circle, when the need for antibacterial therapy to eliminate one infection leads to a deepening of dysbiosis and an increased number of other pathogens.

Numerous studies have demonstrated the effectiveness of selective decontamination (selective elimination of pathogens) in combination with a probiotic, prebiotic or synbiotic to restore vaginal microbiocenosis.

Our experience of using an oral synbiotic (1 capsule contains 5 billion colony-forming units of *Lactobacillus plantarum* lyophilizate pcs. 8P-AZ, *Lactobacillus fermentum* pcs. 90T-C4 and prebiotic inulin, once a day 30 minutes before

meal for 7–10 days) in a complex therapy of bacterial vaginosis in non-pregnant women of reproductive age indicates faster elimination of systemic dysbiosis and restoration of normal intravaginal flora. Thus, regression of complaints and normalization of objective data was determined on average for 2.9 days versus 4.7 days in women who were not administered the drug.

The obtained data show that a systemic synbiotic containing a lyophilized microbial mass of probiotic lactobacteria, products of their metabolism and inulin (prebiotic) creates an additional effect in restoring normal biocenosis and the immune mechanism of ensuring colonization resistance of the body's mucous membranes.

Keywords: vaginal microbiocenosis, microflora, *Lactobacilli*, vaginal dysbiosis, synbiotic.

Слизова оболонка піхви жінки колонізована різноманітними мікроорганізмами, серед яких аероби, факультативні та суворі анаероби. При цьому мікробіота піхви є індикатором репродуктивного здоров'я жінки, а її зміни можуть потенційно сприяти розвитку бактеріальних, вірусних та грибкових захворювань за допомогою різних механізмів, серед яких провідним є зниження рівня протимікробного захисту.

Найбільшою мірою бар'єрна функція піхви залежить від лактобацил – *Lactobacillus*, котрі перешкоджають розмноженню умовно-патогенних та появи чужорідних мікроорганізмів. Пригнічення росту патогенної мікрофлори *in vitro* та *in vivo* шляхом продукування лактобактеріями молочної кислоти було вперше описано у 1892 р. Альбертом Додерлейном [1].

На сьогодні взаємодії між мікроорганізмами піхви та хазяїном залишається предметом інтенсивних постійних досліджень, оскільки зміщення мікробіоти піхви від *Lactobacillus* до більш різноманітних видів бактерій, включаючи факультативні анаероби, призводить до розвитку бактеріального вагінозу. Наслідками останнього є, насамперед, підвищена сприйнятливість до уrogenітальних інфекцій [2–5], включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) [6], та передчасні пологи [7, 8].

Інтерес до біоценозу піхви вийшов далеко за межі акушерства та гінекології й знаходиться у центрі уваги широкого кола фахівців клінічного профілю, адже функціонування та злагоджена взаємодія всіх ланок мікроекосистеми забезпечується діяльністю імунної, ендокринної систем, відображає їхній функціональний стан і залежить від численних факторів як внутрішнього, так і зовнішнього середовища.

Так, у 50–55% жінок із бактеріальним вагінозом виявляють також і дисбіоз кишечника, що свідчить про єдиний дисбіотичний процес в організмі з домінуючим проявом або у статевій, або у травній системі [9, 10]. Отже, сьогодні не підлягає сумніву той факт, що на кількісний та якісний склад мікрофлори піхви у жінок здійснює вплив дисбіоз кишечника, інфекційно-запальні захворювання шлунка та кишечника, а також пероральне вживання антибактеріальних препаратів.

Зменшення кількості лактобацил та біфідобактерій знижує здатність і збільшує сприйнятливість організації до дії умовно-патогенних мікроорганізмів, вміст яких збільшується у понад 1000. З'ясовано, що збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (85%) та зменшення кількості лактобацил та біфідобактерій (менше 70%) у кишечнику асоціюється з підвищенням вмісту умовно-патогенних мікроор-

ганізмів у вагінальній біоті у жінок із інфекційно-запальними захворюваннями статевої системи [11]. Це пояснюється здатністю сапрофітів та умовно-патогенних мікроорганізмів проникати у репродуктивні органи жінок за збільшення проникності слизової оболонки стінки кишки, а також у судинне русло, що може спостерігатися, наприклад, на тлі вживання антибіотиків. Застосування останніх призводить у низці випадків до замкнутого кола, коли необхідність антибактеріальної терапії для елімінації одного інфекту зумовлює поглиблення дисбіозу та збільшення кількості інших збудників.

