



УДК 579.8

## Корекція дисбактеріозу піхви з використанням пробіотиків

С.І. Вальчук, Т.М. Шевченко, В.А. Шевченко, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпропетровськ, Україна*

Порушення мікробіоценозу відкритих порожнин організму людини, знані як дисбактеріоз, виражаються у формуванні домінування у складі мікрофлори умовно-патогенних бактерій, які витісняють представників нормальної мікрофлори, що спричиняє виникнення розладів і погіршення стану здоров'я. Дисбактеріози піхви серед важких наслідків можуть включати підвищення ризику інфікування патогенними мікроорганізмами, через відсутність ефекту колонізаційної резистентності, у ряді випадків можуть бути спровоковані навіть втрати вагітності та безпліддя. У випадку розвитку дисбактеріозів виникає необхідність їх корекції, для чого застосовують антибіотики та пробіотичні препарати. Іноді застосування антибіотиків обмежене, тому потрібна така схема корекції, з використанням якої можна було б із високою ефективністю відновлювати склад мікрофлори. Мета цієї статті – оцінити ефективність схеми послідовного застосування двох пробіотичних препаратів на основі спорових бацил і лактобактерій. Запропоновано метод корекції мікробної екосистеми піхви мишей в умовах експериментального дисбактеріозу із застосуванням двохетапного введення пробіотичних препаратів. Схему апробовано на моделі експериментального дисбактеріозу піхви мишей. Найефективніша корекція дисбактеріозу відбувається за умов послідовного застосування біоспорину та вагілаку: повне відновлення мікрофлори піхви реєстрували на 20-ту добу з початку введення пробіотиків, що на 5 діб швидше порівняно зі стандартними схемами, які включають антибіотик і пробіотик. Відновлення складу мікрофлори піхви мишей виражалось у зростанні кількості лактобацил, зниженні кількості умовно-патогенних бактерій, а також у зростанні відношення «аероби : анаероби» до показників контрольної групи.

*Ключові слова:* бацили; лактобацили; мікробіоценоз

## Correction of vaginal dysbiosis with the use of probiotics

S.I. Valchuk, T.N. Shevchenko, V.A. Shevchenko, O.S. Voronkova, A.I. Vinnikov

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, Dnipropetrovsk, Ukraine*

Disbacteriosis of open cavities of the human body is connected with the formation of opportunistic bacteria dominance in the composition of the microflora, displacing the representatives of normal microflora which leads to disorders and aggravation of health. Among serious consequences of vaginal dysbiosis are increased risk of infection with pathogens through lack of effect of colonization resistance; in some cases it may result in pregnancy loss and infertility. The most common vaginal dysbiosis forms are due to predominance of staphylococci and enterobacteria, that actively colonize the lower genital tract. Therefore, disbacteriosis needs a correction for which antibiotics and probiotic preparations are used. Sometimes antibiotics are not effective, so the correction scheme is required which would be highly efficient in restoring the microflora composition. The aim of research was to investigate the efficacy of scheme of sequential use of two probiotic preparations, based on spore bacilli and lactobacilli. The method of correcting the microbial vaginal ecosystem of mice with experimental dysbiosis with the use of two-stage administration of probiotic preparations (biosporin and vagilak) was proposed. One of these preparation contains spore bacilli with high antagonistic potential, and the second one contains lactobacilli which are typical representatives of this habitat. The scheme was tested in the experimental model of vaginal dysbiosis of mice, created by intravaginal administration of cell suspension of *Staphylococcus aureus* culture. Cell suspension of probiotic microorganism cultures was administered intravaginally to animals, each preparation for 5 days in succession. It was found that the most effective correction of dysbiosis occurred by sequential use of Biosporin and Vagilak preparations: full renovation of vaginal microflora was recorded for 20 days from the start of probiotics use, that as, 5 day faster than when following the standard schemes, including antibiotic and probiotic. It was shown that renewal of vaginal microflora of mice was expressed in increasing number of lactobacilli 2.88 times returning to the level of control for the 20th day, reducing the number of staphylococci and enterobacteria 2.81 and 5.13 times, respectively, on the 10th day of the experiment, as well as increasing the ratio of

aerobes/anaerobes – 1/58 to that of the control group – 1/60. The results demonstrated the benefits of high efficiency of the proposed scheme, which allowed to recommend this method in further research to develop a framework for practical use.

