

Лактобактерії та молочна кислота у збереженні та відновленні жіночого здоров'я

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

Одеський національний медичний університет

В оглядовій статті представлені сучасні дані про вагінальну мікробіоту як складову жіночого мікріобіому в нормі та за наявності патології. Описані склади різних типів вагінальної спільноти та їхня роль у забезпеченні жіночого здоров'я. Зроблено акцент на тому, що лактобацили, включаючи *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, асоціюються зі здоровою вагінальною мікробіотою, тоді як *L. iners* також пов'язують із перехідними та дисбіотичними стадіями.

Усі види лактобацил продукують молочну, оцтову кислоти та перексид водню, підтримують рН піхви менше 4,5, перешкоджають росту патогенних бактерій і надмірної кількості *Candida albicans* і, отже, захищають від патогенів бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу.

У статті наведено дані щодо ключової ролі молочної кислоти як мікробіцидного та віруліцидного фактора з імунотулювальною активністю. Висвітлена роль колонізаційної резистентності піхви. Проаналізовано значення дисбіотичних станів вагінальної мікробіоти у розвитку несприятливих наслідків для жіночого здоров'я.

Описані існуючі методи лікування дисбіотичних станів піхви, які включають такі антибіотики, як метронідазол, кліндаміцин, терапію естрогенами, молочну та борну кислоти, пробіотики і трансплантацію вагінальної мікробіоти. Традиційна антибактеріальна терапія бактеріального вагінозу метронідазолом або кліндаміцином не завжди забезпечує високу ефективність у тривалій перспективі, і після лікування спостерігаються високий рівень рецидивів та випадки розвитку вагінального кандидозу.

Системне застосування антибіотиків має значні побічні ефекти. Нові стратегії допомагають покращити результати лікування. Використання пробіотиків може покращити вагінальну флору, збільшити кількість корисних бактерій, зменшити кількість шкідливих бактерій і надалі підтримувати стабільність середовища вагінальної флори.

Також у статті наведено переваги застосування вагінального пробіотика, який є комплексним препаратом, до складу якого входять найбільш поширені ідентичні живі лактобацили у високій концентрації у сукупності з молочною кислотою, як ефективного сучасного місцевого підтримувального та профілактичного засобу при дисбіотичних станах цервіковагінальної мікробіоти.

Ключові слова: мікріобіом людини, вагінальна мікробіота, жіноче здоров'я, лактобактерії, молочна кислота, рН піхви, колонізаційна резистентність піхви, бактеріальний вагіноз, вагініт, вагінальний пробіотик з живими лактобактеріями, лікування, профілактика.

Lactobacilli and lactic acid in maintaining and restoring women's health

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

The review article presents modern data on the vaginal microbiota as a component of the female microbiome in normal and pathological conditions. The compositions of different types of vaginal community and their role in ensuring women's health are described. It is emphasized that lactobacilli, including *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, are associated with healthy vaginal microbiota, while *L. iners* is also related to transitional and dysbiotic stages.

All types of lactobacilli produce lactic acid, acetic acid and hydrogen peroxide, and maintain a vaginal pH of less than 4.5, inhibit the growth of pathogenic bacteria and excessive *Candida albicans* and, therefore, protect against the pathogens of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis.

The article provides data on the key role of lactic acid as a microbicidal and virulicidal factor with immunomodulatory activity. The role of colonization resistance of the vagina is highlighted. The importance of dysbiotic states of the vaginal microbiota in the development of adverse consequences for women's health was analyzed.

Existing methods of treatment of dysbiotic conditions of the vagina are described, which include such antibiotics as metronidazole, clindamycin, estrogen therapy, lactic and boric acids, probiotics, and transplantation of vaginal microbiota. Traditional antibacterial therapy for bacterial vaginosis with metronidazole or clindamycin does not always provide high efficacy in the long term, and there is a high rate of recurrence and cases of vaginal candidiasis after treatment.

Systemic use of antibiotics has significant side effects. New strategies help improve treatment outcomes. The use of probiotics can improve the vaginal flora, increase the number of beneficial bacteria, reduce the number of harmful bacteria and further maintain the stability of the vaginal flora environment.

The article also describes the advantages of a vaginal probiotic, which is a complex preparation that includes the most common, identical live lactobacilli in high concentration in combination with lactic acid, as an effective modern local support and preventive agent for dysbiotic conditions of the cervical and vaginal microbiota.

Keywords: human microbiome, vaginal microbiota, women's health, lactobacilli, lactic acid, vaginal pH, vaginal colonization resistance, bacterial vaginosis, vaginitis, vaginal probiotic with live lactobacteria, treatment, prevention.

