© Т.В. Мелешко, С.Ю. Боршош, Р.О. Рукавчук, О.В. Цмур, Н.В. Бойко, 2019

УДК 618.1:616.6:613 616.9

Удосконалення експериментальних моделей інфекційних запальних процесів різної етіології сечостатевої системи жінок

Т.В. Мелешко[1,2], С.Ю. Боршош[1,3], Р.О. Рукавчук[1,2], О.В. Цмур[2], Н.В. Бойко[1,2]

[1]Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, кафедра клініко-лабораторної діагностики та фармакології;
[2]НДНЦ Молекулярної мікробіології та імунології слизових оболонок;
[3] ФПО Кафедра акушерства та гінекології на базі УМПБ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород

Реферат

Завдяки великому розвитку і незалежних від культивування мікроорганізмів (генетичних) методів досліджень вагінальний мікробіом, як і основні коменсали сечостатевої системи людини, на сьогодні є більш вивченими. За останніми даними виділяють різні види локальних, у тому числі і вагінальних мікробіомів.

Типовим для нормального мікробіому європейських і азіатських жінок є так звана (*Lactobacillus*-) як домінувальна вагінальна мікробіома. Однак відомо, що у здорових жінок афроамериканського та іспанського походження у вагінальних мікробіомах переважають представники родів *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus*, *Finegoldia*, функціональність яких є подібною, оскільки вони теж здатні до гомо- чи гетероферментативного бродіння з кислотоутворенням [1]. Попередні дослідження дали можливість висунути гіпотезу, що мікробіоми з недомінуючим лактобацилярним компонентом мають здатність створювати і підтримувати здорове функціонування екосистеми без патогенного впливу окремих її представників за рахунок утворення нових функціональних асоціацій мікроорганізмів.

З огляду на те, що інфекційні захворювання сечостатевої системи характеризуються сильною індивідуальною варіабельністю і які виникають внаслідок порушення співвідношення між коменсальними та патогенними мікроорганізмами, метою нашої роботи було розроблення нових інфекційно-запальних експериментальних моделей.

Ключові слова: вагінальний мікробіом експериментальні моделі, коменсальні мікроорганізми.

Improvement of experimental models of infectious inflammatory processes of different etiology of the genitourinary system of women

T.V. Meleshko[1.2], S.Yu. Borshosh[1.3], R.O. Rukavchuk[1.2], O.V. Tsmur[2], N.V. Boyko[1.2]
[1]Uzhhorod National University, Faculty of Dental Medicine, Department of Clinical and Laboratory Diagnostics and Pharmacology, Uzhhorod;
[2]NDSC Molecular Microbiology and Immunology of Mucous membranes, Uzhhorod National University, Uzhhorod;
[3]FPO Department of Obstetrics Gynecology on the basis of UHMBE of Uzhhorod National University

Abstract

Due to the great development and independent of the cultivation of microorganisms (genetic) methods of research, the vaginal microbiome, as well as the major commensals of the urinary-genital system of the person, are now more studied. According to recent data, there are different types of local, including vaginal microbiome.

Typical of the normal microbiome of European and Asian women is the so-called (Lactobacillus-), which is the dominant vaginal microbiota. However, it is known that healthy women of African American and Spanish origin in the vaginal microbiome are dominated by representatives of the genera Atopobium, Corynebacterium, Anaerococcus, Peptoniphilus, Prevotella, Gardnerella, Sneathia, Eggerthella, Mobiluncus, Finegoldia, as they may be or hetero-enzymatic fermentation with acid formation [1]. Previous studies have suggested that microbiomes with a non-dominant lactobacillary component have the ability to create and maintain healthy ecosystem functioning without the pathogenic influence of individual representatives through the formation of new functional associations of microorganisms.

Considering that infectious diseases of the genitourinary system are characterized by strong individual variability and arising from the violation of the ratio between commensal and pathogenic microorganisms, the aim of our work was to develop new infectious-inflammatory experimental models.

