
БІОЛОГІЯ

УДК 618.15-002-078-084

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-7684/2024-2-14>

Бурмей Світлана Андріївна,

*аспірант, старший викладач кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-8157-4262
м. Ужгород, Україна*

Боришос Святослав Юрійович,

*аспірант, асистент кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0009-0001-4280-4096
м. Ужгород, Україна*

Артьоменко Володимир Вікторович,

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри акушерства та гінекології,
Одеський національний медичний університет
ORCID ID: 0000-0003-2490-375X
м. Одеса, Україна*

Бойко Надія Володимирівна,

*доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-2467-7513
м. Ужгород, Україна*

Персоніфікована корекція вагінального мікробіому новітні підходи на засадах медицини ЗП

Вступ. Здорові жінки репродуктивного віку характеризуються нормомікробіоценозом в урогенітальному тракті, який перебуває в стані динамічної рівноваги і забезпечує колонізаційну резистентність слизових оболонок. Порушення рівноваги вагінального мікробіому може зумовлювати підвищення ризиків зараження вірусом папіломи людини, який провокує розвиток раку шийки матки, безпліддя у жінок репродуктивного віку тощо. Новим підходом у вирішенні проблеми корекції вагінальних дисбіозів на засадах медицини ЗП є застосування індивідуально підібраних фармабіотиків.

Метою роботи було дослідити особливості вагінальної мікробіоти при дисбіозі та скоригувати її за допомогою індивідуально підібраних фармабіотиків з клінічно доведеною ефективністю.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження слугував вагінальний секрет жінок репродуктивного віку. Мікробіологічне дослідження здійснювали шляхом кількісного посіву біоматеріалу на поживні середовища з подальшою ідентифікацією виділених мікроорганізмів. Персоніфікований підбір фармабіотиків базувався на основі визначення антагонізму між ізольованими із біоматеріалу мікроорганізмами та фармабіотиками.

Результати та обговорення. В результаті бактеріологічного дослідження вагінального секрету жінок з різними гінекологічними захворюваннями, встановлено зміщення рН вагінального секрету в лужну сторону ($6,00 \pm 0,12$, тоді як в нормі реакція кисла і становить $\text{pH} < 4,5$). Бактеріологічний аналіз вагінального секрету показав наявність аеробного вагініту та кандидозного вульвовагініту, що свідчить про мікробні асоціації піхви III та IV типу, тобто бактеріального вагінозу. В результаті персоніфікованого підбору встановлено, що для досліджуваних мікробних асоціацій піхви композиції фармабіотиків суттєво відрізняються.

Висновки. Персоніфікована корекція вагінального мікробіому на засадах медицини ЗП є ефективним методом індивідуального попередження та лікування вагінозів встановленої етіології.

Ключові слова: вагінальний мікробіом, корекція, персоніфікований підхід, фармабіотики, лактобактерії, ЗП медицина.

Burmei Svitlana Andriivna, Postgraduate Student, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-8157-4262, Uzhhorod, Ukraine

Borshosh Sviatoslav Yuriyovych, Postgraduate Student, Assistant at the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhgorod National University, ORCID ID: 0009-0001-4280-4096, Uzhhorod, Ukraine

Artyomenko Volodymyr Viktorovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2490-375X, Odessa, Ukraine

Personalized correction of the vaginal microbiome: innovative approaches based on 3P medicine principles

Introduction. Healthy women of reproductive age are characterized by normomicrobiocenosis in the urogenital tract, which is in a state of dynamic balance and ensures the colonization resistance of the mucous membranes. Disruption of the vaginal microbiome balance may increase the risk of human papillomavirus (HPV) infection, which triggers the development of cervical cancer, infertility in women of reproductive age, and more. A new approach to solving the problem of correcting vaginal dysbiosis based on 3P medicine principles involves the use of individually selected pharmabiotics.

The aim of the study was to investigate the features of vaginal microbiota in dysbiosis and to correct it using individually selected pharmabiotics with clinically proven effectiveness.

Materials and Methods. The material for the study was vaginal secretions from women of reproductive age. Microbiological research was carried out through quantitative seeding of the biomaterial on nutrient media, followed by the identification of isolated microorganisms. Personalized selection of pharmabiotics was based on determining the antagonism between microorganisms isolated from the biomaterial and pharmabiotics.