На одну клітину людського тіла припадає десять мікроорганізмів. У тілі однієї людини живе сотня трильйонів бактерій! Мікроорганізми становлять від 1 до 3 відсотків маси тіла людини. Тобто людина з масою тіла 90 кілограмів має в собі 3 кг бактерій! Мікроорганізми населяють поверхні та порожнини, відкриті або пов'язані із зовнішнім середовищем. Кожна ділянка тіла включає екологічні спільноти мікробних видів, які існують у взаємозв'язку з хазяїном.

Переважає більшість мікробів має вирішальне значення для функціонування екосистеми, а також для корисної взаємодії з іншими мікробами, сприяють динаміці популяції та функціональній діяльності. Отже, умовно-патогенні мікроорганізми демонструють, що взаємодія хазяїн-мікроб залежить не тільки від хазяїна, але й від усього мікробіому. Види наявних організмів значною мірою залежать від умов навколишнього середовища та факторів хазяїна, а отже, відрізняються залежно від локалізації. Крім того, вони змінюються між окремими людьми, етнічними популяціями та з часом [1, 16, 47].

У 1887 р. німецький акушер-гінеколог Albert Sigmund Gustav Döderlein (1860–1941) ґрунтовно дослідив піхвову паличку та запропонував теорію самоочищення піхви. У 1892 р. А. Додерлейн опублікував монографію «*Das Scheidensekret*» («Вагінальні виділення»), у якій повідомляв про бактеріологічне дослідження у майже 200 вагітних. Ця робота містила перші описи та зображення вагінальної палички, яку згодом назвали паличкою Додерлейна (пізніше – *Lactobacillus acidophilus*) [40].

Уявлення про *L. acidophilus* як про практично єдиного представника нормальної мікрофлори піхви з часів Додерлейна непохитно проіснувало майже сторіччя і протягом тривалого часу вважалося відмінною ознакою вагінального здоров'я.

Піхва жінки – це складне середовище, колонізоване різноманітною спільнотою мікроорганізмів, відомих як вагінальна мікробіота (282 філотипи). Серед 272 генотипованих видів лактобацил у людському організмі 15 визначають у піхві, переважними з них є: *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. Існує консенсус, що види лактобацил, звичайні для піхви людини, ймовірно, не є еквівалентними щодо їхнього позитивного впливу на хазяїна.

Вважається, що лактобацили, включаючи *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, асоціюються зі здоровою вагінальною мікробіотою, у той самий час *L. iners* також пов'язують із перехідними та дисбіотичними стадіями. Роди/види, не пов'язані з лактобацилами, включаючи *Prevotella spp.*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mycoplasma hominis*, виявляють у більшій кількості, коли вміст лактобацил значно знижується у безсимптомних жінок, і це пов'язано з ризиком розвитку бактеріально-вагінозу (БВ) [7, 33, 41, 49].

Гриби, особливо види *Candida*, ймовірно, існують як комменсали у слизовій оболонці піхви, і вони утворюють частину складної вагінальної екосистеми з іншими мікроорганізмами [12].

Склад вагінальної мікробіоти корелює з найбільш домінуючим мікробним співтовариством у часі. Це положення відповідає концепції колонізаційної резистентності або стійкості спільноти. Стійкість спільноти передбачає, що здатність мікробної екосистеми пом'якшувати зміни складу залежить від наявності корисних видів зі стабілізуючими функціями. Наприклад, цервіковагінальні мікробні спільноти, у яких переважають *L. crispatus*, менш схильні до зміни на дисбіотичний склад, ніж спільноти, у яких домінують інші види лактобацил, наприклад такі, як *L. iners* [3, 19].

На відміну від будь-якої іншої анатомічної ділянки на тілі людини, у більшості вагінальних мікробних спільнот (73%) домінує один або більше видів лактобацил, які становлять >50%. У складі типу стану спільноти I (community state types I – CST I) домінуючий тип представлений *L. crispatus*, тоді як у CST II, CST III і CST V переважають відповідно *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*. CST IV характеризується сумішшю різних факультативних анаеробів з низьким рівнем лактобацил [8, 10, 39]. Цей CST IV був розділений на два підвиди: CST IV-A і CST IV-B. CST IV-A містить види родів *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Fingoldia* і *Streptococcus*. CST IV-B характеризується *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* та іншими таксонами загону *Clostridiales* [41].

Вагінальна мікробіота CST IV-A складається з більш рівномірної колекції *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *L. vaginae* і асоціюється з більш високим рН (>4,5). Ці бактерії виробляють біогенні аміни, які підвищують рН піхви, впливають на фізіологію хазяїна та пригнічують ріст лактобацил. Ці види можуть розщеплювати глікоген, вироблений хазяїном, для отримання ацетату, наприклад, за допомогою ферментів сіалідази та фукозидази. Вироблення цитотоксичних ферментів *Gardnerella* та іншими БВ-асоційованими видами бактерій дозволяє такій спільноті звільняти більше ресурсів для себе шляхом лізису клітин [9, 28].