**Keywords:** probiotic bacilli; lactobacilli; microbiocenosis

## Введение

Серед основних проблем охорони здоров'я важливе місце посідає репродуктивне здоров'я – один з основних чинників сталого розвитку суспільства. Репродуктивна система (РС) жінки відрізняється особливою чутливістю до дії несприятливих чинників як екзогенного, так і ендогенного походження (Voronin et al., 2011; Andosova et al., 2013). Одним із найвідоміших процесів, що зачіпають екологічну рівновагу піхви, є дисбактеріоз (Bodnaryuk et al., 2011). Цей стан виражається як зміни складу мікрофлори певного біотопу. Обов'язкова умова для виникнення дисбактеріозу – наявність конкурентного росту одного або декількох умовно-патогенних мікроорганізмів (Rudakova et al., 2008; Hamoshina et al., 2009). У разі порушення колонізаційної резистентності (тобто стійкості до колонізації слизової оболонки умовно-патогенними або патогенними бактеріями) зменшується концентрація бактерій, що в нормі переважають (для даного біотопу це лактобацили) (Andosova et al., 2013; Bengmark, 2013), і зростає різноманіття та концентрація потенційно небезпечних мікроорганізмів, у деяких випадках навіть відбувається їх транслокація у внутрішні органи, зокрема у порожнину піхви та шлунково-кишковий тракт (Hamoshina et al., 2009; Nahorna and Starushchenko, 2009). У свою чергу, зміна складу мікробіоценозу РС жінки може спричинити порушення фізіологічного перебігу вагітності, її зрив, а також негативно вплинути на організм дитини під час проходження через родові шляхи матері (Dovhoshapko et al., 2009; Veropotvelyan et al., 2009; Voronin et al., 2011; MacIntyre et al., 2015).

Останніми роками для корекції дисбіотичних розладів все частіше використовують бактеріотерапевтичні препарати – пробіотики (Gorchuk, 2009). Пробіотики – препарати, що містять живі клітини мікроорганізмів або продукти їх метаболізму, які сприятливо впливають на організм людини шляхом оздоровлення її мікрофлори (Yankovskiy and Dyiment, 2008). Пробіотики переважно формуються на основі біфідобактерій, лактобацил і колибактерій. Сьогодні спектр потреб значно більший і тому виникли нові препарати на основі спорових аеробних бацил, дріжджів, ентерококів, аерококів тощо.

Враховуючи відомості про мікрофлору людини, можна передбачити, що найбільший антидисбіотичний ефект будуть справляти препарати, спрямовані на відновлення бактерій родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* (Mastromarino et al., 2014; Castro et al., 2015).

Пробіотикотерапія – не лише ефективний, а і доволі безпечний засіб корекції та профілактики дисбіотичних порушень, а тому дослідження цього напрямку перспективні (Yankovskiy and Dyiment, 2008; Gorchuk, 2009; Voronin et al., 2011). Існують дані щодо вдалого застосування пробіотичних препаратів для корекції порушень мікробіоценозу піхви (Kravchenko et al., 2002).