Results and Discussion. As a result of the bacteriological examination of vaginal secretions from women with various gynecological diseases, a shift in the vaginal secretion's pH to the alkaline side was established (6.00 ± 0.12 , whereas the normal reaction is acidic and has a pH of <4.5). Bacteriological analysis of vaginal secretions showed the presence of aerobic vaginitis and candidal vulvovaginitis, indicating microbial associations of type III and IV of the vagina, i.e., bacterial vaginosis. As a result of personalized selection, it was established that for the studied microbial associations of the vagina, the compositions of pharmabiotics differ significantly.

Conclusions. Personalized correction of the vaginal microbiome based on the principles of 3P medicine is an effective method of individual prevention and treatment of vaginosis of established etiology.

Key words: vaginal microbiome, correction, personalized approach, pharmabiotics, lactobacilli, 3P medicine.

Вступ. Мікробіом статевих органів відіграє важливу роль у становленні і функціонуванні репродуктивної системи, що становить близько 10% від загального мікробіому людини. Баланс вагінального мікробіому відіграє надважливу роль у підтримці фізіологічної рівноваги в сечостатевій системі, попереджуючи розвиток у ній патологічних порушень. Вивчення мікробіому людини останніми роками довело, що вагінальний мікробіом є динамічним «органом» і залежить від різних чинників [1-3].

Вагінальна мікробіота є одним із найважливіших захисних механізмів для репродуктивної функції та підтримки здорового середовища. Стабільність цієї біоти запобігає проліферації комменсальних мікроорганізмів і колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, тим самим запобігаючи інфікуванню [4, 5].

Бактерії утворюють адгезивний моношар на слизовій оболонці піхви та виробляють антимікробні сполуки, які підтримують цей стан здоров'я, такі як перекис водню (антимікробний продукт, що захищає від шкідливих мікроорганізмів) [6, 7], молочна кислота (яка підтримує нормальний рН піхви від 3,5 до 4,5) [8, 9], бактеріоцини (антибіотики, які пригнічують ріст шкідливих мікроорганізмів у піхві) [10, 11] та фермент аргініндезаміназа (метаболізує аргінін у цитрулін та аміак (NH_3), позбавляючи анаеробні патогени цієї амінокислоти, необхідної для їхнього росту) [12, 13]. Зокрема, *Lactobacillus crispatus* і *L. jensenii* можуть виробляти перекис водню, окислювач, токсичний для каталазонегативних бактерій, а також здатний *in vitro* інгібувати ВІЛ-1 і вірус простого герпесу типу 2 [14, 15]. Вагінальні кислоти, які виділяються цими лактобактеріями, у присутності вірусної РНК можуть стимулювати дозрівання дендритних клітин, активацію підкласів Т-хелперних лімфоцитів та вироблення захисних запальних цитокінів і інтерферону- γ [16]. Ці механізми підкреслюють важливу роль лактобактерій

у підтримці вагінального здоров'я та захисті від патогенних інфекцій, а також відкривають перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на зміцнення природного імунітету.

Піхва містить величезну мікроекосистему, що містить мільярди мікроорганізмів. Систематичне виявлення мікробної біомаси жіночого репродуктивного тракту проводили за допомогою секвенування гена 16S рРНК. Дані 110 осіб репродуктивного віку показали, що в піхві міститься понад 1000 бактерій [17].

Дослідження вагінального мікробіому різних етнічних груп встановило 5 типів піхвових асоціацій: у першій переважають *Lactobacillus crispatus*, у другій – *L. gasseri*, у третій – *L. iners*, у п'ятій *L. jensenii*, тоді як у четвертій (так званий бактеріальний вагіноз), кількість лактобацил знижується і, як наслідок, збільшується значення рН [18, 19].

Бактеріальний вагіноз (БВ) та шкала вагінозу (Vaginose-Score) ґрунтуються на оцінці взаємовідносин між фізіологічною біотою (*Lactobacillus*) та бактеріями, асоційованими із БВ *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella* та *Mobiluncus*. Саме *Gardnerella vaginalis* належить важлива роль у етіології БВ: ця анаеробна бактерія здатна знижувати цитокінутворюючу функцію дендритних клітин слизової піхви, що призводить до атипової слабкої запальної відповіді [20].