Вагінальні бактеріальні спільноти з домінуванням видів лактобацил (CST I, II, III і V) виявляють у 80,2% і 89,7% азіатських і білошкірих жінок відповідно, але лише у 59,6% і 61,9% латиноамериканських і темношкірих жінок відповідно [41].

Усі види лактобацил продукують молочну, оцтову кислоти та пероксид водню (H_2O_2), підтримують рН піхви менше 4,5, перешкоджають росту патогенних бактерій і надмірної кількості *Candida albicans* і, отже, вважаються захисними щодо патогенів БВ та вагінального кандидозу. Лактобацили виробляють молочну кислоту у результаті ферментації вуглеводів, в основному глікогену, наявного у вагінальному епітелії жінок, що менструують.

Кисле середовище забезпечує захист від інфекційних захворювань, запобігаючи вагінальній колонізації потенційними патогенами [2, 10, 36, 46]. Молочна кислота бере участь у продукуванні H_2O_2 , а також сприяє дії бактеріоцинів, знижує внутрішньоклітинний рН і порушує проникність клітинних

мембран грамнегативних бактерій. Тому молочна кислота є ключовим фактором для підтримки вагінального середовища.

Молочна кислота наявна у піхві у двох різних ізомерних формах – D(-) та L(+). Достатньо захисні рівні молочної кислоти у піхві в основному залежать від вагінальної мікробіоти, оскільки епітеліальні клітини хазяїна вносять лише <15% усієї L(+) вагінальної молочної кислоти. Лактобацили та епітелій піхви виробляють L(+)-ізомер молочної кислоти, тоді як D(-)-ізомер – практично тільки лактобацили. Продукування D(-) до L(+) форм ізомерів молочної кислоти залежить від виду лактобацил, який домінує у вагінальній мікробіоті. Рівні D(-)-ізомеру молочної кислоти тісно пов'язані з переважанням *L. crispatus* у піхві.

D-молочна кислота краще захищає від вагінального дисбактеріозу, ніж L-молочна кислота [51]. З чотирьох найпоширеніших видів вагінальних лактобацил лише *L. iners* не здатні синтезувати D-молочну кислоту, а замість цього виробляють L(+)-ізомер [4, 51]. Це частково пояснює більш високий захист від урогенітальних інфекцій [45, 48] і несприятливих репродуктивних наслідків [25], який забезпечує *L. crispatus* порівняно з *L. iners*.

Молочна кислота у фізіологічних концентраціях (наприклад 110 мМ) підкислює вагінальний секрет (до рівня pH<4), посилює захисну активність H₂O₂ і бактеріоцинів [11, 29] і пригнічує опортуністичні інфекції, такі, як *G. vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, вірус імунодефіциту людини тощо [27, 39].

Зокрема, на відміну від своєї бактерицидної активності, D-молочна кислота пригнічує хламідійну інфекцію через pH-залежну дію на вагінальні епітеліальні клітини та мікрооточення [54]. Цей висновок випливає зі значно більшого захисту від хламідій, який забезпечують *L. crispatus*, *L. gasseri* та *L. jensenii* [54], що виробляють більше D-молочної кислоти, ніж *L. iners*, який виробляє переважно L-молочну кислоту [17].

Крім того, D-молочна кислота запобігає інфекції верхніх відділів статевих шляхів завдяки модуляції індукваного L-молочною кислотою виробництва індуктора металопротеїнази позаклітинного матриксу (EMMPRIN) із вагінальних епітеліальних клітин та інгібування виробництва MMP-8 [51].

Точний механізм бактерицидної активності лактобацил не встановлено, але є докази того, що вона опосередковується через протоновані форми як D⁻, так і L-молочної кислоти, а не аніону лактату [37]. При значенні pH<3,9 переважає протонувана, або незаряджена, форма молочної кислоти. Оскільки це слабка кислота, 50% молочної кислоти дисоціює на лактат-аніон і H⁺ при pH 3,86. Молочна кислота у своїй протонуваній формі є мембранопроникною і, на відміну від лактатного аніону, не потребує пов'язаних з протоном монокарбоксилатних транспортерів або рецепторів GPR81, що зв'язують лактат, для проникнення у клітину [26, 45].