Результати досліджень демонструють, що такі облигатні анаероби, як *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* і т.п., які населяють травний тракт, наразі розглядаються як основні патогени, що спричинюють запальні реакції жіночих статевих органів, а також є компонентами коінфікування на тлі існуючого інфекційно-запального процесу [11].

Морфологія та види вагінальних лактобацил

Лактобацили є паличкоподібними грампозитивними факультативно анаеробними або мікроаерофільними бактеріями, які розташовуються поодинокі, попарно або групами у формі коротких або, рідше, довгих ланцюжків. Ці мікроорганізми, як правило, нерухомі, спор і капсул не утворюють.

На сьогодні існують відомості про понад 120 різних видів лактобацил. Згідно з результатами міжнародного проекту «Мікробіом людини», було ідентифіковано 20 видів різних представників *Lactobacillus*, що становлять близько 95–98% вагінального біотопу жінок репродуктивного віку [12].

Видовий склад лактобактерій у здорових жінок різний [9, 13, 14], із вагінальних зразків виділяють такі види *Lactobacillus*: *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. cellobiosus*, *L. brevis* та *L. Salivarius* [15, 16, 18]. Найчастіше виявляють мікроаерофільні види лактобактерій, що продукують пероксид водню, рідше – анаеробні [16, 19]. При цьому, що цікаво, для нормоценозу мікробіоти піхви характерним є, як правило, домінування одного виду лактобацил.

Так, найчастіше домінуючими є представники групи *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* та *L. iners* [20]. Із них найчастіше у здорових жінок у складі вагінальної мікрофлори виявляють *L. crispatus* [21, 22], а у разі бактеріального вагінозу – *L. gasseri* та *L. iners* [11]. Дані літератури свідчать про варіювання домінуючих видів залежно від етнічної приналежності та географічного розташування міс-

ця проживання [23–25]. Так, у європейських жінок найчастіше (50,6%) виділяють *L. crispatus*, а в азіатських, африканських та латиноамериканських жінок – *L. iners* (53,2–58,3%).

У процесі свого метаболізму лактобацили здатні утворювати молочну кислоту і пероксид водню. Частота виявлення лактобактерій, котрі виробляють пероксид водню, коливається від 46,5 до 100%. Кількість їх у піхві у нормі становить 10^5 – 10^9 КУО/мл [14, 16]. Серед пероксидпродукувальних вагінальних лактобацил найчастіше виявляють *L. crispatus*, *L. jensenii* та *L. vaginalis* [17, 26].

Утворення молочної кислоти у результаті розщеплення глікогену зумовлює низьке значення рН (3,8–4,4) вагінального вмісту, а пероксид водню спільно з пероксидазою з цервікального слизу та галоїдними сполуками пригнічує розмноження багатьох патогенних бактерій [13]. Отже, ацидофільна мікрофлора є природним мікроекологічним бар'єром на шляху проникнення екзогенних мікроорганізмів у піхву.

Відсутність пероксидпродукувальних лактобацил у піхві пов'язана з підвищенням частоти розвитку бактеріального вагінозу, з підвищеним ризиком поширення ВІЛ через жіночий генітальний тракт, вірусу простого герпесу II типу та передчасних пологів [27, 28].

Окрім лактобацил, у піхві здорової жінки репродуктивного віку виявляють й інші мікроорганізми. Згідно з даними сучасних молекулярно-генетичних методів ідентифікації, їх понад 300 видів [16]. Деякі автори дійшли висновку, що інколи у жінок нормальна мікрофлора підтримується і за відсутності лактобактерій [19]. У таких випадках домінуючим мікроорганізмом можуть бути бактерії *Atopobium*, *Megasphaera* та *Leptotrichia*, які є продуцентами молочної кислоти так само, як і *Lactobacillus*. Це можливо, коли частка лактобактерій у вагінальній мікрофлорі зменшується внаслідок будь-яких причин, у цьому випадку інші лактапродукувальні бактерії займають їхню нішу у мікроценозі піхви.

Під час досліджень також виявляють у складі нормальної мікрофлори піхви стафілококи, стрептококи, пептострептококи, мікоплазми, коринебактерії, гарднерели, бактероїди, ентерококи тощо, сумарна питома вага котрих не повинна перевищувати 5–8% [13].