БВ зустрічається, за даними різних авторів, у 15-20% жінок загальної популяції [21], у 15-37% вагітних жінок [22] і виступає фактором ризику розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду (мимовільний викидень, передчасні пологи, хоріонамніоніт, внутрішньоутробне інфікування плода, післяпологові запальні ускладнення [20-22]).

Корекція вагінальної мікробіоти – це відновлення нормального балансу мікроорганізмів у вагінальному середовищі за допомогою лікувальних заходів [23]. Згідно сучасних рекомендацій міжнародних організа-

цій, наприклад, таких як ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), безпечним і ефективним методом корекції вагінальної мікробіоти є застосування пробіотиків і фармабіотиків [24]. З розвитком прогностичної, превентивної та персоналізованої медицини (медицини 3П) даний підхід дозволяє не лише лікувати наявні порушення мікробіоти, але й прогнозувати ризики виникнення дисбіозу, запобігати його розвитку за допомогою індивідуально підібраних фармабіотиків, що відповідають особливостям мікробіоти кожної пацієнтки, забезпечуючи персоналізований підхід до відновлення здоров'я [25, 26]. Ефективність фармабіотиків описана в роботах таких авторів, як Reid G., Jass J., et al. (2019), які підтвердили їх здатність відновлювати баланс мікробіоти після антибактеріальної терапії або гормональних змін у жіночому організмі [27].

Метою роботи було дослідити особливості вагінальної мікробіоти при дисбіозі та скоригувати її за допомогою індивідуально підібраних фармабіотиків з клінічно доведеною ефективністю.

Методологія та методи дослідження. У рамках дослідження було проведено первинний огляд 30 пацієнток із різними гінекологічними захворюваннями та здійснено забір біологічного матеріалу (вагінальний секрет) в Одеському міському пологовому будинку № 5. Комплексне вивчення стану нижніх відділів генітального тракту здійснювали шляхом вимірювання рН піхвового вмісту, мікроскопії нативних мазків та бактеріологічного дослідження біоматеріалу. Середній вік жінок – $40 \pm 0,85$ р.

Вимірювання рН піхвового вмісту здійснювали за допомогою тест-смужок рН піхвового вмісту CITOLAB (Україна) згідно інструкції виробника.

Мікроскопію нативних мазків проводили з використанням методу Грама [28].

Дослідження стану мікробіоти проводили в два етапи – до та після корекції мікробіоти. Зразки вагінального секрету кількісно висівали (метод серійних розведень) на різні живильні середовища для виділення та подальшої ідентифікації мікроорганізмів [28, 29]. В роботі були використані наступні селективні та хромогенні середовища: Mitis Salivarius Agar, Bile Esculin Agar, Mannitol Salt Agar, Endo Agar, Bismuth Sulphite Agar, HiCrome Clostridial Agar, Sabouraud Dextrose Agar, Lactobacillus MRS Agar, Bifidobacterium Agar, (виробник HiMedia Laboratories, Індія), Chromatic™ TM Detection (виробник Liofilchem, Італія). Чашки інкубували при 37°C протягом 24-48 год та підраховували кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) мікроорганізмів. Ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів здійснювали за допомогою біохімічних тест систем Anaerostest-23, Enterotest-24, Neferm-test, Candida-23, Staphytest-16, Streptotest 24 (виробник Lachema, Брно, Чеська республіка).

Для корекції вагінальної мікробіоти застосовували персоналізований підбір фармабіотиків із шести перспективних штамів лактобактерій: *Lactobacillus bulgaricus* S6, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* S19, *L. rhamnosus* S25, *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* A6 та *L. bulgaricus* A 22 [29, 30]. Ці штами були ізольовані з традиційних молочних продуктів і ендемічних рослин

у високогірних екологічно чистих районах Родопських гір у Болгарії та знаходяться в авторській колекції кафедри біотехнології Університету харчових технологій (University of Food Technology, Plovdiv), надані проф. Альбертом Крастановим. Всі штами мають сертифікат відповідності Selur Pharma Ltd., Bulgaria.

Персоналізований підбір фармабіотиків проводили шляхом спільного культивування мікроорганізмів, ізольованих з вагінального секрету жінок, та досліджуваних фармабіотиків. Ефективними вважали ті, які проявляли антагоністичну дію по відношенню до етіологічно значимих умовно-патогенних мікроорганізмів, концентрації, яких були за межами норми, та не впливали на ріст представників коменсальної мікробіоти.

