

Пробіотики як необхідна складова комплексної терапії порушень мікробіоценозу нижнього рівня органів репродуктивної системи жінок фертильного віку.

Подольський Вл.В., Подольський В.В., Пономарьова І.Г., Руденко С.А., Шпортенко І.А., Бугро В.В., Сопко Я.О.

Запальні процеси, які супроводжуються порушенням мікробіоценозу, нижнього рівня органів репродуктивної системи є одною з основних причин звернень жінок фертильного віку до лікаря акушера-гінеколога (25,23). При запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня на тлі змін мікробіоценозу відбувається зниження кількості колоній лактобацил на слизовій оболонці піхви та шийки матки, що призводить до зміни рН середовища та створення сприятливих умов для розвитку резидентної умовно-патогенної мікрофлори (24,26,22). Такі зміни мікробіоценозу призводять до типових проявів запального процесу, а саме появи виділень біло-жовтого кольору з запахом, наявності тягнучих болі внизу живота, болі при статевому контакті, почервоніння слизової оболонки, порушень менструального циклу (25,23). Бактеріальний вагіноз як самостійне захворювання може в свою чергу бути причиною порушень репродуктивного здоров'я. Такі зміни мікробіоценозу часто супроводжують запальний процес, викликаний інфекціями що передаються статевим шляхом (27,15,4,13). Основним механізмом підтримки нормального мікробіоценозу нижнього рівня статевих органів є рівень рН, який створює сприятливі умови для

розмноження лактобацил та несприятливі умови для розмноження патогенної мікрофлори(5,16,1,3).

Не викликає сумніву, що запальні процеси нижнього рівня статевих органів у жінок фертильного віку потребують лікування, а зміни мікробіоценозу, які їх супроводжують, застосування антибактеріальних препаратів. Весь час з моменту настання незалежності нашої країни і по теперішній час антибактеріальні препарати є безрецептурними лікарськими засобами, більшість з яких доступна у таблетованій формі випуску і після призначення лікарем, не потребує знаходження пацієнтки в стаціонарі. Доступність антибактеріальних препаратів для пацієнтів окрім зручності має і зворотну сторону. Самостійне використання (без призначення лікарем) пацієнтками антибактеріальних препаратів може призводити до виникнення антибіотикорезистентності резидентної мікрофлори(27,7,23,2). Зі збільшенням доступності інформації про методи лікування запальних захворювань у мережі інтернет значно більшою стала кількість епізодів самолікування та зниження комплаєнтності прийому антибактеріальних препаратів. Висока ефективність цих ліків та швидке досягнення порогових концентрацій в тканинах репродуктивних органів має, окрім великої кількості позитивних ефектів один опосередкований негативний ефект, пов'язаний із доступністю антибактеріальних препаратів та їх безрецептурним продажем, а саме відсутність дотримання кратності прийому препарату і дострокове припинення курсу лікування амбулаторними пацієнтами, а також самолікування. Відсутність підтримання достатньої концентрації антибактеріальних препаратів у тканинах органів репродуктивної системи в часі

призводить до зміни домінуючого штаму мікроорганізмів у мікробіомі на умовно-патогенну, або на патогенну мікрофлору. При цьому умовно-патогенні бактерії, які за нормального рН мають низьку колонієутворюючу функцію і підтримують нормальний рН зі зміною умов існування набувають все більше властивостей патогенних мікроорганізмів, а саме – швидкий ріст, гемолітичні властивості, поглинання, або виділення азоту, порушення цілісності фосфоліпідних мембран клітин слизової оболонки, перебудова екстрацелюлярного матриксу під потреби свого метаболізму, формування біологічних плівок. Такі зміни умов середовища існування мікробіому також створюють умови для активації вірусів, тропних до клітин органів репродуктивної системи. Відомо, що вірус герпесу 2 типу є одною з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом(12,8,19). Цей вірус в неактивному стані знаходиться у цитоплазмі нейронів попереково-крижового відділу спинного мозку, також для цього вірусу є характерним транспорт через аксони нервових клітин до клітин органів репродуктивної системи, які є сприятливими для реплікації вірусу(20,11,17). Збільшення кількості копій вірусу герпесу 2 типу спричиняє загибель клітин, або порушення їх структури та функції, викликаючи запальний процес та створюючи умови для розвитку гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи(25,18). Домінуючі штами мікроорганізмів, які спричиняють порушення мікробіоценозу можуть вступати як в конкурентні взаємовідносини із вірусом герпесу 2 типу так і створювати більш сприятливі умови для розмноження один одного(9,21,10,14,6). Наш багаторічний досвід діагностики та лікування хронічних запальних захворювань органів малого тазу у жінок фертильного віку