Згідно із сучасними уявленнями, захисні властивості ендогенної мікрофлори піхви реалізуються за допомогою таких механізмів [29]:

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів;
- конкуренції з екзогенною інфекцією за харчові субстанції;
- стимуляції рухливості епітелію слизового шару піхви та процесу його оновлення на поверхні клітин;
- продукування коротколанцюгових жирних кислот, пероксидів та бактеріоцинів;
- індукції імунної відповіді стосовно патогенних мікроорганізмів;

- продукування стимуляторів імуногенезу та активаторів фагоцитарної і ферментативної активності.

Порушення цих адаптативних та захисних механізмів через будь-які зміни мікрофлори піхви мікробіологічно асоціюється з розвитком бактеріального вагінозу [30].

Патологічні зміни у вагінальному середовищі

Патологічні зміни у вагінальному середовищі найчастіше виникають через:

- втрату або зменшення кількості *Lactobacillus* із одночасним збільшенням чисельності інших видів бактерій – переважно *G. vaginalis*, анаеробних грамнегативних паличок [22, 32, 33],
- утворення летких амінів новою бактеріальною мікробіотою і зниження продукування молочної кислоти [31],
- підвищення рН піхви понад 4,5 (нормальний рН піхви жінок репродуктивного віку зазвичай коливається від 4,0 до 4,5).

Відсутність клінічних ознак запалення є підставою для терміну «вагіноз», а не «вагініт». Деякі автори використовують термін «дисбіоз» для визначення мікробного дисбалансу в мікробіоті піхви, який зрештою може вплинути на функцію піхви і призвести до негативних наслідків для здоров'я [34].

Змінена мікробіота піхви та дисбіоз. Основними бактеріями, які виявляють у жінок зі зміненою біотою піхви, є *Gardnerella vaginalis*, деякі види *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Sneathia* та *Clostridiales* [35–37]. Також достатньо поширеними видами є *Fusobacterium* і *Atopobium vaginae* (наразі перейменовані в *Fannyhessea vaginae*) [38].

D. N. Fredricks et al. (2005) на основі молекулярно-генетичних методів дослідження продемонстрували відмінності вагінальної мікробіоти у жінок із бактеріальним вагінозом і без такого [39]. Було з'ясовано, що жінки з бактеріальним вагінозом мали у середньому 12,6 філотипів (діапазон від 9 до 17) на зразок порівняно з 3,3 філотипами (діапазон від 1 до 6) на зразок у жінок без бактеріального вагінозу [39].

Утворення амінів і зміна рН піхви. Як було зазначено вище, лактобактерії продукують пероксид водню, котрий запобігає надмірному росту наявних у піхві анаеробів. Із втратою лактобактерій підвищується рН і відбувається масивне розмноження вагінальних анаеробів, які своєю чергою продукують ферменти протеолітичної карбоксилази та здатні розщеплювати вагінальні пептиди на різноманітні аміни. Останні є летючими, з неприємним запахом і пов'язані з підвищеною транссудацією піхви та плоскоклітинним відлущуванням епітеліальних клітин [29].

На склад мікрофлори піхви можуть впливати особливості туалету статевих органів, ступінь статевої активності, а також різні варіанти контрацепції. Так, зниження концентрації лактобацил відбуваєть-

ся за використання внутрішньоматкових контрацептивів, антибіотиків, антибактеріальних речовин після хірургічних втручань, при «гормональному стресі», пов'язаному з абортom, за наявності пухлинних процесів і т.п. [9].

Оскільки порушення нормального мікробіоценозу піхви може стати причиною інфекційно-запальних захворювань жіночого генітального тракту, інфекційних ускладнень вагітності та пологів, безпліддя або інфікування новонароджених при первинній колонізації, то відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою бактеріального вагінозу, а також вагітні групи високого ризику за відсутності скарг та явних клінічних проявів. Основними завданнями терапії є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами та подальше відновлення вагінальної мікрофлори пробіотиками [13, 40].

Сучасні можливості відновлення вагінальної мікрофлори

Численні дослідження продемонстрували ефективність селективної деконтамінації (вибіркового усунення збудників захворювання) у поєднанні з пробіотиком, пребіотиком або синбіотиком для відновлення мікробіоценозу піхви [8, 9].

Пробіотики – це харчові продукти, лікарські засоби або біологічно активні добавки, що містять живих представників резидентної мікрофлори (біфідобактерій, лактобацил, ентерококів) або непатогенних спороутворювальних мікроорганізмів та цукроміцет. До *пребіотиків* належать натуральні або синтетичні засоби немікробного походження (наприклад, лактулоза), які селективно стимулюють зростання та/або метаболічну активність нормальної мікрофлори [41].

