

**LACTOBACILLI IN THE MICROBIOTA
OF THE REPRODUCTIVE TRACT OF WOMEN
WHO SMOKE AND DO NOT SMOKE**

**ЛАКТОБАЦИЛИ У СКЛАДІ МІКРОБІОТИ
РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТУ ЖІНОК,
ЯКІ ПАЛЯТЬ ТА НЕ ПАЛЯТЬ**

Oksana Starishko¹

Olha Voronkova²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-221-0-16>

Abstract. In recent years, there has been an increase in the number of cases of dysbiotic disorders of the urogenital tract of women. Changes in the environment, smoking, malnutrition, acute intestinal infections, chronic diseases and dysfunction of the gastrointestinal tract, widespread use of antibiotics, decreased immunological reactivity of the body, long-term use of oral contraceptives, hormonal disorders, menstrual disorders – may be accompanied by menstrual disorders be the causes of imbalance of the resident microbiota and the occurrence of vaginal dysbacteriosis. This poses a significant risk of deteriorating women's reproductive health, from miscarriage to infertility. The difficulty is the study of microbiota, because it is multicomponent, which requires modern approaches to simplify diagnosis, in particular, the use of molecular genetic research methods. In addition to purely pathogenic microorganisms, important in the composition of microbiota are also saprophytic forms, the presence of which determines the normobiosis. Such bacteria include lactobacilli. Their presence ensures the maintenance of a normal balance of microorganisms by creating special microecological conditions, primarily – maintaining low pH values, which blocks the development of pathogens and opportunists, providing colonization resistance. But lactobacilli themselves are quite sensitive to

¹ Senior Lecturer of the Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine

² Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy, Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine

environmental factors, including the action of nicotine, the concentration of which increases under the conditions of smoking in the body. The aim of the study was to investigate the presence of bacteria of the genus *Lactobacillus* in the reproductive microbiota of women who smoke and do not smoke. It was found that in women who do not smoke, the frequency of detection of lactobacilli is significantly higher: more than 60-80% of those surveyed, the quantitative indicator of these microorganisms met the criteria of the norm. At the same time, the analysis of the dynamics for 4 years showed that the frequency of their detection tended to decrease, and the intensity of the decrease was lower compared to the group of women who smoke. Presumably, there is a link between smoking and lactobacilli content. However, it is obvious that this is not the only factor influencing and therefore further research is needed. In the future, it is also necessary to study the complex effects of such factors as nutrition, stress, age, history of drugs, including antibiotics, etc., which in combination with smoking may adversely affect the composition of microbiota in the reproductive tract of women.

1. Вступ

Тютюнопаління – одна з найбільш поширених шкідливих звичок, яка швидко переходить у хворобу, що характеризується як психологічною, так і фізичною залежністю від тютюну. Для жіночого організму наслідки паління дуже несприятливі. Дівчата, які рано починають палити, гірше розвиваються розумово і фізично. Дія нікотину на статеву функцію найчастіше виявляється в порушеннях менструального циклу. Абсолютно неприпустиме паління для вагітних жінок [15; 16; 19]. Це у 100% випадків призводить до аномалій розвитку дитини. Якщо жінка палить в період вагітності, підвищується ймовірність невиношування вагітності (вдвічі частіше), передчасних пологів, народження дітей з вадами розвитку та мертвонароджених. У жінок паління негативно впливає на статеву активність та прискорює настання менопаузи [18; 19].

Вплив цих факторів на організм жінки сприяє виникненню дисбалансу між нормобіотою, умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами.

Серед значної кількості даних про причини та механізми розвитку дисбіозу урогенітального тракту жінок трапляються лише окремі матерії-

али щодо впливу тютюну на репродуктивну систему жінки. Тому значний інтерес представляє вивчення динаміки змін складу мікробіоти урогенітального тракту жінок репродуктивного віку при тютюнопалінні [14; 18].

Виношування вагітності та народження здорових дітей залишається одним з найголовніших пріоритетів нації, у той час як порушення складу мікробіоти піхви може бути причиною виникнення інфекційних ускладнень у будь-якому триместрі вагітності і під час пологів [2; 20].

Деякі з інфекцій можуть проходити безсимптомно або з мінімальною симптоматикою, що не викликає занепокоєння у жінки чи сприймається як варіант норми. Так само і дисбіоз може мати місце без явних проявів. Безсимптомний перебіг може призвести до пізнього звернення по медичну допомогу та розвитку, внаслідок цього, серйозних ускладнень, стати причиною порушення репродуктивної функції [3].

Для своєчасної ефективної клініко-лабораторної діагностики захворювань урогенітального тракту сьогодні використовують молекулярно-генетичне дослідження складу мікробіоти. Метод полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу є високоєфективним та найбільш точним. В основу методу покладена комплексна кількісна оцінка мікробіоти з проведенням порівняльного аналізу конкретних представників нормобіоти та умовно-патогенних мікроорганізмів із загальною кількістю мікроорганізмів з метою виявлення дисбалансу, ступеня його виразності і визначення етіологічної ролі конкретних мікроорганізмів у розвитку порушень при одночасному контролі якості отримання клінічного зразка для дослідження [10; 13].

Для визначення коректних результатів велике значення мають якість взяття зразка біоматеріалу для дослідження, його зберігання, транспортування і попередня обробка. Даний метод дає можливість контролювати якість отримання біопроб. Рішення про необхідність дослідити ту чи іншу локалізацію (уретра, цервікальний канал, піхва) для оцінки стану урогенітального біоценозу приймає лікар на підставі сукупності скарг пацієнтки, належності її до групи ризику, що обумовлюється шкідливими звичками, і клінічної картини. Для дослідження біоценозу урогенітального біотопу у жінок використовують зішкрібки епітеліальних клітин з піхви (задньобічні склепіння), уретри, цервікального каналу [1].

Метою роботи було дослідити наявність бактерій роду *Lactobacillus* у складі мікробіоти репродуктивного тракту жінок, які палять та не палять.

2. Мікробіота статевих шляхів жінок

Останніми роками значно поглибилися знання про роль мікробіоти піхви у підтриманні стану здоров'я жінок. Ця проблема важлива у зв'язку з явною тенденцією до зростання кількості випадків вагінальної інфекції у вагітних і її зв'язок із різними ускладненнями під час вагітності і пологів [5].

У різні періоди життя жінки в залежності від активності репродуктивної функції мікробіоценоз піхви має свої особливості, проте, у будь-якому періоді взаємодії мікрофлори з імунною системою організму, забезпечує стан колонізаційної резистентності [20].