показав, що вкрай необхідним є динамічне спостереження таких жінок із проведенням культуральних аналізів після лікування рекурентного бактеріального вагінозу та запальних захворювань, викликаних асоціаціями мікроорганізмів. Такі обстеження, як бактеріальний посів та поживні середовища за визначенням чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів мають бути рутинним методом обстеження для жінок, які хоча б один раз на рік звертаються до лікаря з приводу запальних захворювань статевих органів.

Мета дослідження: визначити особливості кількісного та якісного складу мікроорганізмів при запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня та з'ясувати при цьому особливості мікробіоценозу в залежності від наявності, або відсутності активності вірусу герпесу 2 типу.

Матеріали і методи дослідження. Комплексно обстежено 60 жінок фертильного віку, які були розподілені на 3 групи. Першу групу склали 20 жінок з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при наявності активності вірусу герпесу 2 типу. Другу групу склали 20 жінок з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при відсутності активності вірусу герпесу 2 типу. Третю групу склали 20 здорових жінок - контрольна група.

Вивчення мікробіоценозу статевих органів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори. Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар (ЖСА), "шоколадний" агар, середовища Єндо, Плоскірева, Сабуро, тіогликолеве середовище, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів

визначали відповідно до „Визначника бактерій Берджі”. Ідентифікацію лактобактерій проводили за морфо-тинкторіальними та культуральними властивостями. Кількість мікробних клітин розраховувалось після підрахування колоній та перерахування даних в десятинні логарифми.

Визначення кількості лактобацил проводили через 48 годин інкубації при температурі $37\pm 1^{\circ}\text{C}$. Колонії лактобацил, що виростили на щільному середовищі MRS, мали форму «коми», або «сталактитів». В мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних або тінкторіально забарвлених паличок. Іноді спостерігався виражений поліморфізм: лактобацили мали форму довгих ниток із зернистістю, коротких паличок, що розташовувались поодинокі або ланцюгом.

Для молочнокислого стрептококу характерний зернистий ріст, а в мазках він має вигляд поодиноких грампозитивних коків.

Для визначення стафілококів використовували ЖСА, на якому стафілококи виростили у вигляді жовтих, або білих опуклих колоній. Для ідентифікації враховували пігментацію колоній та наявність лецитиназної активності. Колонії мікроскопіювали, пересівали на м'ясопептонний агар та ідентифікували за загальноприйнятими тестами з використанням класичних середовищ.

Для вивчення кількісного рівня висіву грибів р. *Candida* матеріал зі слизової оболонки статевих шляхів забирали стерильним ватним тампоном та переносили його в стерильний флакон з 5 мл фізіологічного розчину. Вміст флакону старанно струшували на протязі 5 хвилин. Після цього 0,5 мл матеріалу за допомогою стерильного шпателя рівномірно розтирали на поверхні щільного середовища Сабуро в чашці Петрі.

Чашки Петрі з посівами на середовищі Сабуро витримували в термостаті при температурі 37°C на протязі 48 годин. Потім підраховували кількість колоній грибів та результат примножували в 50 разів, що відповідало кількості життєздатних клітин грибів р. *Candida* в матеріалі з 1 тампона в 1 мл середовища. Активність вірусу Герпеса 2 типу діагностували люмінісцентним методом.

Результати бактеріологічних досліджень підлягали статистичній обробці за методом Стьюдента.