Молочна кислота переважно лізує бактерії, відмінні від лактобацил [37], і спричинює загибель бактеріальних клітин шляхом підкислення цитозолу, порушення внутрішньоклітинної функції, підвищення проникності клітинної мембрани для H₂O₂, діацетилю тощо, тим самим посилюючи антимікробну дію інших речовин [4]. Зменшення антимікробної активності молочної кислоти та підвищення ризику інфікування, пов'язаного з незахищеним статевим актом і менструацією, можна пояснити підвищенням pH піхви через вплив залишків сім'яної рідини та менструальних виділень. Це призводить до утворення більшої кількості аніону лактату, який чинить меншу антимікробну дію та має низьку імуномодулювальну діяльність [26, 27].

Отже, у здорових безсимптомних жінок репродуктивного віку з низьким pH піхви переважає D-молочна кислота, яка є мікробіоцидною та віруліцидною формою з імуномодулювальною активністю. Навпаки, у жінок з БВ з нейтральним піхвовим pH переважає лактат-аніон, який не чинить ані мікробіоцидної, ані віруліцидної дії [2].

Росту та розмноженню патогенних мікроорганізмів також перешкоджають утворювані у результаті життєдіяльності лактобацил пероксид водню, супероксид аніон-радикал, лізоцим та інші гліколітичні ферменти. Виявлено взаємозв'язок між розвитком БВ та зникненням або зниженням числа H₂O₂-продукувальних лактобактерій. *L. crispatus* є сильним продуцентом H₂O₂, на відміну від *L. iners*, що може пояснювати різницю у протекторних властивостях цих видів [6].

Пероксид водню, супероксид аніон-радикал, лізоцим та інші гліколітичні ферменти внаслідок пероксидації руйнують ліпопротеїди, що входять до складу клітинної стінки мікроорганізмів. При цьому пошкодження самих лактобактерій не відбувається завдяки їхній здатності синтезувати ферменти каталази і супероксиддисмутази, що інактивують активні форми кисню. Транзиторні анаероби не здатні синтезувати зазначені ферменти, у зв'язку з чим вони абсолютно не переносять аеробні умови довкілля і гинуть [6].

L. crispatus, *L. jensenii* і *L. vaginalis* – найбільш часті види H₂O₂-продукувальних лактобацил. Відсутність H₂O₂-продукувальних лактобацил у піхві пов'язано з підвищенням частоти БВ, з підвищеним ризиком поширення вірусу імунодефіциту людини через жіночий генітальний тракт, набуттям вірусу простого герпесу 2-го типу та передчасними пологами [6, 7, 36]. Наявність лактобацил, що продукують високий рівень H₂O₂, навпаки, асоційовано з низькою частотою БВ та хоріоамніоніту під час вагітності [3, 9].

Деякі вагінальні види лактобацил здатні синтезувати антимікробні пептиди, відомі як бактеріоцини, а також протигрибкові сполуки, такі, як циклічні дипептиди, піроглутамінова кислота та лактони, які відіграють важливу роль проти *Candida spp.* [22].

Ще один механізм дії лактобацил проти патогенів пов'язаний із продукуванням біосурфактанта, що виявляє антимікробні та антиадгезивні щодо па-

тогенів властивості [42, 53]. Інгібування росту патогенів сприяє конкуренції за поживні речовини.

Стан колонізаційної резистентності піхви також пов'язують з формуванням фізіологічної біоплівки, що складається з мікроколоній лактобацил, оточених продуктами їхнього метаболізму – глікокаліксом [40]. Адгезія до епітеліальної тканини є першим кроком до утворення бар'єра лактобактеріями, який запобігатиме колонізації патогенними мікроорганізмами.

Здатність лактобацил прикріплюватись до епітеліальних клітин з подальшим розмноженням залежить від їхніх видових характеристик. Не лише цілі життєздатні клітини лактобацил, а й навіть окремі фрагменти успішно конкурують за ділянки прикріплення на епітеліоцитах піхви. Вважають, що гормони яєчників, стимулюючи рецепторну активність епітелію піхви, сприяють активній адгезії лактобактерій на поверхні епітелію.

Кворум сенсинг (QS), «відчуття (почуття) достатності» (лат. quorum (praesentia sufficit) – достатньо; англ. sense – почуття, відчуття) – це здатність деяких мікробних процесів реалізовуватись лише за наявності достатньої щільності мікроорганізмів (кворуму) у біоплівках, що забезпечує координовану колективну поведінку популяції цих мікроорганізмів.

QS заснований на сигнальному механізмі, що здійснюється за допомогою виділення бактеріями при високій щільності популяції специфічних хімічних речовин – автоіндукторів (сигнальні молекули), що взаємодіють із рецепторними регуляторними білками. Тільки достатня кількість лактобактерій та висока щільність їхньої популяції можуть забезпечити фізіологічний вагінальний гомеостаз та надійний захист [50].