Мікробіота є своєрідною індикаторною системою, що здатна реагувати якісними та кількісними змінами на будь-які фізіологічні та патологічні зміни у стані макроорганізму. У свою чергу, зміни мікробіоти впливають на стан біотопу.

Мікробіота піхви захищає репродуктивні органи жінки під час її вагітності від колонізації сторонніми мікроорганізмами (порожнина матки здорових жінок стерильна). Крім того, стан мікрофлори піхви жінки впливає на склад мікрофлори її новонародженої дитини [2; 17].

На шкірі і слизових оболонках зовнішніх статевих органів жінки присутні аероби і анаероби: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterobacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Fusobacterium* spp., анаеробні коки.

Сечовивідна система, у тому числі і сечовий міхур, в нормі не містять мікроорганізмів, за винятком передньої уретри, де зустрічаються транзиторні види, такі як *Staphylococcus* spp., непатогенні *Neisseria*, *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma* spp., гриби рода *Candida*.

Мікрофлора урогенітального тракту представляє собою мікроорганізми, що колонізують слизову оболонку в нормі та утворюють біоплівку, здатну виконувати захисну функцію від колонізації умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами.

Мікробіота складається з постійних «мешканців» (індигенна, або автохтонна мікрофлора) та транзиторних мікроорганізмів (випадкова,

або алохтонна мікрофлора). Перша група є домінуючою за чисельністю клітин, але видове різноманіття її менш виражене. Друга група включає значно ширший спектр видів, але чисельність їх представників мала, приблизно оцінюється як 3–5% від загального вмісту бактерій у виділеному матеріалі [5; 21].

Склад мікрофлори піхви залежить від стану епітелію, що вистилає уrogenітальний тракт. Це обумовлено метаболізмом, який відбувається в епітеліоцитах. Взагалі піхвове середовище використовується мікроорганізмами у якості екологічної ніші, що включає в себе плоский епітелій внутрішньої поверхні стінки піхви, циліндричний епітелій шийки матки та піхвовий секрет. Саме піхвове середовище обумовлює кількісний та видовий склад мікрофлори уrogenітального тракту.

Піхва, індигенна мікрофлора та піхвове середовище утворюють гармонійну екосистему, яка здатна протидіяти колонізації уrogenітального тракту умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами. Саме через це піхвову мікрофлору слід розглядати не в якості статичної популяції, а як мінливу, динамічну популяцію, в якій кількісний склад певних видів мікроорганізмів відображає зміни у ніші їх перебування.

Природна мікрофлора містить організми, що здатні вижити, адаптуватися та співіснувати у конкретному середовищі, не викликаючи захворювань макроорганізма-носія. Багатоконпонентність складу мікробіоти забезпечує гнучке пристосування мікроорганізмів до змін середовища. Важливою функцією індигенної мікрофлори є здійснення ефекту колонізаційної резистентності, тобто вона ефективно запобігає колонізації та розмноженню потенційно патогенних бактерій і навіть зміцнює імунітет [5; 15].

Склад мікрофлори піхви включає в себе такі мікроорганізми, як *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp. Відповідно до сучасних уявлень до складу нормальної мікробіоти уrogenітального тракту (при наявності в кількості менше 10^4 колоній утворюючих одиниць (КУО)/мл) входять *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. та *Mycoplasma* spp. Протягом життя відмічається переважання облігатно-анаеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори над аеробною [2; 5].

З моменту першого опису бактерій Додерляйна (*Lactobacillus* spp.), всіма дослідниками визнано, що лактобацили (ЛБ) діють як захисні

фактори проти розмноження патогенних бактерій. Метаболізм лактобацил є засобом регуляції життєдіяльності всіх інших представників мікрофлори уrogenітального тракту [17]. Кількість ЛБ в нормі є переважаючою. У жінок репродуктивного віку їх вміст становить 10^7 – 10^9 КУО/г/мл досліджуваного матеріалу. Лактобацили, колонізуючи епітеліоцити піхви, запобігають контамінації слизової оболонки екзогенними мікроорганізмами та створюють у піхві несприятливі умови для розмноження мікроорганізмів інших видів.

Контроль піхвової екосистеми жінки ЛБ досягається за рахунок наступних механізмів:

- утворення молочної кислоти;
- синтез гідроген пероксиду;
- високої адгезивної здатності ЛБ до поверхні епітеліальних клітин.

Метаболізм молочної кислоти та підтримання низького рН піхвового середовища, запобігає розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. [20].

Встановлено, що саме лактобактерії домінують серед бактеріальної популяції в піхвовому середовищі, забезпечуючи феномен колонізаційної резистентності.

Bifidobacterium spp. є ще однією важливою складовою в захисті від агресії зовнішнього середовища. Бактерії, що належать до облигатних анаеробів, знаходять у здорових жінок з частотою 10%, а під час вагітності – від 20 до 62% в концентраціях 10^3 – 10^7 КУО/мл досліджуваного матеріалу [8]. Найбільш часто зустрічаються *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescenties* та *Bifidobacterium longum*. Ці бактерії інгібують ріст *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., за рахунок вираженої кислотоутворюючої здатності і активної адгезії до епітеліоцитів стінок генітального тракту. *Bifidobacterium* spp. здатні продукувати бактеріоцини, лізоцим, амінокислоти та вітаміни, які активно використовуються в біотопі нижніх статевих шляхів здорової жінки для підтримання нормального мікробіоценозу [15].

До складу індигенної мікрофлори відносяться *Peptostreptococcus* spp., які представляють собою грампозитивні анаероби коки. Часто та їх виділення з біологічного матеріалу складає 40–90%, а кількість 10^3 – 10^4 КУО/г. У 80–88% випадках виділяють *Peptostreptococcus asaccharoliticus*, рідше *Peptostreptococcus magnus* [2; 17].

Бактерії роду *Mobiluncus* spp. виділяють тільки у 5% здорових жінок. Особливого значення ці грамнегативні, аспорогенні, анаеробні бактерії набувають у жінок з бактеріальним вагінозом. Встановлено, що підвищений вміст *Mobiluncus* spp. зростає при зниженні рівня лактобактерій. Ці бактерії здатні синтезувати муколітичні ферменти (муцинази та нейромінідазу) й утворювати мікроколонії на поверхні епітеліоцитів [17].