Коефіцієнт кореляції для малих вибірок обчислювали за формулою:

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

Далі обчислювали рівняння регресії за формулою:

$$y - \bar{y} = b_{y/x} (x - \bar{x})$$

Коефіцієнт регресії визначали наступним чином:

$$b_{y/x} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

В комплексній терапії порушень мікробіоценозу при запальних захворювання статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку використовувався вагінальний пробіотик ПЛАНТЕЗА™. Цей вагінальний пробіотик містить *lactobacillus plantarum* (100) і містить не менш ніж 100 мільйонів корисних мікроорганізмів. Запатентований штам бактерій з унікальними властивостями для відновлення вагінальної флори та високим ступенем подібності до вагінальної слизової оболонки є безумовно необхідним при корекції порушень мікробіоценозу. Лактобактерії, що входять до складу виробляють молочну кислоту, стабілізують фізіологічний рН піхви та допомагають організму боротися з вагінальними інфекціями природнім шляхом. Колонії лактобактерій скопичуючись на стінках піхви утворюють захисну плівку, яка пригнічує ріст інших не бажаних мікроорганізмів. В комплексній терапії препарат у вигляді вагінальних таблеток призначався по 1 таблетці через день протягом 7 днів. Препарат призначається після закінчення прийому антибіотиків та протигрибкових препаратів, якщо такі були в призначеннях комплексної терапії. В піхву препарат вводиться за допомогою спеціального аплікатора, який є в упаковці.

Результати досліджень. Проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2 типу до лікування (перша група) показали підвищення титрів умовно-патогенної мікрофлори (табл. 1). У порівнянні з показниками у здорових жінок (третя група) кількість колонієутворюючих організмів умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно відрізнялась від показників у здорових жінок по всіх видах Стафілококів. Стафілокок епідермальний у цих жінок виявлявся у кількості $4,9 \pm 0,15$ lg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило $3,2 \pm 0,03$ lg КУО/мл, Стафілокок епідермальний з гемолізом виявлявся у кількості $6,1 \pm 0,23$ lg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило $2,8 \pm 0,02$ lg КУО/мл. Показник висіву Кишкової палички також достовірно відрізнявся від показника, виявленого у здорових жінок і становив $6,2 \pm 0,73$ lg КУО/мл проти показника $3,5 \pm 0,03$ lg КУО/мл у здорових жінок. Також достовірно підвищеними була кількість колонієутворюючих організмів Клебсієли тв Ентеробактеру. Показник висіву Клебсієли становив $4,6 \pm 0,03$ lg КУО/мл проти показника висіву цього мікроорганізму у здорових жінок $2,2 \pm 0,01$ lg КУО/мл. Показник висіву Ентеробактеру становив $4,2 \pm 0,02$ lg КУО/мл, і був достовірно підвищеним у порівнянні із показником висіву цього мікроорганізму у здорових жінок, а саме $2,1 \pm 0,02$ lg КУО/мл. У обстежених жінок також були збільшені титри грибів роду Кандіда, значення цього показника становило $5,8 \pm 0,15$ lg КУО/мл у порівнянні з показником, визначеним у здорових жінок $2,0 \pm 0,04$ lg КУО/мл достовірно відрізнялась. Кількість Лактобацил у обстежених жінок була достовірно меншою, ніж у здорових жінок, цей показник становив $1,5 \pm 0,03$ lg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило $6,5 \pm 0,03$ lg КУО/мл. Також був проведений аналіз якісного складу мікрофлори у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2 типу та у жінок з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при відсутності активності вірусу герпесу 2 типу (табл. 1).

Таблиця 1 - Показники мікробіоценозу у обстежених жінок фертильного віку з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня до лікування, (lg КУО/мл)

Види мікроорганізмів	Кількісний рівень висіву мікрофлори		
	групи жінок		
	Перша група	Друга група	Третя група
Стафілокок епідермальний	4,9±0,15*	4,8±0,1*	3,2±0,03
Стафілокок епідермальний з гемолізом	6,1±0,23* [▲]	5,4±2,15	2,8±0,02
Стафілокок золотистий	5,7±0,46* [▲]	4,7±2,36	2,1±0,01
Стрептокок гемолітичний	5,1±3,32	4,5±2,28	
Стрептокок зеленящий	3,8±0,18	4,3±0,25*	3,4±0,04
Ентерокок	5,7±2,42	4,6±1,23	3,8±0,03
Коринебактерії	4,5±1,33	4,5±0,16*	3,7±0,02
Кишкова паличка	6,2±0,73*	5,1±0,21*	3,5±0,03
Кишкова паличка з гемолізом	6,7±0,49 [▲]	5,3±3,36	
Клебсієла	4,6±0,03*	4,2±1,28	2,2±0,01
Ентеробактер	4,2±0,02*	4,6±0,19*	2,1±0,02
Гриби р. Кандіда	5,8±0,15* [▲]	5,6±0,22*	2,0±0,04
Лактобацили	1,5±0,03* [▲]	2,3±0,15*	6,5±0,03

Примітка: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні з показниками одержаними у здорових жінок ($p < 0,05$)

[▲] - різниця статистично вірогідна в порівнянні з показниками одержаними у жінок з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при відсутності активності вірусу герпесу 2 типу ($p < 0,05$).