Існує тісний епідеміологічний зв'язок між дисбіотичними станами вагінальної мікробіоти та несприятливими наслідками для жіночого здоров'я [1, 5, 21, 29, 34]. Результати досліджень відрізняються, особливо залежно від наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Наявність або збільшена відносна кількість *Lactobacillus spp.* завжди пов'язані зі зниженим ризиком ІПСШ. БВ, вагінальна мікробіота CST IV і окремі філотипи, пов'язані з БВ, зумовлюють підвищений ризик ІПСШ.

Інфекції сечовивідних шляхів більш поширені серед жінок із вагінальною колонізацією *E. coli* та без H_2O_2 -продукувальних лактобацил. Ризик симптоматичного кандидозу може бути вищим для спільноти з домінуючими лактобацилами. Високий ріст вмісту кількох бактерій, пов'язаних із БВ, був зумовлений підвищенням ризиком розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), тоді як не було зв'язку між носійством бактерій, не пов'язаних із БВ, та ризиком розвитку ЗЗОМТ.

Результати досліджень відрізняються; збільшена відносна кількість *Lactobacillus spp.* загалом сприяє зниженню ризику розвитку ЗЗОМТ. Установлено, що БВ, вагінальна мікробіота CST IV і окремі філотипи, пов'язані з БВ, зумовлюють підвищений ризик розвитку ЗЗОМТ.

Існуючі методи лікування включають такі антибіотики, як метронідазол, кліндаміцин, терапію естрогенами, молочну та борну кислоти, пробіотики вагінальних лактобактерій та трансплантацію вагінальної мікробіоти [18, 44].

Лікарська активність і відсутність клінічних проявів у пацієнтки неминуче призводять до знищення всієї мікрофлори та створення непередбаченого природою «порожнього місця», що заселяється тими самими або аналогічними мікробами, але вже з підвищеною антибактеріальною резистентністю, тобто фактично до зміни нормального біоценозу.

Традиційна антибактеріальна терапія БВ метронідазолом або кліндаміцином не завжди забезпечує високу ефективність у тривалій перспективі, і після лікування спостерігаються високий рівень рецидивів – до 50% протягом 6–12 міс та випадки розвитку вагінального кандидозу. Однією з важливих причин рецидивів БВ є активна персистенція бактеріальної біоплівки на слизовій оболонці піхви, яка здебільшого складається з *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae*. Вона тривало зберігається після лікування метронідазолом [44]. Системне застосування антибіотиків має значні побічні ефекти [36]. У цьому випадку нові стратегії лікування допомагають покращити результати лікування.

Існують різні дослідження, які демонструють значне покращення лікування бактеріальних вагінальних інфекцій за допомогою пероральних і вагінальних пробіотиків порівняно з традиційними методами лікування. Результати часто стосуються конкретних бактеріальних штамів. Це свідчить про те, що лише певні пробіотичні бактерії, ймовірно, справляють ефект проти певних вагінальних інфекцій [18].

Використання пробіотиків може покращити вагінальну флору, збільшити кількість корисних бактерій, зменшити кількість шкідливих бактерій і надалі підтримувати стабільність середовища вагінальної флори [31]. Сьогодні з'являється все більше доказів того, що пробіотики ефективні під час лікування БВ.

Загалом дані 1304 пацієнток із 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) фігурували у метааналізі Н. Huang et al. (2014) [23]. У проаналізованих РКД пробіотики призначали у поєднанні з антибіотиками (послідовне застосування після курсу антибіотиків) або без них у якості монотерапії, також порівнювали пробіотики з плацебо або з відсутністю терапії. У головному результаті з оцінювання ефективності урахували частоту клініко-мікробіологічного лікування БВ на 30-й день терапії та розраховували відносний ризик (ВР), який становив > 1 та свідчив на користь пробіотиків.

Сукупний результат продемонстрував, що додавання пробіотиків може значно покращити показник клініко-мікробіологічного лікування у дорослих пацієнток з БВ на 53% (ВР 1,53; $p = 0,0008$), у тому числі клінічного лікування за критерієм Amsel – на 38% (ВР 1,38; $p = 0,01$) та мікробіологічного лікування за критерієм Nugent – на 93% (ВР 1,93; $p = 0,06$).

Крім того, у мета-аналізі проводилося оцінювання ефективності пробіотиків залежно від способу застосування і було відзначено суттєве покращення показника лікування БВ як при пероральному вживанні (ВР 1,99; $p < 0,00001$), так і при вагінальному використанні (ВР 1,43; $p = 0,008$). Також застосування пробіотиків мало переваги як при монотерапії (ВР 4,13; $p = 0,03$), так і у комбінації з антибіотиками (ВР 1,38; $p = 0,01$).