Оцінка результатів дослідження, математичний аналіз та перевірка достовірності результатів здійснювалися на основі програмного забезпечення Statistica (STATISTICA) та Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Office).

Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів. З анамнезу відомо, що пацієнток турбували постійний свербіж в інтимній зоні, дискомфорт та біль під час статевого акту. Діагноз, який було встановлено в ході лабораторних досліджень – безпліддя, мікоплазмоз, дисплазія, бактеріальний вагіноз.

При дослідженні вагінального секрету було встановлено, що найбільш поширеними мікроорганізмами у досліджуваних зразках були *Enterococcus faecalis* (100 %), *Escherichia coli* (lac+) та *Staphylococcus epidermidis* (50 % зразків) та *Staphylococcus haemolyticus* (36 %) (рис. 1).

Частота виділення інших умовно-патогенних та коменсальних мікроорганізмів становила 7 %: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bifidobacterium bifidum* та *Bifidobacterium breve*. Наявність цих мікроорганізмів у біотопі піхви могла бути спричинена як внутрішніми, так і зовнішніми факторами: змінами рівнів статевих гормонів, фазами менструального циклу, сексуальною активністю, прийомом антибіотиків, використанням оральних контрацептивів тощо [31].

Видовий склад лактобактерій піхвового біотопу у кожної жінки є унікальним і нерідко представлений декількома видами. Нами було виділено та ідентифіковано такі види лактобактерій: *Lactobacillus casei* (21%), *L. Acidophilus* (57%), *L. Iners* (21%), концентрації яких в зразках були знижені (табл. 1).

Вимірювання рН середовища піхви показало лужну реакцію зі значенням $6,00 \pm 0,12$, тоді як в нормі кисла реакція і становить рН $< 4,5$, що також свідчить про наявність бактеріального вагініту. Він характеризується зменшенням кількості представників нормальної вагінальної мікробіоти і переважанням умовно-патогенних бактерій (табл. 2). Згідно даних літератури, частота виникнення БВ досягає 25 % серед жінок репродуктивного віку та може призвести до серйозних несприятливих гінекологічних та акушерських наслідків [32, 33].

Частота виділення мікроорганізмів, %

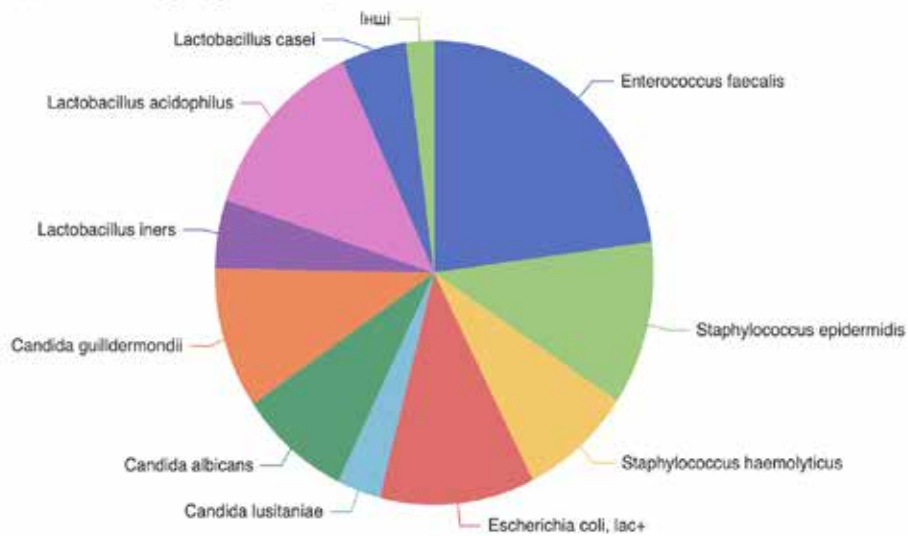


Рис. 1. Частота виділення мікроорганізмів, %

Таблиця 1

Мікробний профіль лактобактерій

№ з/п	Назва мікроорганізму	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл	
		Зразок	Референтні значення
1	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1,1 \pm 0,2 \cdot 10^4$	$10^7 - 10^9$
2	<i>Lactobacillus casei</i>	$2 \pm 0,3 \cdot 10^6$	$10^6 - 10^9$
3	<i>Lactobacillus iners</i>	$2,1 \pm 0,4 \cdot 10^5$	$10^6 - 10^9$