Представники роду *Mobiluncus* spp. мають вигляд тонких вигнутих паличок розміром $0,4-0,6 \times 1,2-4,0$ мкм із загостреними краями. Вони розташовуються поодинокі або попарно так званим крилом чайки. Рухливі, мають джгутики, хемоорганотрофи, метаболізм ферментативного типу. При контакті з повітрям миттєво гинуть, що значною мірою ускладнює їх виявлення, зокрема бактеріологічну діагностику. Чутливі до дії антисептиків та дезінфектантів.

Транзиторні мікроорганізми представлені значно більш широким спектром родів та видів (близько 40), але кількість їх переважно сягає не більше ніж 10^4 КУО/мл, за деякими даними – не більше 3–5% від загального вмісту бактерій у виділеннях [8]. Частіше за все виявляють коагулазонегативні стафілококи (у першу чергу *Staphylococcus epidermidis*), крім того *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp. та *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, що присутні у помірній кількості (менше 10^4 КУО/мл). У менших кількостях зустрічаються представники родів *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veilonella* spp., *Eubacterium* spp. Менше 10% випадків виділяють представників родів *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentas*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp.

До складу мікрофлори жінки, окрім класичної флори Додерляйн, відносять облигатно-анаеробні грамнегативні палички. Ці мікроорганізми виділяються у 85–90% клінічно здорових жінок у кількості 10^3-10^4 КУО/г біологічного матеріалу [19].

Деякі з цих мікроорганізмів проявляють патогенетичні властивості. Зокрема, до складу їх клітинної стінки входить ліпополісахарид, який визнано індуктором синтезу інтерлейкіну-8. Вони синтезують велику кількість ферментів агресії, а також здатні виділяти імуноглобулін-протеази.

Певні види *Bacteroides* здатні утворювати капсулу, що підвищує їх резистентність до дії факторів неспецифічного захисту макроорганізму, наприклад, *Bacteroides fragilis* синтезує бурштинову кислоту, що інгібує процес міграції поліморфноядерних нейтрофілів. За дії екзогенних факторів на організм ці бактерії здатні викликати сальпінгіти, хоріоамніоніти, ендометрити. Підвищений вміст бактероїдів визначають при бактеріальному вагінозі.

Fusobacterium necrophorum здатні синтезувати гемаглютиніни, лейкотоксини та фактори агрегації тромбоцитів, через що знижується колонізаційна резистентність та створюються умови для розвитку та колонізації інших представників умовно-патогенної та патогенної флори.

Fusobacterium spp., *Bacteroides* spp. та анаеробні *Streptococcus* spp. продукують фосфоліпазу A_2 здатну до активації синтезу простагландинів шляхом вивільнення арахідонової кислоти з її ефірної форми. Ці простагландини впливають, у вагітних жінок, на хоріоамніотичну оболонку, викликаючи розрив останньої і, як наслідок, ініціюють передчасні пологи.

Органічні кислоти, що продукують грамнегативні анаероби, та бактерії роду *Mobiluncus*, інгібують активність нейтрофілів, з чим пов'язаний їх малий вміст у виділеннях із піхви при бактеріальному вагінозі.

Gardnerella vaginalis зустрічається у 50% жінок, що ведуть активне статеве життя, причому їх кількість досягає 10^6 КУО/г досліджуваного матеріалу.

При бактеріальних вагінозах *Gardnerella vaginalis* виділяються у 90% випадків та вважаються типовим етіологічним агентом та підтвердження цього патологічного стану [2; 19].

Gardnerella володіють здатністю до адгезії на поверхні піхвових епітеліоцитів. Внаслідок колонізації клітин слизової оболонки виникають так звані «ключові клітини», які представлені у вигляді клітин сквамозного піхвового епітелію, з великою кількістю адгезованих клітин *Gardnerell*.

Єдиним представником цього роду є *Gardnerella vaginalis*. Цей мікроорганізм здатний до синтезу муколітичних ферментів та гемолізіну (лейкотоксичний фактор). Вплив цих біологічно активних речовин на лейкотаксис обумовлює відсутність лейкоцитарної інфільтрації у пацієток з бактеріальним вагінозом.

Функціональне значення індигенної мікробіоти спрямовано на реалізацію ефекту колонізаційної резистентності. Отже, вона забезпечує гармонійний баланс в піхвовому мікробіоценозі та знижує ймовірність колонізації умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами урогенітального тракту.

Одним із найбільш поширених порушень мікробіоти піхви є бактеріальний вагіноз. Це інфекційний незапальний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхви, що характеризується високою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів та різким зниженням або відсутністю лактобацил [3; 14]. Надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів (як аеробних, так і анаеробних) може спричинити виникнення захворювань. Окрім цього, бактеріальний вагіноз може корелювати з дисбіотичними явищами у шлунково-кишковому тракті. Так, у 60% жінок із бактеріальним вагінозом визначають дисбактеріоз товстої кишки [6].

У половини жінок перебіг бактеріального вагінозу безсимптомний, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але, за даними різних авторів [5; 6; 8], частота його виявлення в амбулаторній гінекологічній практиці коливається у межах 15–19%. У жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом – 24–40%, у жінок із запальними захворюваннями органів малого таза – 35%, пацієнток, які звертаються зі скаргами на вагінальні виділення, – 95% [3].

За рахунок пригнічення росту та життєдіяльності *Lactobacillus* spp. спостерігається зсув кислотності вагінального секрету в лужний бік із підвищенням концентрації поліамінів, різноманітних ферментів (муцинази, сіалідази, колагенази, протеази, фосфоліпаз A₂ та C), органічних кислот, що, у свою чергу, провокує біохімічні зміни. Швидко руйнуючи захисний шар слизу, вони сприяють прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин та подальшому їх проникненню [7]. Суттєва роль відводиться імунній системі: зниження неспецифічної резистентності у цих пацієнток є однією з причин рецидивування процесу. Виражена запальна реакція з боку вагінального епітелію при бактеріальному вагінозі зазвичай відсутня. Розростання змішаної флори пов'язане із втратою *Lactobacillus* spp., особливо перекиспродукуючих. Завдяки розвитку лабораторних методів діагностики, зокрема методу ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення мікроорганізмів, що важко культивуються, констатована висока частота виявлення при бакте-

ріальному вагінозі *Atopobium vaginae* (77–96%) поряд із *Gardnerella vaginalis* (35–79%) [3; 8]. Але при рецидивуючому бактеріальному вагінозі *A. vaginae* виявлений у 75% випадків жінок, а *G. vaginalis* – у 100% випадків, що дозволяє говорити про безсумнівно більше значення останньої у провокації рецидивів захворювання [5]. Особливість *A. vaginae* полягає в тому, що він майже ніколи не викликає моноінфекцію, а здебільшого мікст-інфекцію з *G. vaginalis*. При асоціації цих збудників рецидивуючий бактеріальний вагіноз діагностують у 83% пацієнток [11].