Об'єднаний результат продемонстрував, що додавання пробіотиків може значно підвищити рівень виліковування у дорослих пацієнок з БВ (співвідношення ризику (СР) 1,53; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,19–1,97). Результати дещо відрізнялися, коли аналіз обмежувався дев'ятьма дослідженнями високої якості (СР 1,60; 95% ДІ: 1,16–2,22). У мета-аналізі підгруп спостерігався статистично значущий сприятливий ефект пробіотиків у європейських популяціях і впродовж короткострокових термінів спостереження.

У мета-аналізі С. Li et al. (2019) систематично оцінювалася ефективність монотерапії пробіотиками та комбінованої терапії БВ, для чого було відібрано 13 РКД (n = 1258). У первинному результаті щодо ефективності лікування БВ урахували клінічний ефект (усунення симптомів БВ) [30]. Результати оцінювання ефекту пробіотиків при монотерапії фіксували 63,73% виліковування проти 11,9% у разі використання плацебо (ВР 4,39; 95% ДІ: 2,05–9,41; p = 0,0001). Оцінювання ефекту монотерапії пробіотиками проти монотерапії антибіотиками продемонструвало 58,12% та 79,1% відповідно (ВР 1,03; 95% ДІ: 0,38–2,81; p = 0,95), але відмінності не набули статистичної значущості.

При порівнянні ефективності пробіотиків у комбінації з антибіотиками проти монотерапії антибіотиками відзначено ефективність лікування у 78,38% та 66,31% відповідно (ВР 1,28; 95% ДІ: 1,05–1,56; p = 0,02). При цьому додатковий аналіз підгруп застосування пробіотиків залежно від шляху введення виявив ВР 1,81 для орального вживання та ВР 1,11 для вагінального застосування, але без статистичної значущості.

Отже, підтверджено переваги застосування пробіотиків як у монотерапії, так і у поєднанні з антибіотиками для лікування БВ [30].

Ефективність пробіотиків для лікування вагінального кандидозу у невагітних жінок була нещодавно оцінена у систематичному Кокранівському огляді Н.У. Xie et al. (2017) [52]. Усього було включено 10 РКД (n = 1656) з оцінювання дії оральних та вагінальних пробіотиків, що використовували як додаткову терапію до протигрибкових препаратів порівняно з монотерапією протигрибковими препаратами. Ефективність оцінювали клінічно та мікробіологічно у короткостроковий період (через 14 днів від початку лікування), через 1 міс та через 3 міс; розраховували ВР.

Пробіотики незначно покращували короткострокове клінічне (ВР 1,14; 95% ДІ: 1,05–1,24; p = 0,0011) та мікологічне лікування (ВР 1,06; 95% ДІ: 1,02–1,10; p = 0,0057), фіксували зниження частоти рецидивів через 1 міс (ВР 0,34; 95% ДІ: 0,17–0,68). Тим не менш не було відзначено суттєвого впливу пробіотиків на тривалу клінічну чи мікологічну ефективність лікування через 3 міс після нього.

У мета-аналізі 30 досліджень Н. S. Jeng et al. (2020) пацієнок з БВ спостерігали після лікування [24]. Виявлено, що пробіотики знижують частоту рецидивів вагініту (ставлення шансів (СШ) 0,27; 95% ДІ: 0,18–0,41; p < 0,001), покращують рівень виліковування/ремисії вагініту (СШ 2,28; 95% ДІ: 1,20–4,32; p = 0,011). Однак значне збільшення нормальної вагінальної флори після лікування пробіотиками спо-

стерігалася лише при БВ (сукупне СШ 4,55; 95% ДІ: 1,44–14,35; p = 0,01).

N. N. Selis et al. (2021) за допомогою експериментів *in vitro* довели, що *L. plantarum* Lp62 і його супернатант можуть суттєво пригнічувати ріст *Gardnerella* [43].

У мета-аналізі 18 РКД Н. F. Liu, N. Yi (2022) за результатами тримісячного спостереження було виявлено, що комбінація антибіотиків і пробіотиків значно знижує частоту рецидивів БВ порівняно з окремими антибіотиками [32].

У мета-аналізі R. Chen et al. (2022) у 14 РКД порівнювали ефективність пробіотиків з антибіотикотерапією – група пробіотики + антибіотики проти антибіотиків окремо або плюс плацебо – група антибіотиків (+ плацебо) для БВ (ВР 1,23; 95% ДІ: 1,05–1,43; p = 0,009) [13]. Три РКД порівнювали ефективність пробіотиків (група пробіотиків) і антибіотиків (група антибіотиків) у лікуванні БВ (ВР 1,12; 95% ДІ: 0,60–2,07; p = 0,72). Ще три РКД порівнювали ефективність режиму пробіотиків (група пробіотиків) з плацебо (група плацебо) (ВР 15,20; 95% ДІ: 3,87–59,64; p < 0,0001). Проведений мета-аналіз продемонстрував, що пробіотики можуть відігравати позитивну роль у лікуванні БВ.