Пробіотики на основі споротвірних бацил використовують переважно для корекції дисбіотичних явищ у кишечнику, але відомо, що вони володіють багатьма

властивостями, які можуть значно поширити спектр їх застосування. Пробіотики на основі споротвірних бацил мають високі ферментативну та антагоністичну активності проти патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, вони, до того ж, здатні коригувати імунну відповідь (Kravchenko et al., 2002; Sorokulova et al., 2008). Про можливість використання бацил для корекції дисбактеріозів також свідчить те, що представників аеробних споротвірних бактерій виявляли у мікробіоценозі здорових породіль і новонароджених у кількостях  $10^4$ – $10^6$  КУО/г проби (Redelinghuys et al., 2015). У той же час наголошується, що ці бактерії є транзиторними представниками мікрофлори. Вони не здатні до адгезії до клітин епітелію порожнини організму і з часом самовільно елімінуються з макроорганізму (Castro et al., 2015).

Найбільш застосовувані пробіотичні бацили – штами *Bacillus subtilis* та *B. licheniformis*, які були відібрані для включення в препарат «Біоспорин». Дані, отримані в різних клінічних закладах щодо застосування «Біоспорину», свідчать, що на всіх вивчених контингентах хворих відзначено його нешкідливість, добру переносимість та високу клінічну ефективність. Показано значне зниження кількості або повну елімінацію умовно-патогенних ентеробактерій та стафілококів, а також грибів роду *Candida* з відновленням показників нормобіоценозу. Бактерії, що входять до складу «Біоспорину», володіють спорідненістю з лактобактеріями. Це дає підставу для ефективного застосування цього препарату при інфекційних гінекологічних захворюваннях (кандидоз, бактеріальний вагіноз). Зокрема, висока клінічна ефективність «Біоспорину» продемонстрована у гінекологічній практиці, особливо для лікування вульвовагінального кандидозу, бактеріального вагінозу та вагініту (Sorokulova et al., 2008).

Існує ціла низка схем корекції дисбактеріозу, які можуть включати певні пробіотики. У той же час єдиної загальноприйнятої схеми не існує, бо вибір пробіотиків повинен здійснюватися з урахуванням ефективності їх дії в кожному окремому випадку (Mastromarino et al., 2014; Castro et al., 2015; MacIntyre et al., 2015). Отже, очевидно те, що існує необхідність подальшого вивчення та розроблення напрямів корекції дисбактеріозів із використанням пробіотичних препаратів для нормалізації або профілактики екологічної рівноваги представників мікрофлори піхви.

Тому мета нашої статті – оцінити ефективність схеми послідовного застосування двох пробіотичних препаратів на основі спорових бацил і лактобактерій.

## Матеріал і методи досліджень

Моделювання дисбактеріозу піхви здійснювали на білих лабораторних мишах, шляхом інтравагінального введення суспензії клітин добової культури *Staphylococcus aureus*, що містила  $1 \times 10^9$  КУО/мл в об'ємі 50 мкл. Штам *S. aureus*, використаний для досліджень, входить до колекції культур кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпропетровського національного універ-

ситету ім. Олеся Гончара. Його було виділено з відокремлюваного піхви жінок із дисбактеріозом.

Для проведення експериментів тварин поділено на три групи:

- група 1 (контроль) – здорові тварини,  $n = 10$ ;
- група 2 (контроль дисбактеріозу) – тварини з дисбіозом, для яких не застосовували корекційні заходи,  $n = 12$ ;
- група 3 – тварини з дисбактеріозом, яким послідовно вводили бактерії, отримані з препаратів «Біоспорин» і «Вагілак»,  $n = 10$ .

Тваринам із дисбактеріозом протягом 5 діб одноразово вводили 50 мкл суспензії клітин із препарату «Біоспорин», що містила  $1 \times 10^9$  клітин/мл. Через 5 діб після завершення введення препарату тваринам починали вводити (одноразово, протягом 5 діб) суспензію клітин із пробіотика «Вагілак», що в об'ємі 50 мкл містила  $1 \times 10^9$  клітин/мл.