Таблиця 2

Мікробний профіль типових умовно-патогенних мікроорганізмів при бактеріальному вагініті

№ з/п	Назва мікроорганізму	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл	
		Зразок	Референтні значення
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	$9 \pm 0,2 \cdot 10^4$	$10^3 - 10^4$
2	<i>Escherichia coli, lac+</i>	$2 \pm 0,8 \cdot 10^4$	$10^3 - 10^4$
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$2 \pm 0,4 \cdot 10^4$	$10^3 - 10^4$
4	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	$1 \pm 0,1 \cdot 10^5$	$10^3 - 10^4$

Таблиця 3

Ізольовані представники мікроскопічних грибів

№ з/п	Представник мікроскопічних грибів	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл	
		Зразок	Референтні значення
1	<i>Candida albicans</i>	$6 \pm 0,6 \cdot 10^4$	$< 10^4$
2	<i>Candida guilliermondii</i>	$3 \pm 0,3 \cdot 10^6$	$< 10^4$
3	<i>Candida lusitanae</i>	$1 \pm 0,5 \cdot 10^6$	$< 10^4$

Кандидозний вульвовагініт є другою за поширеністю причиною вагінальних виділень після БВ. За оцінками гінекологів приблизно 75% жінок репродуктивного віку принаймні один раз в житті перенесли цю інфекцію [34]. Згідно отриманих нами результатів досліджень вагінального секрету найбільш часто зустріваними були *Candida guilliermondii* та *C. albicans* – 43 та 36 %, відповідно (табл. 3). В декількох випадках була ідентифікована *C. lusitanae* (14 %).

Проаналізувавши мікробні профілі вагінального секрету досліджуваних жінок та порівнявши їх з класифікацією мікробних асоціацій піхви, можна стверджувати, що вагінальний секрет 4 жінок відноситься до III (з переважанням *L. iners*) та 14 жінок до IV типу, що вказує на наявність у них бактеріального вагінозу. Решта жінок (12) мали кандидозний вульвовагініт.

Наступним етапом нашого дослідження була можливість корекції вагінальної мікробіоти пацієнток,

Ефективні фармабіотики відповідно до мікробних асоціацій

№ з/п	Тип мікробної асоціації	Підібраний фармабіотик
1	III тип	Комбінація <i>Lactobacillus bulgaricus</i> S19 та <i>L. rhamnosus</i> S25
2	IV тип, тобто БВ	Комбінація <i>L. plantarum</i> A, <i>L. bulgaricus</i> A6 та <i>L. bulgaricus</i> A22
3	Кандидозний вульвовагініт	<i>L. plantarum</i> A

застосовуючи лише фармабіотики. Підбір дієвого фармабіотики здійснювали персоналізовано з урахуванням типу мікробної асоціації піхви (табл 4).

Слід відмітити, що в залежності від типу мікробної асоціації піхви, дієвими були різні комбінації досліджуваних фармабіотиків. Як видно з таблиці 4, із шести штамів лактобактерій лише два, а саме комбінація *Lactobacillus bulgaricus* S19 та *L. rhamnosus* S25 були найефективнішими для III типу мікробної асоціації піхви (відмічали підвищення кількості до показників норми). Для IV типу мікробної асоціації піхви найвищу антагоністичну активність проявила комбінація штамів *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* A6 та *L. bulgaricus* A22. Найдієвішим фармабіотиком при кандидозному вульвовагініті був лише *L. plantarum* A, що може свідчити про його антимікотичні властивості.

Висновки з дослідження. 1. Аналіз вагінального секрету пацієнок показав домінування умовно-патогенних мікроорганізмів, які асоціюються з наявністю бактеріального вагінозу: *Enterococcus faecalis* – $9 \pm 0,2 \cdot 10^4$ КУО/мл (100 %), *Escherichia coli* (lac+) – $2 \pm 0,8 \cdot 10^4$ КУО/мл (50 %), *Staphylococcus epidermidis* – $2 \pm 0,4 \cdot 10^4$ КУО/мл (50 %) та *Staphylococcus haemolyticus* – $1 \pm 0,1 \cdot 10^5$ КУО/мл (36 %).