Незважаючи на відсутність доказових рекомендацій стосовно пробіотиків при БВ у європейських рекомендаціях, у клінічних посібниках щодо пробіотичних продуктів США та Канади (2023 р.) застосування оральних та вагінальних форм пробіотиків на основі лактобацил для лікування БВ та вагінального кандидозу віднесено до рівня доказовості рекомендації I–II [14, 15].

Більшість вагінальних пробіотичних препаратів містить лактобактерії кишкового походження. Вони не здатні добре зв'язуватися через низькі адгезивні властивості з вагінальними епітеліоцитами. Бактерії перебувають у біологічно неактивному стані та починають працювати не відразу.

Бактерії, що входять до складу вагінальних супозиторіїв Кольпофлор, представляють собою **живі** лактобацили, які часто виявляють у нормальній мікрофлорі та є ідентичними природній мікробіоті: *L. acidophilus* 3×10⁶, *L. crispatus* 5×10⁶, *L. rhamnosus* 5×10⁶, *L. vaginalis* 5×10⁶. Молочна кислота (100 мг), яка також входить до складу засобу, розщеплює патологічну біоплівку, що складається з мікробних асоціацій, збільшує вплив антибактеріальних речовин та створює умови для розвитку нормальної мікрофлори піхви (рисунок).

У склад Кольпофлору входить кілька штамів лактобацил, які спільно придатні для відновлення нормальної вагінальної флори та зниження ризику розвитку урогенітальних інфекцій.

L. acidophilus продукує значну кількість молочної кислоти і H₂O₂, інгібує ріст патогенів, регулює секрецію прозапальних цитокінів, зменшує оксидантний стрес [20].

L. crispatus має здатність пригнічувати дисбіотичну вагінальну мікробіоту та інфекційне запалення, що забезпечує молочна кислота, бактеріоцини, білок S-шару, H₂O₂, а також інші антимікробні білки та метаболіти [7].

L. rhamnosus CR має високі адгезивні властивості до вагінального епітелію, добре колонізує піхву, стійка до сперміцидів, здатна пригнічувати ріст та адгезію урогенітальних патогенів, але слабо продукує H₂O₂ [38].

КОЛЬПОФЛОР – АКТИВНІ КОМПОНЕНТИ ТА ЇХ ЕФЕКТИ



Дія компонентів супозиторіїв Кольпофлор

L. vaginalis продукує значну кількість H_2O_2 , інгібує адгезію та ріст патогенів [35].

Згідно з інструкцією виробника, супозиторії Кольпофлор рекомендується застосовувати як підтримувальний засіб при станах, що характеризуються порушенням мікрофлори піхви (БВ, вагінальний дисбіоз, вагінальний кандидоз, гормонозалежний та неспецифічний цервіцит, специфічний та неспецифічний вагініт, гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз тощо), та як профілактичний засіб після гінекологічних втручань, використання тампонів, місцевих контрацептивів та при недотриманні гігієнічних норм.

Жінкам рекомендується використання щоденних прокладок, тому що будь-які супозиторії мають властивість розчинятися під впливом температури тіла та витікати. Тож комфортніше, щоб це відбувалося на прокладку, а не на білизну.

Під час використання Кольпофлору може виникати у перші дні використання відчуття свербежу, печіння. Одна з можливих причин полягає у тому, що лактобактерії під час інтенсивного розмноження потребують підвищеної кількості «харчування». Тож відбувається «позачергова» десквамація епітелію. Що робити? Можна знизити кратність використання. Наприклад, пропустити день лікування та використати наступний супозиторій через день. Епітелій піхви відновлюється досить швидко. Тобто для наступної порції лактобактерій навіть за один день вже буде достатньо «харчування».

ВИСНОВКИ

Організм людини колонізований величезною кількістю мікроорганізмів, які разом називають мікробіотою людини. Однією з основних ділянок локалізації мікробіоти є жіночі статеві шляхи, де зазвичай домінують *Lactobacillus* spp., – приблизно у 70% жінок. Найбільш часто виділяють види *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. gasseri*, *L. jensenii* та *L. iners*. Перебуваючи у зоні проникнення бактеріальних і вірусних патогенів, вагінальні *лактобацили* можуть створювати бар'єр проти інвазії патогенів, оскільки переважно продукти їхнього метаболізму, що виявляють у цервіковагінальній рідині, можуть відігравати важливу роль у пригніченні бактеріальних і вірусних інфекцій.