Дослідження змін складу мікробіоценозу піхви за впливу пробіотиків відстежували за змінами якісного та кількісного вмісту бактерій. Ідентифікацію бактерій проводили відповідно до переліку ознак, наведених у Визначнику бактерій Берджі (Krieg, 1984) та за методиками, наведеними у Наказі № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» від 22.04.1985 р. (Об унификации..., 1985). Взяття матеріалу в експериментальних тварин проводили шляхом відбору виділень піхви уніфікованим стерильним ватним тампоном, проводили змив із нього в 1 мл стерильного розчину натрію хлориду (масова частка солі – 0,5%). З отриманого змиву здійснювали висів аліквот (по 50 мкл) на середовища Ендо, лактобакагар, стафілококовий агар, стрептококовий агар, м'ясопептонний агар. Для визначення бактерій роду *Gardnerella* висівали зразок на м'ясопептонний бульйон (МПБ) із додаванням лізованої крові (3%), глюкози (1%) та триптофану (0,2%); на м'ясопептонному агарі (МПА) із

сироваткою для визначення *Corynebacterium*. Для подальшої ідентифікації та вивчення деяких властивостей виділених бактерій проводили пересіви на середовища Чистовича, МПА із додаванням крові (3%), на МПА із желатиною (15%), МПБ із додаванням триптофану та нітратів, на середовища Гісса з індикаторами та цукрами (глюкоза, лактоза, маніт), на лужне середовище, МПА із жовчю (40%) (Eschenbach, 2007; Ная, 2009). Бактерії культивували в ексікаторі зі свічкою (за підвищеного парціального тиску  $\text{CO}_2$ ).

Для визначення анаеробів проводили висів аліквот (по 50 мкл) із розведень змиву  $10^{-2}$ – $10^{-4}$  (Dyachenko et al., 2000) на тіогліколеве середовище, лактобакагар, на середовища Кітт – Тарощі та Блаурока та на 5% кров'яний агар із додаванням нітрату (1%) та фумарату (1%). Культивування анаеробів проводили в анаеростаті, заповненому інертним газом.

Результати досліджень кількісного складу мікрофлори піхви наведено у вигляді середнього з похибкою ( $M \pm m$ ).

## Результати та їх обговорення

Зазвичай для корекції стану мікрофлори використовують один пробіотичний препарат (Mastromarino et al., 2014; Castro et al., 2015). Ми запропонували експериментальну схему корекції дисбіозу, яка включає застосування двох препаратів поспіль. На першому етапі вводили пробіотик «Біоспорин», компонентами якого є спорові бацили, які мають активну антагоністичну дію. На другому етапі вводили «Вагілак» – пробіотик, основним компонентом якого є лактобацили. Цей препарат використовували для відновлення нормальної кількості лактобактерій до показника норми. Отримані результати корекції стану мікрофлори піхви мишей наведено у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

**Частота виявлення бактерій, виділених із піхви мишей з експериментальним дисбактеріозом до та після двохетапного введення пробіотиків «Біоспорин» і «Вагілак» (lg КУО/мл)**

Бактерії	Група 1 (контроль), $n = 10$	Група 2 (контроль дисбактеріозу), $n = 12$	Група 3 (дисбактеріоз), $n = 10$	Група 3 (коригування дисбактеріозу), $n = 10$		
				введення пробіотика «Біоспорин» (5 діб)	введення пробіотика «Вагілак» (5 діб)	
				термін введення та	час після завершення введення препаратів	
				5 + 5 <sup>Δ</sup>	5 + 5 <sup>Δ</sup>	25 <sup>Δ</sup>
				доба від початку експеримента		
				10-та	20-та	40-ва
<i>Staphylococcus</i>	10/100	12/100	10/100	10/100	10/100	10/100
<i>Enterobacteriaceae</i>	1/10	12/100	10/100	5/50	6/60	1/10
<i>Bacillus</i>	2/20	6/50	4/40	10/100	3/30	2/20
<i>Lactobacillus</i>	10/100	9/75	6/60	8/80	10/100	10/100