Виявлено, що достовірно збільшеними були титри Стафілококу епідермального з гемолізом, Стафілококу золотистого, Кишкової палички з гемолізом, Грибів р. Кандіда та достовірно меншою була кількість Лактобацил у жінок першої групи. Дані такого аналізу дозволяють стверджувати про особливості впливу вірусу герпесу 2 типу на мікробіом нижнього рівня статевих органів. Присутність більш агресивної інфекції, що передається статевим шляхом у мікробіомі створює умови для переважання патогенної мікрофлори, яка відрізняється швидкістю контамінації слизової оболонки статевих органів нижнього рівня, що характерно для грибів роду Кандіда, пригніченням колонієутворювальної функції умовно-патогенної мікрофлори, Лактобацил та домінування у мікробіомі, що характерно для Кишкової палички та Стафілококу Золотистого, та створення ерозивних пошкоджень слизової оболонки статевих шляхів нижнього рівня, що створює умови для капілярної кровотечі та збільшення титру Стафілококу епідермального з гемолізом. Також наявність більш агресивних мікроорганізмів в мікробіомі статевих органів в більшій степені пригнічує колонієутворювальну функцію Лактобацил. При порівнянні характеру мікробіому у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2 типу та у жінок без виявленої активності вірусу герпесу 2 типу виявлений високий коефіцієнт кореляції $r=0,812$ між наявністю активного вірусу герпесу 2 типу та переваженням Кишкової палички в мікробіомі.

У жінок фертильного віку з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при відсутності активності вірусу герпесу 2 типу (друга група) основними причинами порушення мікробіому нижнього рівня статевих органів було збільшення колоній таких мікроорганізмів як Стафілокок епідермальний, Стрептокок зеленящий, Коринебактерії, Ентеробактер та Гриби р. Кандіда. Кількість колонієутворюючих організмів Стафілококу епідермального у жінок з бактеріальним вагінозом становила $4,8 \pm 0,1$ lg КУО/мл, що достовірно відрізнялось від такого показника у здорових жінок, який становив $3,2 \pm 0,03$ lg КУО/мл. Показник висіву Стрептококу зеленящого у обстежених жінок другої групи становив $4,3 \pm 0,25$ lg КУО/мл, і був достовірно

вищим ніж показник у здорових жінок, який становив $3,4 \pm 0,04$ lg КУО/мл. Кількість колоній Коринебактерій та Ентеробактеру у обстежених жінок цієї групи становила $4,5 \pm 0,16$ lg КУО/мл та $4,6 \pm 0,19$ lg КУО/мл, що було достовірно вищим ніж відповідні показники у здорових жінок, а саме кількість колоній Коринебактерій становила $3,7 \pm 0,02$ lg КУО/мл, а Ентеробактеру $2,1 \pm 0,02$ lg КУО/мл.

Таблиця 2 - Показники мікробіоценозу у обстежених жінок фертильного віку з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня після лікування,

lg КУО/мл

Види мікроорганізмів	Кількісний рівень висіву мікрофлори		
	групи жінок		
	Перша група	Друга група	Третя група
Стафілокок епідермальний	$2,5 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,16$	$3,2 \pm 0,03$
Стафілокок епідермальний з гемолізом	$3,4 \pm 0,17$	$2,5 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,02$
Стафілокок золотистий	$2,5 \pm 0,16$	$3,7 \pm 0,23$	$2,1 \pm 0,01$
Стрептокок гемолітичний	$2,7 \pm 0,13$	$3,9 \pm 0,12$	
Стрептокок зеленящий	$2,8 \pm 0,21$	$2,7 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,04$
Ентерокок	$2,5 \pm 0,11$	$3,6 \pm 0,19$	$3,8 \pm 0,03$
Коринебактерії	$2,2 \pm 0,18$	$3,3 \pm 0,11$	$3,7 \pm 0,02$
Кишкова паличка	$3,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,25$	$3,5 \pm 0,03$
Кишкова паличка з гемолізом	$3,1 \pm 0,14$	$3,0 \pm 0,09$	
Клебсієла	$2,5 \pm 0,15$	$3,8 \pm 0,13$	$2,2 \pm 0,01$
Ентеробактер	$2,1 \pm 0,23$	$2,4 \pm 0,07$	$2,1 \pm 0,02$
Гриби р. Кандіда	$3,5 \pm 0,21$	$3,6 \pm 0,24$	$2,0 \pm 0,04$
Лактобацили	$5,9 \pm 0,56$	$6,2 \pm 0,36$	$6,5 \pm 0,03$