Широке поширення урогенітальних мікоплазм та їх часте виявлення у практично здорових людей ускладнює вирішення питання про роль цих мікроорганізмів в патогенезі захворювань урогенітального тракту. Деякі дослідники [11; 13; 19] вважають мікоплазми умовно-патогенними мікроорганізмами, обґрунтовуючи це можливістю виділення їх від клінічно здорових осіб, а також безсимптомним клінічним перебігом мікоплазмозу [15]. Разом з тим на думку інших авторів [21], мікоплазми є патогенами, а виділення їх від клінічно здорових осіб слід розглядати як загрозове носійство з огляду на подовжену дію персистуючого збудника, а також можливість підвищення вірулентності штамів мікоплазм. Складнощі у діагностиці мікоплазмених інфекцій, поширеність захворювання, статевий шлях передачі та нераціональна терапія зумовлюють переважання цих інфекцій над класичними венеричними захворюваннями [6; 11; 14].

Показники інфікування населення на сечостатевий мікоплазмоз в різних країнах досить варіабельні і коливаються від 10 до 50% від усієї інфекційної урогенітальної патології людини [5; 11]. Досить поширене поєднання мікоплазм з іншими збудниками урогенітальних інфекцій. Зокрема, за даними багатьох авторів, серед обстежених хворих з первинним діагнозом хламідіоз, *Mycoplasma* spp. виділялися у 64%, серед хворих на трихомоніаз – у 20–71%, а при гонорей – у 15–66% [3]. На жаль по Україні зараз відсутні статистично достовірні дані про поширення урогенітального мікоплазмозу у різних груп населення. Щодо уреоплазм, то більшість спостережень свідчать про те, що ці мікроорганізми частіше виявляються у жінок репродуктивного віку, особливо в осіб з підвищеною статевою активністю, при запальних захворюваннях геніталій, а також у вагітних [9].

Факт передачі мікоплазмової інфекції статевим шляхом не викликає сумніву. Крім того, існує вертикальний шлях передачі, який призводить до внутрішньоутробного інфікування плода. Про це свідчать дані про виділення *Mycoplasma* spp. із амніотичної рідини, плаценти та крові плода при цілих плідних оболонках, а від дітей, матерям яких проведено кесарів розтин.

Безпліддя жінок також може бути наслідком запальних процесів уrogenітального тракту, викликаних мікоплазмами. Ураження ендометрію *Mycoplasma* spp. призводить до інфікування зародка ембріона та переривання вагітності на ранніх строках. Виявлено, що однією з причин переривання вагітності може бути індукція синтезу простагландинів та їх попередників *M. hominis* [7].

3. Вплив тютюнопаління на виникнення дисбалансу мікробіоти репродуктивного тракту

Добре відомо, що жінки, які палять, на відміну від некурящих, більш сприйнятливі до ряду хронічних захворювань і станів організму, які включають в себе: інсульт, судинні захворювання, хронічну обструктивну хворобу легенів, різні види раку, захворювання пародонту, гіпертонію і остеопороз. Крім того, курці також більш сприйнятливі до певних бактеріальних інфекцій [5]. Такі інфекції можуть бути небезпечними для життя як активних курців, так і для тих, хто піддається впливу пасивного куріння, так як вплив токсинів зумовлює підвищений ризик інфікування.

Куріння сигарет може, в теорії [14], збільшувати ризик зараження патогенними або умовно-патогенними бактеріями. І на даний момент виділяють три потенційних механізми, що лежать в основі цієї підвищеної сприйнятливості:

- тютюн індукує фізіологічні та структурні зміни в організмі людини;
- тютюн індукує бактеріальну вірулентність;
- тютюн індукує порушення в регуляції імунної функції організму [18].

Кілька дослідницьких груп вивчали взаємодію інфекційних агентів і компонентів тютюнового диму. Було продемонстровано посилюючий вплив низьких доз нікотину на токсини стафілококів і ентеробактерій в дослідженнях. Пасивний вплив тютюнового диму є фактором ризику для синдрому раптової дитячої смерті [8; 15]. Інші групи вчених

продемонстрували, що сигаретний дим впливає на ріст бактерій, які можуть полегшити популяційні зрушення в мікробних спільнотах, які колонізують деякі тканини в людському організмі.

Жінки, які курять, піддаються більш високому ризику розвитку бактеріального вагінозу. Показано, що слідові кількості бензопірендіолепоксиду, присутні в вагінальних виділеннях жінок, що палять, сприяють індукції бактеріофагів у культурах *Lactobacillus* spp. [14]. Це може спровокувати загибель клітин у популяції *Lactobacillus* spp. і сприяти розмноженню анаеробів, які пов'язані з вагінозом.

Згідно досліджень [16; 18; 19], встановлено, що куріння є фактором ризику виникнення бактеріального вагінозу, який залежить від дози, а також значною мірою пов'язаний з ризиком ряду статевих інфекцій у жінок, у тому числі *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex virus* 2 типу (ВПГ-2) і *Chlamydia trachomatis*. При цьому колонізація слизової оболонки патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами пов'язана з пошкодженням епітелію шийки матки через модифікацію ДНК клітин та пригнічення місцевих та системних імунних реакцій, які призводять до зниження кількості представників індигенної мікрофлори. Показано, що основний метаболіт нікотину – котинін-концентрується у цервікальному слизі, що свідчить про можливість безпосереднього впливу на піхвовий мікробіоценоз.

Куріння тютюну достовірно взаємопов'язане з розвитком БВ, який зазвичай визначається у курців у два рази частіше, ніж серед осіб, що не вживають тютюнові вироби, і здебільшого має місце у молодих жінок.

Бактеріальний вагіноз, хоча він частіше протікає безсимптомно, може зумовлювати значний дискомфорт, а також може бути пов'язаний з розвитком більш серйозних інфекцій, таких як сепсис і підвищений ризик несприятливого результату вагітності [3; 6]. Поширеність специфічних бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом – хламідіоз та гонорея – також пов'язана з більш широким поширенням серед людей звички до тютюнопаління.