Із наведених у таблицях даних видно, що дисбактеріоз у контрольній групі 2 та у дослідній групі 3 мав значну подібність показників, що свідчить про відтворюваність отриманої моделі. Порівняння даних по групі 3, отриманих після корекційних заходів з уживанням двох пробіотичних препаратів, із контролем норми та дисбіозу показало, що частота виявлення умовно-патогенних і транзитних бактерій у разі застосування запропонованої схеми знижувалася порівняно з групою

тварин, яким не вводили препарати для корекції дисбактеріозу. Найзначніше зниження частоти виявлення зафіксоване для ентеробактерій: зі 100% до 50% після завершення введення «Біоспорину» (5-та доба), тоді як у контролі на той же час частота виявлення ентеробактерій не знижувалася. Частота виявлення мікроаерофільних лактобацил зростала з 60% при дисбактеріозі до 80% після введення «Біоспорину» і до 100% після введення «Вагілаку», тоді як за самовільних змін у

мікробіоценозі піхви тварин групи 2 цей показник становив 75%. Слід зазначити, що після введення «Біоспорину» зросла до 100% частота виявлення бактерій роду *Bacillus*, а на 20-ту добу експерименту після введення «Вагілаку» значно знижувалася (до 30%), що є доброю ознакою. Натомість частота виявлення стафілококів лишалася високою (100%), що, з огляду на таку ж високу частоту їх виявлення у здорових інтактних тварин, може вважатися нормальним.

Уведення застосованих пробіотичних препаратів сприяло також зниженню кількісного показника умовно-патогенних бактерій. Кількість цих бактерій почала знижуватися вже після застосування «Біоспорину». Індекс «аероби : анаероби» становив 1 : 54, коли при дисбактеріозі його значення було у групі 2 – 1 : 137, у групі 3 – 1 : 110, а в контрольній групі – 1 : 60. Однак кількість стафілококів порівняно з дисбактеріозом (група 2) була меншою на 10-ту добу – у 2,81 раза, а ентеробактерій – у 5,13 раза. На 20-ту добу експерименту після введення

«Вагілаку» кількість стафілококів зменшилася майже до показника контролю, а на 40-ву добу була трохи менша за контроль. Кількість ентеробактерій також зменшилася на 40-ву добу, але була більшою за контроль. Після застосування першого пробіотика зі схеми («Біоспорину») не відмічали відновлення кількісного показника мікроаерофільних лактобацил: на 10-ту добу експерименту після введення «Біоспорину» він становив  $1,65 \pm 0,80$  lg КУО/мл, що було менше значення контрольної групи та значення при дисбактеріозі (контроль 2) у 3,98 та 1,35 раза відповідно. Але вже на 20-ту добу експерименту після введення «Вагілаку» кількісний показник мікроаерофільних лактобацил збільшився у 2,88 раза порівняно із показником при дисбактеріозі та становив  $2,24 \pm 0,98$  lg КУО/мл і майже досяг контрольного показника  $2,25 \pm 1,03$  lg КУО/мл. Індекс «аероби : анаероби» вже на 5-ту добу після завершення введення «Вагілаку» становив 1 : 59, а на 25-ту добу – 1 : 58, що відповідало значенню контрольної групи 1 : 60.

Таблиця 2

**Кількісний склад бактерій, виділених із піхви мишей з експериментальним дисбактеріозом до та після двохетапного введення пробіотиків «Біоспорин» і «Вагілак» (lg КУО/мл)**