На сучасному етапі розвитку фармації стало можливим раціональне поєднання пробіотиків і пребіотиків, у результаті чого були отримані препарати комбінованого складу – *синбіотики*, котрі чітко проявляють властивості обох складових і, більше того, демонструють синергічну дію кожного із компонентів.

Одним із представників синбіотиків є препарат «Лакто Дуо®». До його складу входять бактерії *Lactobacillus plantarum*, штамп 8P-A3, *Lactobacillus fermentum*, штамп 90T-C4, продукти їхнього метаболізму та інулін (пребіотик) – стимулятор росту корисних лактобактерій.

L. plantarum і *L. fermentum* – представники нормальної мікрофлори людини, продуценти молочної кислоти та антимікробних речовин – бактеріоцинів, толерантні до лізоциму, шлункового та дуоденального соку, жовчної солі, мають стабільні адгезивні властивості до вагінального та шлункового епітелію, високу антибіотичну та протеолітичну активність, а

також необхідну активність кислотоутворення, що дозволяє їм конкурувати з патогенними бактеріями за поживні речовини.

Так, ці бактерії виявляють високу антагоністичну активність до *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus faecalis*. Завдяки цим властивостям *L. plantarum*, штамп 8P-A3, та *L. fermentum*, штамп 90T-C4, підтримують кисле середовище піхви, пригнічують ріст умовно-патогенних мікроорганізмів, захищають слизову оболонку від інфекцій, що дозволяє відновити нормальну мікрофлору піхви після антибіотикотерапії тощо. Функцію пребіотика виконує інулін, що забезпечує стимулювання росту та активності лактофлори.

Дані досліджень свідчать, що *L. plantarum* та *L. fermentum* є найбільш перспективними та активними бактеріями для відновлення мікробіоценозу піхви у жінок із бактеріальним вагінітом [17, 42–44]. Так, у пілотному дослідженні F. Vicariotto et al. (2014) було встановлено здатність *L. fermentum* і *L. plantarum* ефективно протидіяти гострій гарднерельозній інфекції [44].

Крім того, довгостроковий фізіологічний захист асоціюється з інтеграцією цих двох лактобактерій у мікробіоту піхви та їхнім прилипанням до епітеліальних клітин слизової оболонки. У світлі додаткової інгібуючої активності *in vitro* проти кишкової палички, їхнє використання при аеробних вагінітах також може бути перспективним.

Наш досвід використання перорального синбіотика Лакто Дуо® (1 капсула, що містить 5 млрд КґО ліофілізату *Lactobacillus plantarum* штамп 8P-A3, *Lactobacillus fermentum*, штамп 90T-C4, один раз на день за 30 хв до споживання їжі протягом 7–10 днів) у комплексній терапії бактеріального вагінозу у невагітних репродуктивного віку свідчить про більш швидке усунення системного дисбіозу та повернення нормальної інтравагінальної флори. Так, регресія скарг та нормалізація об'єктивних даних зафіксована у середньому на 2,9 доби проти 4,7 доби у жінок, яким препарат не застосовували.

Отримані нами дані свідчать, що системний синбіотик Лакто Дуо® створює додатковий ефект щодо відновлення нормального біоценозу та імунного механізму забезпечення колонізаційної резистентності слизових оболонок організму.

ВИСНОВКИ

У світлі наведеного вище огляду літератури можна зробити висновок, що здорова екосистема піхви характеризується неушкодженим епітелієм, наявністю достатньої кількості лактобактерій та адекватним станом локального імунітету. Використання препаратів нового покоління – синбіотиків, які містять одночасно пробіотик та пребіотик, відкриває нові можливості корекції дисбіозу піхви у жінок різного віку та прегравідарної підготовки у пацієнток групи високого інфекційного ризику.

Відомості про авторів

Таран Оксана Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: taranoa@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8808-7539

Булавенко Ольга Василівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: remedivin@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Кукуруза Інна Леонідівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: inna_kykyryza67@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1771-8740

Титаренко Наталія Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: andriykostyuchenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0192-1613

Овчарук Марія Валентинівна – канд. мед. наук, доц., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: movcharuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-4892-2800

Старовер Анжеліка Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. *E-mail: starovier.lika@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5792-1455

Болоховська Валентина Антонівна – канд. тех. наук, лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки, засновниця ТОВ «Фармацевтична компанія «Ензифарм», м. Ладижин; тел.: (04343) 640-20. *E-mail: valent2006@ukr.net*
ORCID: 0009-0005-2728-4589

Information about the authors

Taran Oksana A. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: taranoa@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8808-7539