Key words: vaginal microbe experimental models, commensal microorganisms

Вступ. Зміна вагінальної екосистеми у європейських жінок із превалюванням умовно-патогенної мікробіоти на фоні відсутності лактобацилярних представників може призвести до відчутних проблем зі здоров'ям. За умови появи симптомів, які свідчать про виникнення бактеріальних вагінозів (БВ), необхідною є їх терапевтична корекція. Згідно з критеріями Нюджента, Амселя та Кіра БВ характеризується різким зменшенням або відсутністю лактобактерій із їхньою заміною на полімікробні асоціації анаеробів та гарднерел, гомогенними виділеннями з піхви, підвищенням pH вагінального секрету і позитивним амінним тестом.

БВ характеризується надзвичайною варіабельністю нозологій і, відповідно, різною тяжкістю перебігу супутніх чи опосередкованих гінекологічних або акушерських ускладнень, зумовлюючи найчастіше запальні процеси в органах тазу

жінок будь-якого віку, інфікування (у випадку хірургічних втручань), безплідність і дострокові пологи у вагітних [2].

Виявлені і проліковані антибіотиками БВ характеризуються рецидивами за рахунок формування антибіотикорезистентних штамів. Безсимптомні БВ часто завершуються кандидозами, що є наслідком зменшення кількості лактобактерій, порушення локальної опірності слизових оболонок і зниження pH вагінального секрету менше 4,5. Іншими словами, БВ є клінічним терміном, що описує такі зміни у складі вагінальної мікробіоти, які призводять в кінцевому результаті до повного руйнування чи дисфункції керованої лактобактеріями (визнаний регулятор і коменсал) вагінальної колонізаційної стійкості до контамінації патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Це стан, коли бактерії роду Lactobacillus суттєво зменшені кількісно або не виявляються взагалі, їхні адгезивні властивості порушені, тоді як анаеробна компонента мікробіоти навпаки збільшується на порядки, і, в першу чергу, за рахунок антибіотикорезистентних, які саме тому і вважаються індикаторними, штамів мікроорганізмів – Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis, Prevotella, Bacteroides, і Porphyromonas species (Mycoplasma hominis, Mobiluncus), що, безперечно, зумовлено глибокими фізико-хімічними та імунними змінами секрету піхви і заселенням її слизових оболонок цілою низкою умовно-патогенних бактерій і мікроскопічних грибів [3,4].

Необхідно і враховувати наявність інших небажаних змін вагінальної мікробіоти, які класифікують як аеробні вагініти [5], хоча насправді мова йде про вагінальний дисбіоз, який, згідно з нашими і новими уявленнями, є наслідком зменшення різноманіття і кількості вагінальних коменсалів і веде до заміни та збільшення кількості інших мікроорганізмів. Тому важливим є не лише збільшення або ефективна колонізація лактобактеріями, а й одночасне зменшення кількості БВ-індикаторних мікроорганізмів, тобто важливим є формування і підтримка здорового індивідуального мікробного ценозу піхви в цілому.

Якщо у невагітних жінок БВ є небезпечним для їхнього власного здоров'я, викликаючи захворювання зовнішніх статевих органів, позаматкової вагітності та безплідності, то у вагітних ці умовно-патогенні мікроорганізми зумовлюють чи можуть бути причиною абортів, спонтанних передчасних викиднів, внутрішньоплодового інфікування і затримки розвитку плода. Саме тому потрібно підтримувати нормальний мікробний баланс. Насамперед, вагітним і тим жінкам, які планують вагітність.

БВ, як правило, ініційовані послабленням локального імунітету, що спричинює активацію і поширення латентних вірусних інфекцій та тих збудників, що передаються статевим шляхом – гонококові, хламідійні, трихомонадні та онко- і папіломавірусні і ВІЛ-інфекції тощо [3,5].