Бактерії	Група 1 (контроль), n = 10	Група 2 (контроль дисбактеріозу), n = 12	Група 3 (дисбактеріоз), n = 10	Група 3 (коригування дисбактеріозу), n = 10			
				уведення пробіотика «Біоспорин» (5 діб)		уведення пробіотика «Вагілак» (5 діб)	
				термін введення та <sup>Δ</sup> час після завершення введення препаратів			
				5 + 5 <sup>Δ</sup>		5 + 5 <sup>Δ</sup>	25 <sup>Δ</sup>
				доба від початку експерименту			
				10-та	20-та	40-ва	
<i>Staphylococcus</i>	2,11 ± 0,83	2,72 ± 1,49 <sup>×</sup>	2,57 ± 1,25	2,27 ± 1,05 <sup>×</sup>	2,13 ± 0,78 <sup>×</sup>	2,09 ± 0,92 <sup>×</sup>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,60*	2,46 ± 1,41 <sup>×</sup>	2,61 ± 0,98	1,75 ± 0,81	1,73 ± 1,12	1,78*	
<i>Bacillus</i>	1,30*	2,08 ± 1,09 <sup>×</sup>	2,42 ± 1,20	1,88 ± 0,88 <sup>×</sup>	1,64 ± 0,87 <sup>×</sup>	1,60*	
<i>Lactobacillus</i>	2,25 ± 1,03	1,78 ± 0,88 <sup>×</sup>	1,70 ± 0,65	1,65 ± 0,80	2,24 ± 0,98	2,25 ± 0,99	

Примітки: \* дані, отримані для 1–2 тварин; <sup>×</sup> визначено статистично достовірні відмінності відносно контрольної групи 1.

У підсумку слід зазначити, що проведені на останню (40-ву) добу експерименту висіви показали, що відбулося відновлення складу мікрофлори піхви мишей. За умов двохетапного введення пробіотиків «Біоспорин» і «Вагілак» зменшувався час відновлення складу мікрофлори, що свідчить про переваги пропонованої схеми. Час відновлення становив 20 діб, проти 25 діб у разі використання стандартної схеми, що включає замість «Біоспорину» антибіотик кліндаміцин. Індекс «аероби : анаероби» сягав значень норми – 1 : 58, за показника контрольної групи 1 : 60. Контрольне вивчення кількісного показника лактобацил на 40-ву добу експерименту дозволило визначити, що кількість мікроаерофільних лактобацил відновлювалася до рівня норми.

Для стафілококів зафіксовано повернення кількісного показника до значення контролю, причому у групі тварин, для яких застосовували послідовне введення двох пробіотиків, зниження кількості стафілококів виявилось максимально ефективним: їх кількість стала меншою за контрольну. Для ентеробактерій також показано зменшення частоти виявлення: у випадку застосування схеми «Біоспорин + Вагілак» їх виявлено лише в однієї тварини, як і в контролі. Отже, спосіб корекції дисбактеріозу піхви мишей шляхом двохетапного використання пробіотиків «Біоспорин» і «Вагілак» показав високу ефективність щодо відновлення нормобіозу.

Ще раз важливо зазначити, що бацили є транзиторними представниками мікрофлори піхви, вони поступово мають зникати (Redelinghuys et al., 2015; Suarez, 2015), особливо якщо до системи буде введено бактерії, які володіють більш вираженим колонізаційним потенціалом, наприклад, лактобацили, для яких піхва – типовий біотоп (Sidorova et al., 2005; Kaewsrichan et al., 2006; Hamoshina et al., 2009; Balkus et al., 2011). Отже, використання самих бацилярних пробіотиків, вирішуючи проблему з видаленням патогенів, лише відкриває питання про відновлення лактобацилярного компонента мікрофлори піхви, тому обмежитись використанням самих бацил для повної корекції складу мікрофлори репродуктивної системи неможливо.

## Висновки

1. Розроблено метод корекції мікробної екосистеми піхви мишей в умовах експериментального дисбактеріозу із застосуванням двохетапного введення пробіотичних препаратів.

2. Найефективніша корекція дисбактеріозу відбувається у разі застосування «Біоспорину» з наступним введенням «Вагілаку»: повне відновлення мікрофлори піхви реєструвалося на 20-ту добу з початку введення

пробіотиків, що на 5 діб швидше порівняно зі стандартними схемами, які включають антибіотик і пробіотик.