Bulavenko Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: remedivin@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Kukuruza Inna L. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: inna_kykyryza67@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1771-8740

Tytarenko Nataliya V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: andriykostyuchenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0192-1613

Ovcharuk Mariia V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: movcharuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-4892-2800

Starovier Anzhelika V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Vinnytsia National Pirogov Medical University; tel.: (0432) 570-360. *E-mail: starovier.lika@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5792-1455

Bolokhovska Valentina A. – PhD, Laureate of the State Prize of Ukraine in the Field of Science and Technology, Founder of Enzypharm Pharmaceutical Company LLC, Ladyzhyn; tel.: (04343) 640-20. *E-mail: valent2006@ukr.net*
ORCID: 0009-0005-2728-4589

ПОСИЛАННЯ

- Doderlein A. Das scheidensekret und seine bedeutung fuer puerperalfieber. *Zbl Bakteriol.* 1892;11:699.
- Seña AC, Goldstein LA, Ramirez G, Parish AJ, McClelland RS. Bacterial Vaginosis and Its Association With Incident *Trichomonas vaginalis* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2021;48(12):192-201. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001537.
- Muzny CA, Elnaggar JH, Sousa LGV, Lima , Aaron KJ, Eastlund IC, et al. Microbial interactions among *Gardnerella*, *Prevotella* and *Fannyhessea* prior to incident bacterial vaginosis: protocol for a prospective, observational study. *BMJ Open.* 2024;14(2):e083516. doi: 10.1136/bmjopen-2023-083516.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- Armstrong E, Kaul R, Cohen CR. Optimizing the vaginal microbiome as a potential strategy to reduce heterosexual HIV transmission. *J Intern Med.* 2023;293(4):433-44. doi: 10.1111/joim.13600.
- Muzny CA, Sobel JD. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians. *Int J Womens Health.* 2023;15:1317-25. doi: 10.2147/IJWH.S383333.
- Yefet E, Colodner R, Strauss M, Gam Ze, Letova Y, Nachum Z. A Randomized Controlled Open Label Cross-over Trial to Study Vaginal Colonization of Orally Administered *Lactobacillus Reuteri* RC-14 and *Rhamnosus GR-1* in Pregnant Women at High Risk for Preterm Labor. *Nutr.* 2020;12(4):1141. doi: 10.3390/nu12041141.
- Poulios E, Pavlidou E, Papadopoulou SK, Rempetsioti K, Migdanis A, Mentzelou M, et al. Probiotics Supplementation during Pregnancy: Can They Exert Potential Beneficial Effects against Adverse Pregnancy Outcomes beyond Gestational Diabetes Mellitus? *Biology (Basel).* 2024;13(3):158. doi: 10.3390/biology13030158.
- Zhou Z, Feng Y, Xie L, Ma S, Cai Z, Ma Y. Alterations in gut and genital microbiota associated with gynecological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):13. doi: 10.1186/s12958-024-01184-z.
- Bar O, Sudhof LS, Yockey LJ, Bergerat A, Moriel N, Andrews E, et al. Comparison of vaginal microbiota between women with inflammatory bowel disease and healthy controls. *PLoS One.* 2023;18(11):e0284709. doi: 10.1371/journal.pone.0284709.
- Colella M, Topi S, Palmirotta R, D'Agostino D, Charitos IA, Lovero R, et al. An Overview of the Microbiota of the Human Urinary Tract in Health and Disease: Current Issues and Perspectives. *Life (Basel).* 2023;13(7):1486. doi: 10.3390/life13071486.
- Marschalkó M, Ambrus L. Characteristics and physiologic role of fe-