Як правило, можна вважати, що штами A. vaginae характеризуються стійкістю до метронідазолу і множинною стійкістю до інших антибіотиків. Вчасна ідентифікація A. vaginae дозволить уникнути неефективного лікування та зменшити кількість рецидивів і хронізації інфекційно-запальних процесів урогенітального тракту. Згідно з клінічними дослідженнями [6], кліндаміцин має більш високу активність по відношенню до G. vaginalis та A. vaginae, ніж метронідазол. Зареєстрована тенденція більшої чутливості вищезазначених культур до антибіотиків першого покоління.

Ефективність застосування антибіотиків, а відтак і рівні розвитку БВ, залежить від стійкої персистенції A. vaginae, яка в свою чергу синергідно пов'язана з колонізацією слизових оболонок піхви штамами G. vaginalis.

Можна вважати другим визначальним фактором прогресування БВ є дозо-залежна патогномонічна особливість, а саме – заміна «пристінкового шару» лактобактерій, що демонструють нерівномірний тип прикріплення і планктонний ріст, на типову щільну біоплівку, яка складається на 60-95 відсотків з G. vaginalis і до 40 відсотків A. vaginae [7], і саме це збільшує їх стійкість до антибіотиків [8]. У той самий час виявлено їхню чутливість до субтилозину А, бактеріоцину, продукованого Bacillus subtilis [9]. Застосування пробіотиків з метою лікування вагінозів різної етіології сьогодні набуває все більшого поширення і часто забезпечує очікувані результати за умови їхнього правильного використання [10,11,12].

Іноді висновки про незначну чи недостатню ефективність біопрепаратів і, зокрема, пробіотиків базуються на результатах, одержаних внаслідок їхнього неадекватного призначення, коли необхідним є паралельне застосування антибіотиків. З іншого боку, завжди виникає питання, який саме пробіотичний препарат доцільно призначити при тій чи іншій нозології та специфічній мікробіоті піхви і який саме метод краще обрати для застосування гінекологічних бактеріальних препаратів – вагінальний чи пероральний?

Одним із найбільш вживаних пробіотичних препаратів, ефективність яких підтверджено клінічно для лікування БВ, є Лактогін, до складу якого входять два штами лактобактерій із високою адгезивною властивістю, ізольованих із мікробного ценозу піхви здорових жінок (L. rhamnosus GR – 1 і L. reuteri RC – 14). У той самий час наявні дані про відносно низьку колонізаційну здатність капсул для вагінального застосування Lactin-V (в основі штам L. crispatus).

Більше про приклади застосування пробіотиків у гінекологічній практиці можна знайти у дослідженнях інших авторів [14,15].

Бактеріальні патогени розвинули, набули і успішно використовують широкий арсенал стра-

тегій для успішної колонізації слизових оболонок людини, незважаючи на наявність множинних захисних механізмів організму господаря. Іншими словами, вони характеризуються унікальними властивостями для проникнення через внутрішні захисні бар'єри (непроникні епітеліальні оболонки, муциновий шар) шляхом прилипання, адгезії і навіть розмноження клітин господаря [12].

Доведено, що саме кишкова мікробіота є регулятором мікробної транслокації і проникності кишкового бар'єру. Тому саме пробіотичні препарати є перспективними для превенції транслокації, також вона служить для попередження виникнення хронічного стресу, індукованого в експериментальних тварин [16].

Більшість клінічних даних переконують про здатність перорально введених лактобацил попереджувати транслокацію патогенних бактерій [17], свідчать про доцільність саме такого застосування препаратів на їхній основі у порівнянні з внутрішньовагінальним, яке не завжди приводить до очікуваних результатів.

Матеріали та методи. Для одержання даних про спектр мікроорганізмів, що є типовими збудниками інфекційно-запальних хвороб сечостатевої системи людини, нами обстежено 25 жінок із ознаками пієлонефритів, уретритів, циститів та вагінітів тощо.