Куріння сигарет і їх щоденна доза, тісно пов'язані з розвитком бактеріальних вагінозів. Зв'язок підтверджується навіть після дослідження інших важливих чинників, таких як сексуальна поведінка і вживання алкоголю [5]. БВ представляє собою поширений клінічний синдром, при якому захисні функції, нормальної мікробіоти знижуються. *Lactobacillus*

spp., характеризуються низьким вмістом і витісняються різноманітними анаеробними бактеріями [20]. Особи з БВ часто скаржаться на вагінальний запах і подразнення, захворювання впливає на їх емоційний і соціальний стан, сексуальне життя, збільшує ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом. Традиційне лікування включає застосування нітроїмідазола або кліндаміцину перорально або місцево. На жаль, БВ має високу рецидивну активність, більше 50% жінок повторно хворіють після лікування антибіотиками [2].

Брутман зі співав. [6] припускають, що склад вагінальної мікрофлори сильно залежить від куріння. У дослідженні порівняно вагінальну мікробіоту жінок (визначали секвенуванням гена 16S-rPHK), що палять і тих, які не палять, а також простежено зміни цієї мікробіоти протягом певного періоду часу в ході експерименту з відмовою від куріння. Першим (Фаза А) було перехресне дослідження, в якому порівнювали жінок курців і некурців в єдиному часовому проміжку. Другим (Фаза Б) було пролонговане дослідження, в якому підгрупа курців з Фази А відібрана для експериментального дослідження з відмовою від куріння.

У дослідженні [16] вагінальну мікробіоту також порівнювали визначаючи послідовність ампліконів гену 16S-rPHK, між курцями та некурцями. Встановлено, що жінки, які мали мікробіоту піхви із незначною кількістю *Lactobacillus* spp. у 25 разів частіше повідомляли про поточне куріння, ніж у жінок з мікробіотою, в якій переважає *L. crispatus*.

Статус куріння оцінювали за допомогою тесту NicAlert® для визначення рівня СО в слині і тесту Bedfont Micro Smokerlyzer® для вимірювання його рівня у видихуваному повітрі [6]. В повітрі період напіврозпаду вказаної сполуки становить 5–6 годин, тому точність дослідження обмежена 24 годинами.

Період напіврозпаду становив 20 годин, отже, і період його дослідження більш тривалий. Тест на рівень СО дозволяє визначити 6 рівнів концентрації від 0 до 2000+ нг/мл. В даному дослідженні вміст СО становить понад 8 частин на один мільйон (проміле), а рівень – більше 200 нг/мл. Коли обстежуваний кидає палити і активно використовує нікотиновий пластир, характерне невелике підвищення рівня котиніну.

Вагінальну мікрофлору розділено на три основні типи (CST): два з домінуванням лактобацил (*L. crispatus* (тип 1), *L. iners* (тип 3)),

тип 4 із значним зниженням лактобацил, що характеризується наявністю анаеробних бактерій (CST-IV).

Типи вагінальної мікрофлори тісно пов'язані зі статусом куріння (значення $P=0,04$). 50% курців і 15% некурців характеризувалися типом з дефіцитом лактобацил (CST-IV).

Подібно до цього, кілька курців мали тип з переважанням *L. crispatus*, тобто CST I (30% курців та 65% некурящих). У осіб, що палять спостерігався підвищений рівень грамнегативних бактерій, по системі оцінки Nugent ($P=0,02$), і високий рН вмісту піхви ($P=0,13$), що свідчило про наявність бактеріального вагінозу [16].

Серед жінок також спостерігалася підвищена концентрація СО у видихуваному повітрі (>11 частин на 1 мільйон), 56% курців належали до типу CST-IV з дефіцитом лактобацил ($P < 0,04$). Також були відзначені статистично значущі тенденції до збільшення концентрації СО у видихуваному повітрі, одночасно з підвищенням балів за системою оцінки Nugent ($P=0,004$ і $P=0,005$ відповідно). Крім цього, курці зізнавалися, що мали багато статевих контактів: 83% курців і всього 15% некурящих повідомляли про наявність восьми або більше статевих партнерів ($P < 0,01$).

У багатовимірному моделюванні для регуляції чинників, пов'язаних як з БВ, так і з курінням (спринцювання і загальна кількість статевих партнерів), жінки, які мають тип вагінальної мікрофлори з дефіцитом *Lactobacillus* spp. (CST IV), мали в 25 разів більше шансів почати курити, ніж жінки з переважанням *L. crispatus*, тобто CST-I (скориговане відношення шансів: 25.61, 95% CI: (1.03 – 636.61)).

Вік не грав важливу роль в багатовимірному моделюванні, хоча і були різкі відмінності між курцями і некурцями. 90% некурящих складала вікову групу у віці 18–28 років, у порівнянні з 75% некурящих 29–45 років. Дана модель не враховувала епізоди застосування різних видів протизаплідних препаратів, оскільки 8 з 40 жінок відмовились надати дані про їх використання і в подальшому дослідженні цей аспект не враховувався.

При аналізі було визначено, що бактерії родів *Peptostreptococcus* і *Veilonella* зустрічаються частіше ніж інші 133 вида бактерій у жінок, які палять.

Цей експеримент був першим дослідженням з метою оцінки відмінності вагінальної мікробіоти жінок, що палять, порівняно з тими,

що не вживають тютюнових виробів, і в якому проаналізовано, який вплив здійснює куріння на вагінальну мікробіоту. Встановлено що куріння тісно зв'язане з дефіцитом лактобацил, однак є необхідність в подальших дослідженнях, з метою встановлення, як саме куріння впливає на бактеріальні вагінози. Якщо відмова від куріння впливає на зниження захворюваності, поточний діагноз або рецидив бактеріального вагінозу, то виникає можливість використовувати ці дані як додатковий стимул для жінок, які бажають кинути палити.

4. Матеріали та методи досліджень

Дослідження виконані на базі навчально-наукової лабораторії кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара та центру лабораторної медицини «ВІС-МЕДИК» (м. Дніпро, Україна).

Проведено дослідження складу мікробіоти жінок репродуктивного віку та опрацьовано архівні дані обстежень 600 жінок старших 18 років за період 2015–2018 рр., які звернулись для обстеження за власним бажанням.

В якості досліджуваного матеріалу використовувалися зішкрібки епітеліальних клітин жінок з піхви (задньобічні склепіння), уретри, цервікального каналу.

Переважною групою обстежуваних жінок зі скаргами була вікова група 26–35 років. З них не палять 199 жінок (43,4% від обстежуваного контингенту).