- male lower genital microbiome. *Orv Hetil.* 2023;164(24):923-30. doi: 10.1556/650.2023.32791.
13. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828-36. doi: 10.1086/506621.
14. Orendi JM, Coetzee N, Ellington MJ, Boakes E, Cookson BD, Hardy KJ, et al. Community and nosocomial transmission of Panton-Valentine leucocidin-positive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for healthcare. *J Hosp Infect.* 2010;75(4):258-64. doi: 10.1016/j.jhin.2010.03.023.
15. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J, editors. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon 2023. Lisbon: Admedic; 2023. 14 p. doi: 10.59153/adm.rdtv.001.
16. Bradfield Strydom M, Walpola RL, McMillan S, Khan S, Ware RS, Tiralongo E. Lived experience of medical management in recurrent vulvovaginal candidiasis: a qualitative study of an uncertain journey. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):384. doi: 10.1186/s12905-022-01973-x.
17. Benyuk VO, Kurochka W, Oleshko VF, Momot AA. A comprehensive approach to the treatment of atrophic vaginitis in menopausal women. *Reproductive Health Woman.* 2022;5:51-6. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265473.
18. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
19. Zhu B, Spaine KM, Edupuganti L, Matveyev A, Serrano MG, Buck GA. Characteristics of vaginal microbes and classification of the vaginal microbiome. *bioRxiv [preprint].* 2023;16(08):553525. doi: 10.1101/2023.08.16.553525.
20. Hernández-Rosas F, Rey-Barrera M, Hernández-Barajas F, Rangel-Soto C, García-González MS, Franco-González SS, et al. Unveiling Hidden Risks: Intentional Molecular Screening for Sexually Transmitted Infections and Vaginosis Pathogens in Patients Who Have Been Exclusively Tested for Human Papillomavirus Genotyping. *Microorganisms.* 2023;11(11):2661. doi: 10.3390/microorganisms11112661.
21. Zhilka NYa, Shcherbinska OS. Modern probiotics in the treatment of sexually transmitted infections. From the problem to its solution. *Women's reproductive health.* 2023;(6):15-22. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289992.
22. Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26(1):73-8. doi: 10.1097/LGT.0000000000000643.
23. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2023;61(8):e0083722. doi: 10.1128/jcm.00837-22.
24. Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis.* 2015;15(4):115. doi: 10.1186/s12879-015-0825-z.
25. Nosenko OM, Demydchuk RYa. Lactobacteria and lactic acid in maintaining and restoring women's health. *Reprod Health Woman.* 2023;8:55-63. doi: 10.30841/2708-8731.8.2023.297795.
26. Song Y, Kato N, Matsumiya Y, Liu CX, Kato H, Watanabe K. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol.* 1999;37(9):3062-4. doi: 10.1128/JCM.37.9.3062-3064.1999.
27. Holm JB, France MT, Gajer P, Ma B, Brotman RM, Shardell M, et al. Integrating compositional and functional content to describe vaginal microbiomes in health and disease. *Microbiome.* 2023;11(1):259. doi: 10.1186/s40168-023-01692-x.
28. Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(1):112-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.009.
29. Abou CL, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429.
30. Hakimi S, Farhan F, Farshbaf-Khalili A, Dehghan P, Javadzadeh Y, Abbasalizadeh S, et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):109-16. doi: 10.1007/s00404-017-4555-x.
31. Hinchyska LV, Lasitchuk OM, Zhurakivskiy VM, Basyuga IO, Kurtash NYa, Pakhareno LV. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in women in the postmenopausal period. *Reprod Health Woman.* 2021;6:77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.
32. Danby CS, Althouse AD, Hillier SL, Wiesenfeld HC. Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(1):76-80. doi: 10.1097/LGT.0000000000000576.
33. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):S1. doi: 10.1093/infdis/jiw121.
34. Nelson TM, Borgogna JL, Brotman RM, Ravel J, Walk ST, Yeoman CJ. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Front Physiol* 2015;(6):253. doi: 10.3389/fphys.2015.00253.
35. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018;97(5):321-9.
36. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis.* 2016;214(1):S14. doi: 10.1093/infdis/jiw159.
37. Farr A, Swidsinski S, Surbek D, Tirri BF, Willinger B, Hoyme U, et al. Bacterial Vaginosis: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/028, June 2023). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023;83(11):1331-49. doi: 10.1055/a-2169-8539.
38. Nouioui I, Carro L, García-López M, Meier-Kolthoff JP, Woyke T, Kyrpides NC, et al. Genome-Based Taxonomic Classification of the Phylum Actinobacteria. *Front Microbiol.* 2018;(9):2007. doi: 10.3389/fmicb.2018.02007.
39. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899-911. doi: 10.1056/NEJMoa043802.
40. Khedkar R, Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus.* 2022;14(11):e31314. doi: 10.7759/cureus.31314.
41. Zozdžika J, Rezeberga D, Jermakova I, Vasina O, Vedmedovska N, Donders G. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):41-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.
42. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(1):102-05. doi: 10.1097/MCG.0000000000000225.
43. Tomusiak A, Strus M, Heczko PB, Adamski P, Stefański G, Mikolajczyk-Cichońska A, et al. Efficacy and safety of a vaginal medicinal product containing three strains of probiotic bacteria: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5345-54. doi: 10.2147/DDDT.S89214.
44. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(1):S106-12. doi: 10.1097/MCG.0000000000000226.