Мікробіологічне обстеження хворих було проведено шляхом класичного бактеріологічного посіву з використанням селективних хромогенних середовищ (Sigma-Aldrich) і визначенням видової належності за допомогою типових тест-систем (API, bioMerieux, France та Enterotest 23, Erba Lachema, Brno, CZ), а також методом ПЛР у режимі реального часу за допомогою тест-системи Фемофлор 16 (ДНК-технологія, Росія) на ампліфікаторі ДТ-96 (ДНК-технологія, Росія). Постановку аналізу ПЛР проводили згідно з інструкцією виробника [18].

Для експрес ідентифікації всі мікроорганізми висівали на хромогенне середовище URI-select (виробник Bio-Rad, США). Попередню ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів здійснювали за допомогою біохімічних тест-систем ANAERO-23, ENTERO-24, NEFERM-test, Candida-23, STAPHY-16 (виробник LACHEMA, Brno) та API® тест-систем API® CHL-50, API® 20E, API® AUX (виробник Biomerieux, Франція). Для видової ідентифікації стафілококів, стрептококів, ентерококів використовували латексні моноклональні сироватки Pastorex ® Staph-Plus та Pastorex ® Strep (виробник Bio-Rad, США).

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті обстеження вагінальних секретів жінок із загальним діагнозом вагініт, що включає в себе різні нозологічні групи з доведеною нами клінічно етіологічною роллю наведених нижче мікроорганізмів, ізольовано типові умовно-патогенні та коменсальні мікроорганізми і охарактеризовано індивідуальні і типові профілі виявлених вагінальних мікробіомів.

Таблиця 1

Результати мікробіологічної оцінки вагінального секрету пацієнток із діагностованими клінічно вагінітами різної етіології

№ з/п	Асоціація мікроорганізмів		Тип стратифікації
	Рутинний висів	Фемофлор	
1	*Staphylococcus aureus* – 3×10^4 Біфідо- та лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не виявлено	*Gardnerella* $10^{8,4}$(5-6%) *Eubacterium* $10^{3,2}$(<0,1%)	1 LAB – *Candida* - Coccus + URE – URE/ *Mycoplasma/ Atopobium vaginae* –
2	*E. coli Lac* – 2×10^{10} *Candida albicans* 4×10^4 *Bifidobacterium longum* 3×10^8 Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		2 LAB + Candida + Coccus - *E. coli lac* – + URE/*Mycoplasma / Atopobium vaginae* –
3	*E. coli* lac – 4×10^8 Лактобактерій та біфідобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		3 LAB – Candida - Coccus - *E. coli lac* – + URE/ *Mycoplasma / Atopobium vaginae* –

4	*Enterococcus faecalis* 2×10^4 *Candida albicans* $1{,}5\times10^5$ Лактобактерій та біфідобактерій не зафіксовано. Анаеробних бактерій не зафіксовано	*Ureaplasma (urealyticum parvum)* $10^{3,5}$(<0,1%) *Atopobium vaginae* $10^{2,1}$(5-6%)	4 LAB – Candida + Coccus + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* +
5	*Candida albicans* 2×10^2 Лактобактерій та біфідобактерій не зафіксовано. Анаеробних бактерій не зафіксовано		5 LAB - Candida + Coccus - URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
6	*Enterococcus faecalis* 1×10^2 *Candida albicans* 1×10^3 Лактобактерій та біфідобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		6 LAB – Candida + Coccus + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
7	*Candida albicans* 4×10^6 *Bifidobacterium bifidum* 3×10^{10} Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		7 LAB + Candida + Coccus - URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
8	*E. coli* lac + 2×10^6 *Bifidobacterium bifidum* 5×10^7 Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		8 LAB + Candida - Coccus – *E. coli lac* + + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
9	*Streptococcus agalactiae* 2×10^6 *Bifidobacterium bifidum* 1×10^5 Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		9 LAB + Candida - Coccus + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
10	*Enterococcus faecalis* 4×10^7 *Escherichia coli* 1×10^8 *Candida albicans* $1{,}5\times10^4$ *Streptococcus agalactiae* $2{,}5\times10^6$ *Bifidobacterium bifidum* 3×10^4 Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		10 LAB + Candida + Coccus + *E. coli* + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –
11	*Candida albicans* 2×10^7 *Bifidobacterium bifidum* 1×10^3 Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано	*Atopobium vaginae* $10^{2,1}$(5-6%) *Mycoplasma genitalium* $10^{2,2}$(<0,1%) *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* $10^{1,5}$(<0,1%)	11 LAB + Candida + Coccus – URE / *Mycoplasma* /*Atopobium vaginae* +
12	*Bifidobacterium bifidum* $2{,}5\times10^5$ *Enterococcus faecium* 1×10^3 *Klebsiella oxytoca* $1{,}5\times10^3$ Лактобактерій не зафіксовано Анаеробних бактерій не зафіксовано		12 LAB + Candida – Coccus + *Klebsiella oxytoca* + URE/ *Mycoplasma* / *Atopobium vaginae* –