3. Відновлення складу мікрофлори піхви мишей виражалося у зростанні кількості лактобацил до значення норми на 20-ту добу, зниженні кількості стафілококів та ентеробактерій у 2,81 та 5,13 раза відповідно вже на 10-ту добу експерименту, а також у зростанні відношення «аероби : анаероби» – 1 : 58 до показника контрольної групи – 1 : 60.

### Бібліографічні посилання

- Andosova, L.D., Kontorshchikova, K.N., Kachalina, O.V., Belov, A.V., Gonova, E.S., Kudelkina, S.I., 2013. Harakteristika biotsenozov urogenitalnogo trakta u zhenshin reproduktivnogo vozrasta [The characteristic of biocenosis of urogenital tract in women]. Clin. Lab. Diagn. 1, 51–53 (in Russian).
- Balkus, J., Jaoko, W., Mandaliya, K., Richardson, B.A., Masese, L., Gitau, R., Kiarie, J., Marrazzo, J., Farquhar, C., Scott, McClelland R., 2011. The post-trial effect of periodic presumptive treatment for vaginal infections on the incidence of bacterial vaginosis and *Lactobacillus* colonisation. Sex. Transm. Inf. 87, 79–80.
- Bengmark, S., 2013. Gut microbiota, immune development and function. Pharmacol. Res. 69(1), 87–113.
- Bodnaryuk, O.I., Andriyets, O.A., Sakriyer, A.L., Oleksyna, N.M., Andriyets, A.V., 2011. Rol bakterialnogo vahinozu v rozvytku zapalnykh zakhvoryuvan orhaniv maloho taza u divchat-pidlitkiv [The role of bacterial vaginosis in the development of inflammatory diseases of the pelvic organs in adolescent girls]. Buk. Med. Herald. 15(1), 17–19 (in Ukrainian).
- Castro, A., Gonzalez, M., Tarin, J.J., Cano, A., 2015. Role of probiotics in obstetrics and gynecology. Nutr. Hosp. 31(Suppl. 1), 26–30.
- Dovhoshapko, O.M., Hovorukha, I.T., Shpatusko, M.I., 2009. Korektsiya dysbiozu pikhvy u vahitnykh zi zvychnym nevyynoshuvannyam [Correction of vaginal dysbiosis in pregnant with habitual abortion]. Meditsinskie Aspekti Zdorov'ia Zhenshchiny 6, 50–52 (in Ukrainian).
- Dyachenko, V.F., Biryukova, S.V., Starobinets, Z.H., 2000. Laboratorna diahnozyka hniyno-zapalnykh zakhvoryuvan, obumovlenykh asporohennymy anaerobnymy mikroorhanizmy [Laboratory diagnosis of inflammatory diseases caused by anaerobic microorganisms asporohennymy]. Kharkiv (in Ukrainian).
- Eschenbach, D.A., 2007. Bacterial vaginosis: Resistance, recurrence, and/or reinfection? Clin. Infect. Dis. 44, 220–221.
- Gopchuk, E.N., 2009. Primenenie probiotikov pri vospalitelnykh ginekologicheskikh zabolevaniyakh [Use of probiotics under inflammatory gynecological disease]. Zdorov'e Zhenshchiny 6, 140–144 (in Russian).
- Hamoshina, M.B., Radzinskij, V.E., Kalendzhian, A.S., Rubtsova, A.Y., 2009. Narusheniya mikrobiotsenoza urogenitalnogo trakta: Grani problemy, perspektivy korektsii i profilaktiki [Violations of urogenital tract microbiocenosis: The verge of problems, prospects of correction and prevention]. Ros. Vestn. Akush. Gin. 3, 25–30 (in Russian).
- Hay, P., 2009. How important are the newly described bacteria in bacterial vaginosis? Sex. Transm. Inf. 85, 240–241.
- Kaewsrichan, J., Peeyananjarassri, K., Kongprasertkit, J., 2006. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 48(1), 75–83.