Примітка: * - різниця статистично вірогідна в порівнянні з показниками одержаними у здорових жінок ($p < 0,05$)

Стан мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування не відрізнявся від показників виявлених у здорових жінок(табл.2.). Збільшення лактобацил після лікування у жінок першої та другої групи та відповідність мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування такому у здорових жінок свідчить про високу ефективність використання препарату ПЛАНТЕЗА™.

Висновки.

1. Проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2 типу до лікування показали підвищення титрів умовно-патогенної мікрофлори.
2. У жінок з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня при виявленні в спектрі мікробіоценозу активного вірусу герпесу 2 типу виявляється достовірно менша кількість Лактобацил.
3. У жінок фертильного віку з запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня з змінами мікробіоценозу при відсутності активності вірусу герпесу 2 типу основними причинами порушення мікробіому нижнього рівня статевих органів було збільшення колоній таких мікроорганізмів як Стафілокок епідермальний, Стрептокок зеленящий, Коринебактерії, Ентеробактер та Гриби р. Кандіда, що супроводжувались зменшенням кількості Лактобацил.
4. Збільшення лактобацил після лікування у жінок першої та другої групи та відповідність мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування такому у здорових жінок свідчить про високу ефективність використання препарату ПЛАНТЕЗА™.

Резюме:

В статті описані результати дослідження мікробіому статевих органів нижнього рівня. Отримані дані показують різний видовий склад мікроорганізмів у жінок фертильного віку з активним вірусом герпесу 2 типу та у жінок з бактеріальним вагінозом без виявленого активного вірусу герпесу 2 типу. В результаті проведеного дослідження також визначений видовий склад мікрофлори, що має сапрофітні властивості по відношенню до вірусу герпесу 2 типу. Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про необхідність ретельного спостереження за жінками фертильного віку з активним вірусом герпесу 2 типу та необхідність підтримання достатньої кількості лактобацил на нижньому рівні органів репродуктивної системи. Для корекції виявлених змін мікробіоценозу з успіхом може використовуватись пробіотик ПЛАНТЕЗА™.

Ключові слова: мікробіоценоз, нижній рівень статевих органів, жінки фертильного віку, вірус герпесу 2 типу, лактобацили, лікування, пробіотики.

Резюме:

В статье описаны результаты исследования микробиома половых органов нижнего уровня. Полученные данные показывают разный видовой состав микроорганизмов у женщин фертильного возраста с активным вирусом герпеса 2 типа и у женщин с бактериальным вагинозом без выявленного активного вируса герпеса 2 типа. В результате проведенного исследования также определен видовой состав микрофлоры, имеющей сапрофитные свойства по отношению к вирусу герпеса 2 типа. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о необходимости тщательного наблюдения за женщинами фертильного возраста с активным вирусом герпеса 2 типа и необходимости поддержания достаточного количества лактобацилл на нижнем уровне органов репродуктивной системы. Для

корекции выявленных изменений микробиоценоза с успехом может использоваться пробиотик ПЛАНТЕЗА™.

Ключевые слова: микробиоценоз, нижний уровень половых органов, женщины фертильного возраста, вирус герпеса 2 типа, лактобациллы, лечение, пробиотики.

Resume:

The article describes the results of the study of the lower genital microbiome. The obtained data show different species composition of microorganisms in women of fertile age with active herpes virus type 2 and in women with bacterial vaginosis without detected active herpes virus type 2. As a result of the study, the species composition of the microflora having saprophytic properties in relation to the herpes virus type 2 was also determined. The studies allow us to conclude that it is necessary to closely monitor women of fertile age with active herpes virus type 2 and the need to maintain enough lactobacilli at the lower level of the reproductive system. For treatment of revealed changes of microbiocenosis effectively can be used probiotic Planeza.