Як видно із наведених у таблиці 1 даних, в основному трапляються такі профілі вагінальних мікробіомів.

У першій нозологічній групі спостерігалось переважання кокових форм за відсутності лакто- і біфідобактерій, мікроорганізмів роду кандіда, уреаплазм, і мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

Друга нозологічна група характеризувалась переважанням грамнегативних бактерій за присутності лакто-, біфідобактерій та кандид, за відсутності кокових форм та уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

У свою чергу, третя нозологічна група характеризувалась переважанням грамнегативних бактерій за відсутності лакто-, біфідобактерій та кандид, кокових форм та уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

Переважання мікроорганізмів роду кандіда, кокових форм за відсутності лакто-, біфідобактерій, а також за присутності уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae* спостерігалось у четвертій нозологічній групі.

П'ята нозологічна група включала мікроорганізми роду кандіда, при відсутності лакто-, біфідобактерій, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

Шоста нозологічна група характеризувалась переважання мікроорганізмів роду кандіда та кокових форм, за відсутності лакто-, біфідобактерій, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

У сьомій нозологічній групі домінували мікроорганізми роду кандіда, за наявності лакто- і біфідобактерій та за відсутності кокових форм, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

У восьмій нозологічній групі переважали грамнегативні бактерії за присутності лакто-, біфідобактерій, за відсутності кокових форм, мікроорганізмів роду кандіда, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

Дев'ята нозологічна група характеризувалась переважання кокових форм за присутності лакто-, біфідобактерій, за відсутності мікроорганізмів роду кандіда, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

У десятій нозологічній групі спостерігалось переважання кокових форм, грамнегативних бактерій та мікроорганізмів роду кандіда за присутності лакто-, біфідобактерій, за відсутності уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

У свою чергу, одинадцята нозологічна група характеризувалась переважанням мікроорганізмів роду кандіда за присутності лакто-, біфідобактерій, за відсутності кокових форм, та за наявності уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae.*

Домінування кокових форм та грамнегативних бактерій за присутності лакто-, біфідобактерій, за відсутності мікроорганізмів роду кандіда, уреаплазм, мікоплазм, а також індикаторів вагінітів – *Atopobium vaginae* характерно для дванадцятої нозологічної групи.