- Kravchenko, O.V., Hutsulyak, R.V., Yanovskyy, D.S., 2002. Zastosuvannya probiotyky Symbiter v kompleksnomu likuvanni bakterial'nykh vahinoziv [Use of probiotic Symbiter in complex treatment of bacterial vaginosis]. Pediatriya, Akusherstvo ta Hinekolojiya 5, 100–102 (in Ukrainian).
- Krieg, N.R. (Eds.) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1984. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- MacIntyre, D.A., Chandiramani, M., Lee, Y.S., Kindinger, L., Smith, A., Angelopoulos, N., Lehne, B., Arulkumaran, S., Brown, R., Teoh, T.G., Holmes, E., Nicholson, J.K., Marchesi, J.R., Bennett, P.R., 2015. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci. Rep. 5, 8988.
- Mastromarino, P., Hemalatha, R., Barbonetti, A., Cinque, B., Cifone, M.G., Tammara, F., Francavilla, F., 2014. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. Indian J. Med. Res. 140, S91–S97.
- Nahorna, V.F., Starushchenko, T.Y., 2009. Mikroekolojiya statevykh shlyakhiv u razi khronichnykh zapal'nykh protsesiv orhaniv reproduktivnoyi systemy [Microecology of genital tract in chronic inflammation of the reproductive system]. Zdorov'e Zhenshchiny 1, 154–156 (in Ukrainian).
- Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniia, primeniayemih v kliniko-diaagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh ucherezhdenni № 535 (1985) [About the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions: The order]. MOZ USSR, Moscow (in Russian).
- Redelinghuys, M.J., Ehlers, M.M., Dreyer, A.W., Kock, M.M., 2015. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: An overview. Crit. Rev. Microbiol. 2, 1–12.
- Rudakova, E.B., Mozgovoy, S.I., Lazareva, O.B., 2008. Bakteriálny vaginoz [Bacterial vaginosis]. Lech. Vrach. 6, 61–65.
- Sidorova, I.S., Vorobjov, A.A., Borovkova, E.I., 2005. Mikrobiotsenoz poloviykh putey zhenshin reproduktivnogo vozrasta [Microbiocenosis of genital tract of women of reproductive age]. Akush. Gin. 2, 7–9.
- Sorokulova, I.B., Safronova, L.A., Vinogradov, V.P., Lapa, S.V., Starenkaia, S.Y., Tishkevich, V.M., Hilko, T.V., 2008. Korektsiia Biosporinom narushenij mikrobiotsenoza kishechnika u novorozhdennykh detey [Correction of newborn intestinal microbiocenosis discharge by Biosporin]. Ros. Vestn. Perinatol. Pediatr. 5, 17–19 (in Russian).
- Suarez, J.E., 2015. Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics. Nutr. Hosp. 31(Suppl. 1), 3–9.
- Veropotvelyan, P.N., Potapov, V.A., Veropotvelyan, N.P., Radchenko, V.V., Shevchenko, A.S., 2009. Sovremennyy vzglyad na problemu bakterialnogo vaginoza [Modern approach to the problem of bacterial vaginosis]. Zdorov'e Zhenshchiny 2, 143–147 (in Russian).
- Voronin, K.V., Chuyko, V.I., Nahla, B.S., 2011. Bakteriálny vaginoz beremennykh: Problemy i resheniya [Bacterial vaginosis of pregnant women: Problem and solutions]. Klin. Med. 16(4), 1–9.
- Yankovskiy, D.S., Dyiment, G.S., 2008. Ispolzovanie probiotikov s tselyu uluchsheniya reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny [The use of probiotics to improve women's reproductive health]. Zdorov'e Zhenshchiny 2, 161–170 (in Russian).

Надійшла до редколегії 29.03.2015