Key words: microbicenosis, lower level of genital organs, fertile aged women, herpes virus of the 2 type, lactobacilli, treatment, probiotics.

Список використаних джерел:

1. Abdelmaksoud AA, Girerd PH, Garcia EM, et al. Association between statin use, the vaginal microbiome, and Gardnerella vaginalis vaginolysin-mediated cytotoxicity. PLoS One 2017; 12:e0183765.
2. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity 2015; 42:965–76.
3. Brooks JP, Buck GA, Chen G, et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. Microb Ecol Health Dis 2017; 28:1303265.

4. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 2008; 35:78–83.
5. Dezzutti CS, Hendrix CW, Marrazzo JM, et al. Performance of swabs, lavage, and diluents to quantify biomarkers of female genital tract soluble mucosal mediators. *PLoS One* 2011; 6:e23136.
6. Esber A, Vicetti Miguel RD, Chernes TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 212:8–17.
7. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353:1899–911
8. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007; 196:1692–7
9. Kalyoussef S, Nieves E, Dinerman E, et al. Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against *E. coli* of female genital tract secretions. *PLoS One* 2012; 7:e49506.
10. Keller MJ, Huber A, Espinoza L, Serrano MG, Parikh HI, Buck GA, Gold JA, Wu Y, Wang T, Herold BC. Impact of Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency Virus Dual Infection on Female Genital Tract Mucosal Immunity and the Vaginal Microbiome. *J Infect Dis*. 2019 Jul 31;220(5):852-861. doi: 10.1093/infdis/jiz203. PMID: 31111902; PMCID: PMC6667798.

11. Keller MJ, Madan RP, Shust G, et al. Changes in the soluble mucosal immune environment during genital herpes outbreaks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:194–202.
12. Koelle DM, Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl T3):1–8.
13. Lennard K, Dabee S, Barnabas SL, et al. Microbial composition predicts genital tract inflammation and persistent bacterial vaginosis in South African adolescent females. *Infect Immun* 2018; 86(1): e00410-17.
14. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2014; 209:1023–7.
15. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29:297–301.
16. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(Suppl 1):4680–7.
17. Schiffer JT, Swan D, Al Sallaq R, et al. Rapid localized spread and immunologic containment define Herpes simplex virus-2 reactivation in the human genital tract. *Elife* 2013; 2:e00288.
18. Shannon B, Gajer P, Yi TJ, et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology. *J Infect Dis* 2017; 215:1366–75.
19. Shust GF, Cho S, Kim M, et al. Female genital tract secretions inhibit herpes simplex virus infection: correlation with soluble mucosal immune mediators and impact of hormonal contraception. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:110–9.
20. Tronstein E, Johnston C, Huang ML, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011; 305:1441–9.

21. Ursell LK, Gunawardana M, Chang S, et al. Comparison of the vaginal microbial communities in women with recurrent genital HSV receiving acyclovir intravaginal rings. *Antiviral Res* 2014; 102:87–94.
22. Valore EV, Park CH, Igreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:561–8.
23. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J* 2007; 1:121–33.
24. Подольський Вл.В., Подольський В.В., Лісяна Т.О., Пономарьова І.Г. Мікробіоценоз уrogenітальних органів у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інноваційні технології інфекційного контролю: дезінфекція, стерилізація, моніторинг нозокоміальних інфекцій, раціональна використання антимікробних препаратів, антимікробна резистентність», 20.04.2015, м. Київ – К: Аграр Медіа Груп – 2015. – 148 с. – С. 92-101
25. Запорожан В.М., Подольський Вл.В. Репродуктивне здоров'я жінок при хронічних запальних захворюваннях статевих органів // - К. – 2014. – 197 с.
26. Подольський Вл.В., Лісяна Т.О., Пономарьова І.Г. Стан мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу // *Здоровье женщины №2 (98)* – 2015-с.142-150
27. Подольський Вл.В., Подольський В.В. Особливості змін вагінальної мікробіоти у жінок фертильного віку, як можливий механізм виникнення хронічних запальних захворювань статевих органів та сучасні можливості корекції // *Здоровье женщины. - № 2(148).* – 2020 – С. 50-52