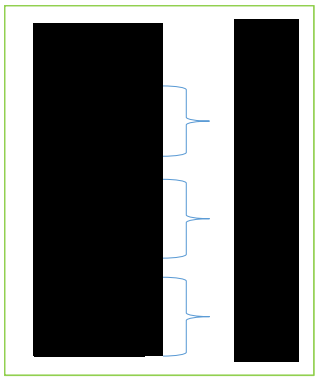
З огляду на те, що інфекційні захворювання сечостатевої системи характеризуються сильною індивідуальною варіабельністю і виникають внаслідок порушення співвідношення між коменсальними та патогенними мікроорганізмами, нами були розроблені нові інфекційно-запальні експериментальні моделі. У розроблених моделях враховувалось співвідношення як коменсальних, так і умовно-патогенних представників вагінального мікробіому. Зокрема, були сформовані такі групи мікроорганізмів: LAB, гриби роду *Candida*, грам-позитивні коки родів *Staphylococcus/ Streptococcus/Enterococcus*, грамнегативні палички родини Enterobacteriaceae/ *Pseudomonas*, *Mycoplasma*/*Ureaplasma*/ *Chlamydia*/*Trichomonas* (рис. 1).

Розроблені експериментальні моделі забезпечать стратифікований підхід до лікування пацієнтів із різними нозологічними інфекційно-запальними захворюваннями сечостатевої системи та з врахуванням індивідуальних особливостей їх коменсальної мікробіоти.

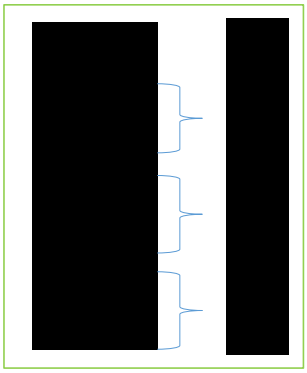
Дані моделі відтворено шляхом використання комбінацій власних коменсальних та актуальних умовно-патогенних мікроорганізмів, ізольованих нами від пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями сечостатевої системи.

Як видно із вищенаведених схем, були сформовані різні близькі до актуальних поєднання мікроорганізмів: LAB + / –, *Candida* + / –, грампозитивні коки родів *Staphylococcus/Streptococcus/ Enterococcus* + / –, грам-негативні палички *Enterobacteriaceae/Pseudomonas* + / –, *Mycoplas/-a/Ureaplasma/Chlamydia/ Trichomonas* + / –.