I вікова група – особи віком 18–25 років (n=144):

– підгрупа Ia – особи, що палять (n=36);

– підгрупа Ib – особи, що не палять (n=108).

II вікова група – особи віком 26–35 років (n=264):

– підгрупа IIa – особи, що палять (n=65);

– підгрупа IIб – особи, що не палять (n=199).

III вікова група – особи віком 36–45 років (n=184):

– підгрупа IIIa – особи, що палять (n=56);

– підгрупа IIIб – особи, що не палять (n=129).

IV вікова група – особи віком старше 45 років (n=8):

– підгрупа IVa – особи, що палять (n=3);

– підгрупа IVб – особи, що не палять (n=5).

Найбільша кількість жінок, які палять, припадала на вікову групу 26–35 років, що становить найбільш ефективний репродуктивний вік.

Дослідження складу мікробіоти виконували з використанням тест-системи Фемофлор Скрін (ТОВ «НВО ДНК-Технологія», Росія) на ампліфікаторі iQ™5.

5. Оцінка наявності лактобацил у структурі мікробіоти репродуктивного тракту жінок

Основним представником нормобіоти урогенітального тракту у здорових жінок репродуктивного віку є представники роду *Lactobacillus* spp.

Lactobacillus spp. оцінюються як в абсолютних, так і відносних показниках. У нормі *Lactobacillus* spp. є головною складовою загальної бактеріальної маси (ЗБМ), тому абсолютний показник рівня *Lactobacillus* spp. практично не відрізняється від абсолютного показника загальної бактеріальної маси і відповідає 10^6 – 10^8 КУО для вагінальних соскобів, для уретри і цервікального каналу – на порядок менше – 10^5 – 10^7 КУО [4].

Відносний показник *Lactobacillus* spp. розраховували шляхом знаходження різниці десяткових логарифмів (Lg) або порядків між абсолютними значеннями *Lactobacillus* spp. і ЗБМ.

У нормі різниця логарифмів між *Lactobacillus* spp. і ЗБМ знаходиться в інтервалі від 0 до -0,3, що в процентному вираженні становить від 100% до 70% від ЗБМ.

Зниження відносного показника *Lactobacillus* spp. є одним з критеріїв дисбалансу урогенітальної біоти:

– помірне зниження відносного показника *Lactobacillus* spp. відповідає інтервалу значень від -0,3 до -1,0 (70%–10% від ЗБМ);

– значне зниження відносного показника *Lactobacillus* spp. відповідає значенням нижче, ніж -1,0 (менше 10% від ЗБМ) [12].

Кількість аеробних та анаеробних умовно-патогенних бактерій оцінювали в абсолютних та відносних показниках.

Відносний показник рівня певного умовно-патогенного мікроорганізму розраховували з використанням програмного забезпечення ампліфікатора шляхом обчислення десяткових логарифмів або порядків між абсолютними значеннями конкретного мікроорганізму та загаль-

ної бактеріальної маси відповідно до критеріїв, вказаних в інструктивних матеріалах до тест-набору.

Дослідження вмісту *Lactobacillus* spp. для вказаного періоду було проведено для 440 жінок, які не палять, та 160 жінок, що палять.

По роках досліджуваної динаміки можна відмітити, що частота виявлення нормального вмісту *Lactobacillus* spp. у жінок, що не палять, становила 60,0% (264 випадки) (рис. 1).

Проведений аналіз показав, що річна динаміка є більш-менш стабільною, тобто у складі мікробіоти піхви лактобацили найбільш часто виявляються у основній репродуктивній групі осіб віком 26-35 років (виключення становив 2017 р.).

Негативною ознакою можна вважати те, що у групі жінок, які не палять, частота випадків виявлення нормального вмісту лактобацил з 2016 р. показує тенденцію до зниження з показника понад 80% до рівня менше 25%.

Найбільш часто невідповідність критерію норми за кількістю лактобацил фіксували у групі осіб старше 45 років, однак, це найменш

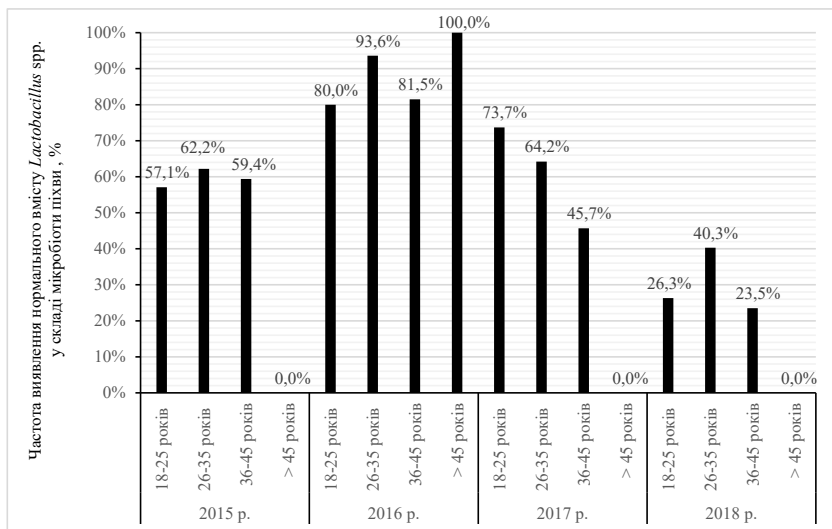


Рис. 1. Частота виявлення *Lactobacillus* spp. у складі мікробіоти піхви у кількості відповідній нормі серед жінок, які не палять (2015–2018 рр.)

числена група з обстежуваного контингенту, тому остаточне заключення потребує подальшого вивчення питання. У 40,0% (176) випадків показник був нижчий за норму ($<10^6$ ГЕ/зразок), що свідчить про порушення складу мікробіоти.

За період досліджень серед жінок, що не палять з I вікової групи, частота виявлення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. мала тенденцію до зниження. Так, у 2015 р. цей показник становив 57,1% (20), у 2016 р. – 80,0% (28 осіб). У 2017 р. відповідний нормі вміст *Lactobacillus* spp. серед жінок, що не палять, визначено у 73,7% осіб (14), а у 2018 р. – у 26,3% (5 осіб).

За період 2015–2018 рр. серед жінок, що не палять, II вікової групи частота виявлення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. найбільша у 2016 р. – у 93,6% (44) осіб. У 2017 р. відповідний нормі вміст *Lactobacillus* spp. в біологічному матеріалі жінок, що не вживали тютюнові вироби, визначено у 64,2% осіб (34). Найнижча частота виявлення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. спостерігалася у 2015 та 2018 рр. У 2015 р. цей показник визначено у 62,2% осіб (23), а у 2018 році – у 40,3% осіб (25).