2. Низька кількість лактобактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. iners*) свідчить про значні порушення вагінальної мікробіоти у пацієнок, що вказує на зниження захисного бар'єру мікробіоти.

3. Персоналізована корекція вагінальної мікробіоти за допомогою фармабіотиків показала високу ефективність. Для III типу мікробної асоціації ефективною була комбінація *Lactobacillus bulgaricus* S19 і *L. rhamnosus* S25, тоді як для IV типу найбільш результативною була комбінація *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* A6 та *L. bulgaricus* A22. Фармабіотик *L. plantarum* A виявився найдієвішим при кандидозному вульвовагініті.

4. Корекція вагінальної мікробіоти за допомогою індивідуально підібраних фармабіотиків є ефективною стратегією для відновлення мікробіому та лікування захворювань піхви, таких як бактеріальний вагіноз, кандидозний вульвовагініт та ін.

Перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на ідентифікацію нових штамів лактобактерій та інших корисних мікроорганізмів, які мають більш виражені антагоністичні властивості проти умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів. Крім того, необхідні масштабні клінічні дослідження для підтвердження ефективності фармабіотиків на більшій кількості пацієнок з різними типами мікробної асоціації піхви, що забезпечить більш надійну доказову базу для впровадження нових методів лікування в клінічну практику. Розробка нових та вдосконалення існуючих методів корекції вагінальної мікробіоти дозволить розробити нові ефективні стратегії лікування та профілактики гінекологічних захворювань, підвищуючи загальний рівень здоров'я жінок.

REFERENCES

1. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, Cribby S, Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Nov 8;108(supplement_1):4688–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000086107>
2. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Jun 3;108(supplement_1):4680–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
3. R Koedooder, M Singer, S Schoenmakers, P H M Savelkoul, S A Morré, J D de Jonge, L Poort, W J S S Cuypers, N G M Beckers, F J M Broekmans, B J Cohlen, J E den Hartog, K Fleischer, C B Lambalk, J M J S Smeenk, A E Budding, J S E Laven, The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study, *Human Reproduction*, Volume 34, Issue 6, June 2019, Pages 1042–1054, <https://doi.org/10.1093/humrep/dez065>
4. Deidda F, Amoruso A, Allesina S, Pane M, Graziano T, Del Piano M, et al. In Vitro Activity of *Lactobacillus fermentum* LF5 Against Different *Candida* Species and *Gardnerella vaginalis*. *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2016 Nov;50(Supplement 2):S168–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000692>
5. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Research in Microbiology* [Internet]. 2017 Nov;168(9–10):845–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>
6. Chernes TL, Marrazzo JM, Cosentino LA, Meyn LA, Murray PJ, Hillier SL. Hormonal contraceptive use modulates the local inflammatory response to bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* [Internet]. 2008 Jan 9;84(1):57–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2007.026625>
7. V. Sgibnev A, A. Kremleva E. Vaginal Protection by H2O2-Producing *Lactobacilli*. *Jundishapur Journal of Microbiology* [Internet]. 2015 Oct 17;8(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/jjm.22913>
8. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology* [Internet]. 2019 Jan 14;19(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-019-1388-8>

9. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in Microbiology* [Internet]. 2017 Nov;168(9–10):782–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>
10. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology* [Internet]. 2019 Jan 14;19(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-019-1388-8>
11. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in Microbiology* [Internet]. 2017 Nov;168(9–10):782–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>
12. Hutton C, Bryce DW, Russeau W, Glass HJ, Jenkin LET, Corns WT, et al. Aqueous and solid-phase speciation of arsenic in Cornish soils. *Mineralogical Magazine* [Internet]. 2005 Oct;69(5):577–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1180/0026461056950272>
13. Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biology Direct* [Internet]. 2006 Mar 16;1(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6150-1-7>
14. Aldunate M, Tyssen D, Johnson A, Zakir T, Sonza S, Moench T, et al. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2013 May 8;68(9):2015–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt156>
15. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2013 Oct 30;289(3):479–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-3064-9>
16. Witkin S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2014 Oct 15;122(2):213–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13115>
17. Donders GGG, Ravel J, Vitali B, Netea MG, Salumets A, Unemo M. Role of Molecular Biology in Diagnosis and Characterization of Vulvo-Vaginitis in Clinical Practice. *Gynecologic and Obstetric Investigation* [Internet]. 2017;82(6):607–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000478982>
18. Rusnak OJ. Microbiota as an important component of health. *Problems of Environmental Biotechnology* [Internet]. 2023 Dec 12;(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.18372/2306-6407.1.18057>
19. Artyomenko VV, Mnikh LV, Domakova NV. Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common? *Reproductive health of woman* [Internet]. 2023 Sep 29;(6):37–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289995>
20. Garcia-Garcia RM, Arias-Álvarez M, Jordán-Rodríguez D, Rebollar PG, Lorenzo PL, Herranz C, et al. Female reproduction and the microbiota in mammals: Where are we? *Theriogenology* [Internet]. 2022 Dec;194:144–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.10.007>
21. Koedooder R, Singer M, Budding DE, Schoenmakers S, Savelkoul PH, Morre SA, et al. The vaginal microbiome as predictor for in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection outcome: a prospective study. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2018 Sep;110(4):e210–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.609>
22. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Jan 21;35(3):481–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-015-2564-x>
23. Tsmur O, Levchuk O, Liashyna K, et al. Results of using the domestic synbiotic Bifiten for treatment of bacterial vaginosis of pregnant women. *HEALTH OF WOMAN* [Internet]. 2016 Jul 29;(6(112)):66–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.15574/hw.2016.112.66>
24. Blackwell S, Louis JM, Norton ME, Lappen JR, Pettker CM, Kaimal A, et al. Reproductive services for women at high risk for maternal mortality: a report of the workshop of the Society for Maternal-Fetal Medicine, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the Fellowship in Family Planning, and the Society of Family Planning. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2020 Apr;222(4):B2–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.008>
25. Puebla-Barragan S, Reid G. Thirty-year evolution of probiotic therapy. *Microbial Cell* [Internet]. 2019 Apr 1;6(4):184–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.15698/mic2019.04.673>
26. Boyko N, Costigliola V, Golubnitschaja O. Microbiome in the Framework of Predictive, Preventive and Personalised Medicine. *Microbiome in 3P Medicine Strategies* [Internet]. 2023;1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-031-19564-8_1
27. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2019 Jul 11;16(10):605–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
28. Ivashko M, Burmei S, Yusko L, Chaikovska T, Boyko N. Microbiological diagnostics: From traditional to molecular genetic methods: A literature review. *Bulletin Of Medical And Biological Research* [Internet]. 2023 Oct 16;5(4):34–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.61751/bmbr/4.2023.34>
29. Yusko L.S., Burmei S.A., Lemko I.S., Krastanov A.I., Boyko N.V. The Use of Personalized Pharmabiotics as an Approach to the Rehabilitation of Post-COVID Patients. *Microbiological journal*. 2024 (4). P. 64–75. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.04.064>
30. Ilyazova A, Blazheva D, Slavchev A, Krastanov A. In vitro simulation of the gastrointestinal tract environment and its interaction with probiotic lactobacilli. *Mollov P, Ivanov G, Kostov G, Dragoev S, editors. BIO Web of Conferences* [Internet]. 2022;45:02003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1051/bioconf/20224502003>

-
31. Pyrohova V, Shurpyak S, Okhabska I, Dyakunchak Y. Mikrobiota pikhvy ta yiyi zv'yazok iz reproduktyvnyym zdorov'yam. Prakt. [internet]. 23 hrudnya 2022 [tsyt. za 21 veresen' 2024];0(4):57-1. dostupnyy u: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/738>
32. Bertran T, Brachet P, Vareille-Delarbre M, Falenta J, Dosgilbert A, Vasson MP, et al. Slight Pro-Inflammatory Immunomodulation Properties of Dendritic Cells by Gardnerella vaginalis: The "Invisible Man" of Bacterial Vaginosis? Journal of Immunology Research [Internet]. 2016;2016:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9747480>
33. Sroka-Oleksiak A, Gosiewski T, Pabian W, Gurgul A, Kapusta P, Ludwig-Słomczyńska AH, et al. Next-Generation Sequencing as a Tool to Detect Vaginal Microbiota Disturbances during Pregnancy. Microorganisms [Internet]. 2020 Nov 18;8(11):1813. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8111813>
34. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J, Martinez-de-Oliveira J et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016;35(4):657-64.