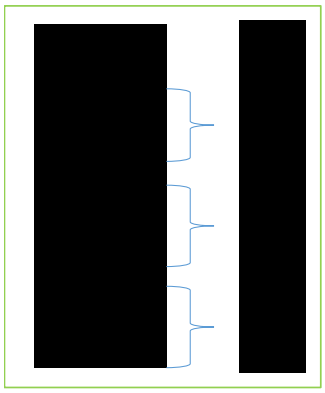
Модель 1



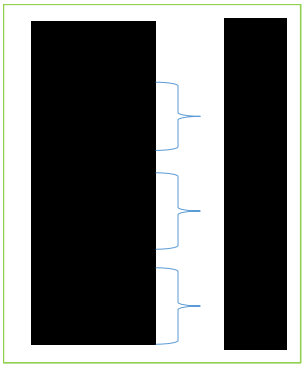
Модель 2



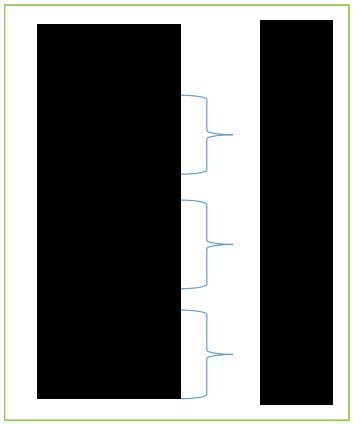
Модель 3



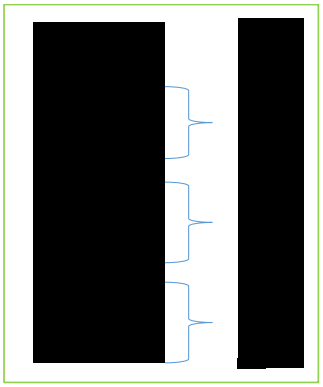
Модель 4



Модель 5



Модель 6



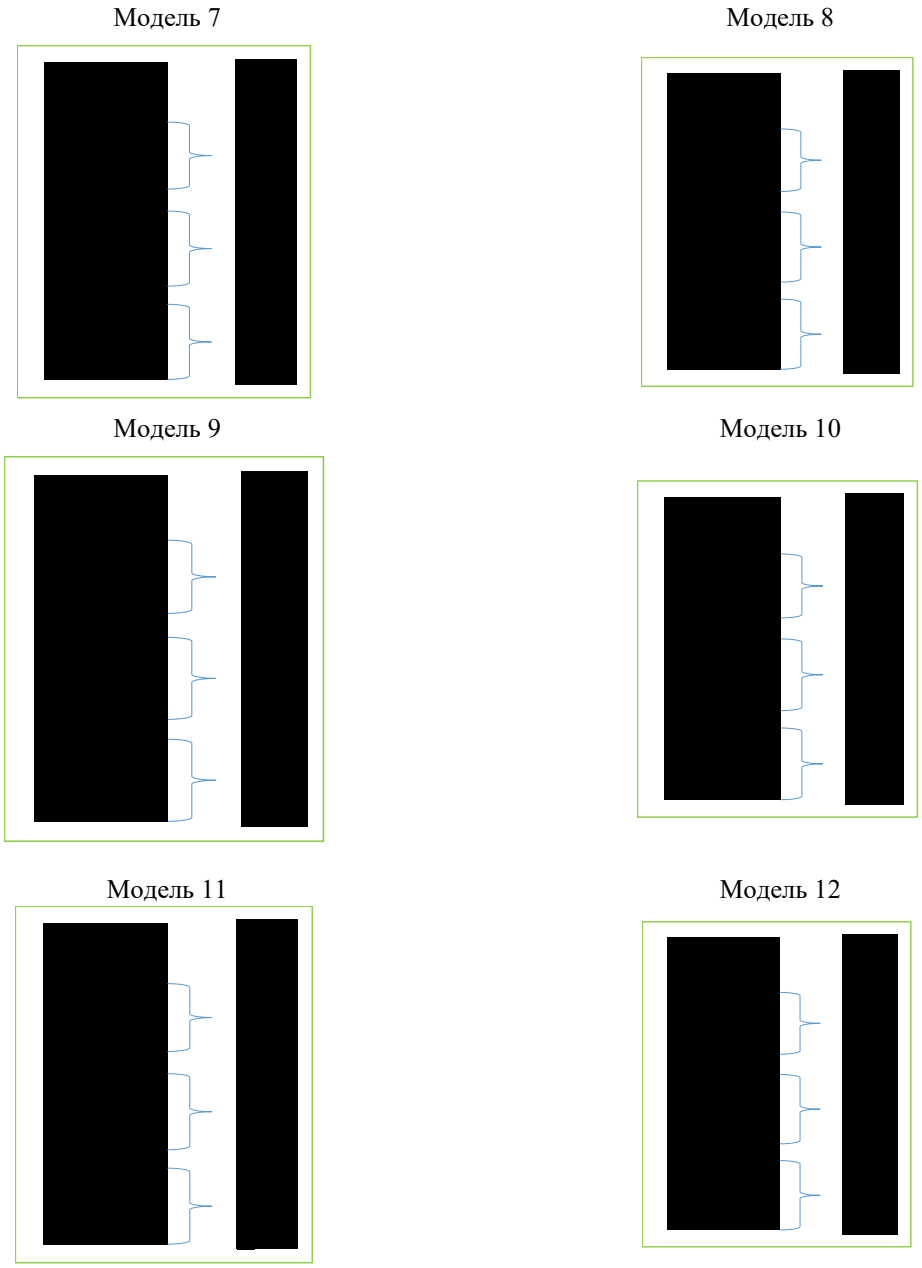


Рис. 1. Розроблені експериментальні моделі

Висновки. Із огляду на те, що інфекційні захворювання сечостатевої системи характеризуються сильною індивідуальною варіабельністю і виникають внаслідок порушення співвідношення між коменсальними та патогенними мікроорганізмами, нами були розроблені нові інфекційно-запальні експериментальні моделі. В розроблених моделях враховувалось співвідношення як коменсальних, так і умовно-патогенних представників вагінального мікробіому. Зокрема, були сформовані такі групи мікроорганізмів: LAB, гриби роду *Candida*, грам-позитивні коки родів *Staphylococcus/Streptococcus/Enterococcus*, грам-негативні палички родини Enterobacteriaceae/ *Pseudomonas*, *Mycoplasma*/*Ureaplasma*/*Chlamydia*/ *Trichomonas***.**

Розроблені експериментальні моделі забезпечать стратифікований підхід до лікування пацієнтів із різними нозологічними інфекційно-запальними захворюваннями сечостатевої системи та з врахуванням індивідуальних особливостей їх коменсальної мікробіоти.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Список використаної літератури

1. Ma B, Forney LJ, Jacques R. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. Annu Rev Microbiol. 2012;66:371-89.
2. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacteri- al vaginosis. Obstet Gynecol. 2007;109(1):114–20.
3. Verstraelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vagi- nosis. Verh K Acad Geneeskd Belg. 2008;70(3):147-74.
4. Witkin SS, Linhares IN, Giraldo P, Ledger WJ. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Infect Dis. 2007;44(4):554-57.
5. Dondersa GG, Vereeckenb A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2002;109:34-43.
6. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H. et al. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae. BMC Infectious Diseases. 2006;5:51.