За період 2015–2018 рр. серед жінок, що не палять з III вікової групи частота виявлення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. мала таку тенденцію. Найбільша частота детекції відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. у біологічному матеріалі жінок, що не палять у цій віковій групі, припадала на 2016 р. – відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. визначено у 81,5% осіб (22). У 2015 р. відповідний нормі вміст *Lactobacillus* spp. встановлено у 59,4% осіб (19). У 2017–2018 рр. частота визначення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus* spp. у цій віковій групі мала тенденцію до зниження: у 2017 р. – 45,7% осіб (16), а у 2018 р. – у 23,5% осіб (8).

За період 2015–2018 рр. серед жінок, що не палять з IV вікової групи у 2 осіб (40%) визначено відповідний нормі вміст *Lactobacillus* spp.

При аналізі відповідності вмісту *Lactobacillus* spp. критеріям норми у складі мікробіоти піхви жінок, що вживають тютюнові вироби, встановлено відмінність від групи жінок, які не палять. Так, нормальна кількість лактобацил виявлена не більше ніж у 57% з обстеженого контингенту (рис. 2).

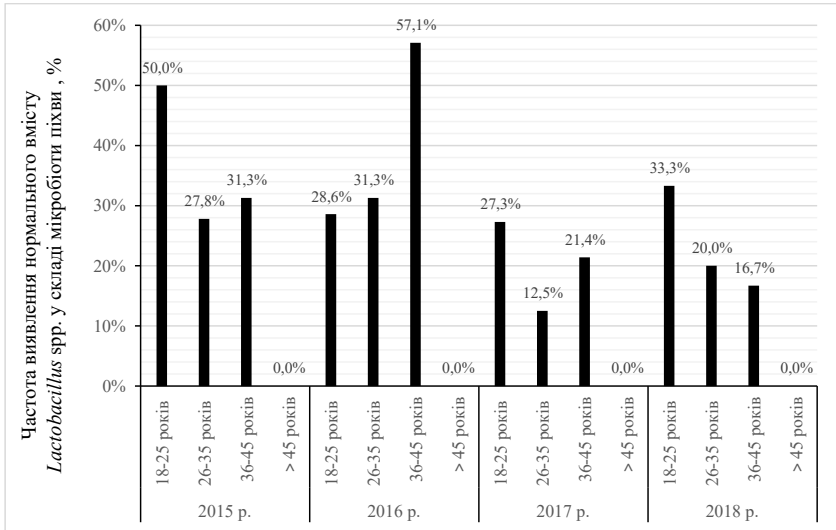


Рис. 2. Частота виявлення *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти піхви у кількості відповідній нормі серед жінок, які палять (2015–2018 рр.)

З представлених на рис. 2 даних можна побачити, що частота виявлення відповідного нормі вмісту *Lactobacillus spp.* серед жінок, що не палять, за період з 2015 по 2018 рр. мала тенденцію до зниження, однак, вона менш інтенсивна порівняно з групою жінок, що палять.

Загальний аналіз по вікових групах обстежених жінок за 4 роки показав, що в осіб віком 18–25 років типовим є переважання відповідного нормі $n=67$ проти низького вмісту $n=41$ *Lactobacillus spp.*

Також для групи жінок віком 26–35 років переважання відповідного нормі $n=126$, проти низького вмісту $n=73$ і групи жінок віком 36–45 років відповідного нормі $n=65$, проти низького $n=63$ вмісту *Lactobacillus spp.*

Для жінок віком старше 45 років незначним є переважання низького вмісту *Lactobacillus spp.* $n=3$ проти відповідного нормі $n=2$.

6. Висновки

Биоценоз піхви є мікроекосистемою, особливості якої визначаються не лише вагінальною мікрофлорою, а й анатомічною будовою, гістологічною структурою слизової оболонки, біологічними властивостями вагінальної рідини. Відомо, що слизова оболонка піхви вкрита багат шаровим плоским незроговілим епітелієм без залоз, що складається з декількох шарів клітин: базальних, парабазальних, проміжних і поверхневих. При цитолізі поверхневих клітин з цитоплазми вивільняється глікоген, який стає живильним субстратом для забезпечення енергетичних і пластичних процесів нормальної мікрофлори піхви [8]. У разі порушення захисних механізмів патогенні або умовно-патогенні мікроорганізми транзиторної або факультативної флори прикріплюються до клітин вагінального епітелію (адгезія) з подальшим розмноженням і пошкодженням тканин, наслідком чого є розвиток запального процесу [17].

Склад мікрофлори уrogenітального тракту визначається впливом як ендогенних факторів, так і екзогенних. Виявлено, що куріння тісно пов'язане з дефіцитом *Lactobacillus* spp. у складі вагінальної мікробіоти. Отже, є необхідність в подальших дослідженнях для встановлення, як саме куріння впливає на склад мікробіоти. У наш час, коли доказова медицина виходить на перший план профілактики і лікування захворювань, виникає необхідність досконало дослідити роль мікроорганізмів, що виступають регуляторами відновлення складу мікрофлори після бактеріального вагінозу у жінок, які палять і не палять.

Список літератури:

1. Власова М. А., Островская О. В., Ивахнишина Н. М., Пермина Н. Е., Иевлева Н. Ф., Сидорчук Н. Г. Применение теста «Фемофлор-16» для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с воспалительными и пролиферативными заболеваниями шейки матки. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016. № 1. С. 90–95.
2. Abou Chacra L., Fenollar F., & Diop K. (2022) Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 672429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429>
3. Africa C. W., Nel J., & Stemmet M. (2014) Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *International journal of environmental research and public health*, 11(7), pp. 6979–7000. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph110706979>

4. Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A. C., Latham C. F., Ramsland P. A., Gugasyan R., Cone R. A., & Tachedjian G. (2015) Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Frontiers in physiology*, 6, p. 164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>
5. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., & Mihret A. (2017) Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *International journal of microbiology*, 2017, 4919404. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4919404>
6. Brotman R. M., He X., Gajer P., Fadrosch D., Sharma E., Mongodin E. F., Ravel J., Glover E. D., & Rath J. M. (2014) Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC infectious diseases*, 14, p. 471. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-47>
7. Chee W., Chew S. Y., & Than L. (2020) Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial cell factories*, 19(1), p. 203. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
8. Chen X., Lu Y., Chen T., & Li R. (2021) The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 631972. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
9. Freitas A. C., Bocking A., Hill J. E., Money D. M., & VOGUE Research Group (2018) Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*, 6(1), p. 117. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0502-8>.
10. Gupta P., Singh M. P., & Goyal K. (2020) Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Frontiers in public health*, 8, p. 326. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
11. Han Y., Liu Z., & Chen T. (2021) Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Frontiers in microbiology*, 12, 643422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>
12. Joseph R. J., Ser H. L., Kuai Y. H., Tan L. T., Arasoo V., Letchumanan V., Wang L., Pusparajah P., Goh B. H., Ab Mutalib N. S., Chan K. G., & Lee L. H. (2021) Finding a Balance in the Vaginal Microbiome: How Do We Treat and Prevent the Occurrence of Bacterial Vaginosis?. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(6), p. 719. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060719>
13. Kalia N., Singh J., & Kaur M. (2020) Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), p. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>
14. Larsson P. G., Fåhræus L., Carlsson B., Jakobsson T., & Forsum U. (2007) Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC women's health*, 7, p. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-7-20>
15. Murphy K., & Mitchell C. M. (2016) The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *The Journal of infectious diseases*, 214 Suppl 1(Suppl 1), S29–S35. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>

16. Nelson T. M., Borgogna J. C., Michalek R. D., Roberts D. W., Rath J. M., Glover E. D., Ravel J., Shardell M. D., Yeoman C. J., & Brotman R. M. (2018) Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Scientific reports*, 8(1), p. 852. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>
17. Prince A. L., Chu D. M., Seferovic M. D., Antony K. M., Ma J., & Aagaard K. M. (2015). The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(6), a023051. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051>
18. Redelinguys M. J., Geldenhuys J., Jung H., & Kock M. M. (2020) Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, p. 354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>
19. Rubinstein M. L., Shiffman S., Rait M. A., Benowitz N. L. (2013) Race, gender, and nicotine metabolism in adolescent smokers. *Nicotine Tob Res.*, 15(7), pp. 1311–1315.
20. Song S. D., Acharya K. D., Zhu J. E., Deveney C. M., Walther-Antonio M., Tetel M. J., & Chia N. (2020) Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*, 5(4), e00593-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
21. Verstraelen H., Vieira-Baptista P., De Seta F., Ventolini G., Lonnee-Hoffmann R., & Lev-Sagie A. (2022) The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining «Normal» and the Dynamics Throughout Women's Lives. *Journal of lower genital tract disease*, 26(1), pp. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000643>

References:

1. Vlasova M. A., Ostrovskaya O. V., Ivakhnishina N. M., Permina N. Ye., Iyevleva N. F., Sidorchuk N. G. (2016) Primeneniye testa «Femoflor-16» dlya otsenki sostoyaniya biotsenoza genital'nogo trakta u zhenshchin s vospalitel'nymi i proliferativnymi zabolevaniyami sheyki matki [The use of the Femoflor-16 test to assess the state of the biocenosis of the genital tract in women with inflammatory and proliferative diseases of the cervix]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 1, pp. 90–95.
2. Abou Chacra L., Fenollar F., & Diop K. (2022) Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 672429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429>
3. Africa C. W., Nel J., & Stemmet M. (2014) Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *International journal of environmental research and public health*, 11(7), pp. 6979–7000. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph110706979>
4. Aldunate M., Srbnovski D., Hearps A. C., Latham C. F., Ramsland P. A., Gugasyan R., Cone R. A., & Tachedjian G. (2015) Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Frontiers in physiology*, 6, p. 164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>

5. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., & Mihret A. (2017) Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *International journal of microbiology*, 2017, 4919404. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4919404>
6. Brotman R. M., He X., Gajer P., Fadrosch D., Sharma E., Mongodin E. F., Ravel J., Glover E. D., & Rath J. M. (2014) Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC infectious diseases*, 14, p. 471. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-47>
7. Chee W., Chew S. Y., & Than L. (2020) Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial cell factories*, 19(1), p. 203. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
8. Chen X., Lu Y., Chen T., & Li R. (2021) The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 631972. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
9. Freitas A. C., Bocking A., Hill J. E., Money D. M., & VOGUE Research Group (2018) Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*, 6(1), p. 117. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0502-8>
10. Gupta P., Singh M. P., & Goyal K. (2020) Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Frontiers in public health*, 8, p. 326. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
11. Han Y., Liu Z., & Chen T. (2021) Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Frontiers in microbiology*, 12, 643422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>
12. Joseph R. J., Ser H. L., Kuai Y. H., Tan L. T., Arasoo V., Letchumanan V., Wang L., Pusparajah P., Goh B. H., Ab Mutalib N. S., Chan K. G., & Lee L. H. (2021) Finding a Balance in the Vaginal Microbiome: How Do We Treat and Prevent the Occurrence of Bacterial Vaginosis?. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(6), p. 719. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060719>
13. Kalia N., Singh J., & Kaur M. (2020) Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), p. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>
14. Larsson P. G., Fåhraeus L., Carlsson B., Jakobsson T., & Forsum U. (2007) Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC women's health*, 7, p. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-7-20>
15. Murphy K., & Mitchell C. M. (2016) The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *The Journal of infectious diseases*, 214 Suppl 1(Suppl 1), S29–S35. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>
16. Nelson T. M., Borgogna J. C., Michalek R. D., Roberts D. W., Rath J. M., Glover E. D., Ravel J., Shardell M. D., Yeoman C. J., & Brotman R. M. (2018) Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Scientific reports*, 8(1), p. 852. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>

17. Prince A. L., Chu D. M., Seferovic M. D., Antony K. M., Ma J., & Aagaard K. M. (2015). The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(6), a023051. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051>

18. Redelingshuys M. J., Geldenhuys J., Jung H., & Kock M. M. (2020) Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, p. 354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>

19. Rubinstein M. L., Shiffman S., Rait M. A., Benowitz N. L. (2013) Race, gender, and nicotine metabolism in adolescent smokers. *Nicotine Tob Res.*, 15(7), pp. 1311–1315.

20. Song S. D., Acharya K. D., Zhu J. E., Deveney C. M., Walther-Antonio M., Tetel M. J., & Chia N. (2020) Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*, 5(4), e00593-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>

21. Verstraelen H., Vieira-Baptista P., De Seta F., Ventolini G., Lonnee-Hoffmann R., & Lev-Sagie A. (2022) The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining «Normal» and the Dynamics Throughout Women's Lives. *Journal of lower genital tract disease*, 26(1), pp. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000643>