7. Swidsinski A., Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005;106:1013-23.
8. Swidsinski A. An adherent Gardnerella vagina/is biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:1-6.
9. Turovskiy Y, Cheryian T, Algburi A et al. Susceptibility of Gardnerella vaginalis Biofilms to Natural Antimicrobials Subtilosin, ePoly-LLysine, and Lauramide Arginine Ethyl Este. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2012;17:284762.
10. MacPhee RA, Hummelen R, Bisanz JE et al. Probiotic strategy for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(18:2985-95.
11. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal micro- biota with probiotics as a means to counteract infections. Curr Opin Clin Nutr Met Care. 2009;12:583-87.
12. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. Microbes and Infection. 2015;17:173-83.
13. Voronyn KV, Nakhla BS, Chuiko VI. ta in. Bakteryalnыi vahynoz beremennыkh: эtyolohycheskaia dyahnostyka, prohnozyrovanye y pryntsypы aktyvnoi profylaktyky ynfektsyonnыkh y prenatalnыkh oslozhnenyi. Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk. 2012;15(2(1 (58))):40-43. [In Russian].
14. Kyra EF. Probyotyky v hynekolohycheskoi praktyke. ROAH 2008;3:6-11. [In Russian].
15. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. Gut. 2006;55:1553-60.
16. Jeppsson B. Bacterial translocation: impact of probiotics / B. Jeppsson, P. Mangell, D. Adawi, G. Molin // Scandinavian Journal of Nutrition. – 2004. – № 48. – Vol. 1. – P. 37–41.
17. Tsmur OV, Levchuk OB, Liashyna KV, Boiko NV. Rezultaty zastosuvannia vitchyznianoho synbiotyku Bifiten dlia terapii bakterialnykh vahinoziv u vahitnykh. Zdorov'ia zhinky. 2016;6(112):70-75. [In Ukrainian].
18. Femoflor. Ynstruktsyia po prymenenyiu nabora reahentov dlia yssledovanyia byotsenoza urohenytalnoho trakta u zhenshchyn metodom PTsR v rezhyme realnoho vremeny // Elektronnyi resurs: http://dnatechnology.ru/files/images/instructions_rus/fem oflor/119-8_s b_24-06-14.pdf. [In Russian].

Стаття надійшла до редакції: 27.02.2019 р.