Отже, мікробіота з домінуванням лактобацил є хорошим біомаркером для здорової екосистеми піхви. Сучасні вагінальні ліки з пробіотичною дією зазвичай містять кілька культур різних лактобацил з високим продукуванням молочної кислоти, перексиду водню, бактеріоцинів, з хорошими адгезивними властивостями. Вагінальний комплексний препарат, до складу якого входять найпоширеніші ідентичні живі лактобацили у високій концентрації у сукупності з молочною кислотою, – ефективний сучасний місцевий підтримувальний та профілактичний засіб при дисбіотичних станах цервіковагінальної мікробіоти.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за сприяння компанії ТОВ «Мітек».

Відомості про авторів

Носенко Олена Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Демидчик Ростислав Ярославович – заочний аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 737-37-70. E-mail: Demydchyk.rost@ukr.net
ORCID 0009-0004-2385-8664

Information about the authors

Nosenko Olena M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Demydchyk Rostyslav Ya. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 737-37-70. E-mail: Demydchyk.rost@ukr.net
ORCID 0009-0004-2385-8664

КОЛЬПОФЛОР



- **Молочна кислота** створює оптимальне середовище для вагінальної екосистеми
- **Лактобактерії** відновлюють власну вагінальну мікрофлору



ВСЕ ВРАХОВАНО ДЛЯ КРАЩОГО РЕЗУЛЬТАТУ



ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua

Матеріал є спеціалізованим, адресований фахівцям охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про профілактично-гігієнічний засіб «КОЛЬПОФЛОР» можна ознайомитися в листку-вкладиші для застосування. **Склад КОЛЬПОФЛОР:** 1 супозиторій містить активні речовини: *Lactobacillus acidophilus* 3x10⁸, *Lactobacillus crispatus* 5x10⁸, *Lactobacillus rhamnosus* 5x10⁸, *Lactobacillus vaginalis* 5x10⁸, молочна кислота 100 (mg) мг. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. По 6 супозиторіїв у блистері, по 2 блистери в картонній коробці. **Витяг з листка-вкладиша для застосування:** рекомендується застосовувати як підтримуючий засіб при станах, що характеризуються порушенням мікрофлори піхви (бактеріальний вагіноз, вагінальний дисбіоз, вагінальний кандидоз, гормонозалежний та неспецифічний кольпіт, специфічний та неспецифічний вагініт, гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, тощо), та як профілактичний засіб після гінекологічних втручань, використання тампонів, місцевих контрацептивів та при недотриманні гігієнічних норм. **Спосіб застосування:** супозиторії застосовувати 1-2 рази на добу (вранці та ввечері перед сном). Тривалість застосування становить 6-12 днів. **Особливості застосування:** не ковтати. Уникати потрапляння в очі. Під час вагітності та у період лактації використовувати після консультації з лікарем. **Проти-показання:** підвищена чутливість (алергія) до будь-якого компоненту засобу. **Категорія відпуску:** без рецепта. Перед використанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Самолікування шкідливе для здоров'я. **Виробник:** CYDONIA D.O.O., 75320, вул. Ліпа 73, Грачаница, Боснія та Герцеговина. **Виготовлено на замовлення ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua · Висновок ДСЕ №602-123-20-3/46569 від 16.11.2018 р.**

ПОСИЛАННЯ

- Aggarwal N, Kitano S, Puah GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev*. 2023;123(1):31-72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431.
- Aldunate M, Sribnovski D, Hears AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015;6:164. doi: 10.3389/fphys.2015.00164.
- Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.
- Amabebe E, Bhatnagar N, Kamble N, Reynolds S, Anumba DO. Exploring the antimicrobial properties of vaginal *Lactobacillus crispatus* against preterm birth-associated bacteria. *Reprod Fertil*. 2022;3(3):6-8. doi: 10.1530/RAF-22-0026.
- Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The Identification of Vaginal Lactobacillus Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1950-6. doi: 10.1086/315109.
- Bertuccini L, Russo R, Iosi F, Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):163-7. doi: 10.1177/0394632017697987.
- Borgdorff H, Tsvitvadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndayisaba GF, et al. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J*. 2014;8(9):1781-93. doi: 10.1038/ismej.2014.26.
- Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG*. 2020;127(2):182-92. doi: 10.1111/1471-0528.15981.
- Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, Gajer P, Ault K, Peralta L, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sex Transm Dis*. 2012;39(10):807-12. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182631c79.
- Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(6):13-8.
- Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
- Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health*. 2022;19(1):137. doi: 10.1186/s12978-022-01449-z.
- Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada. Applications, Dosage Forms and Clinical Evidence to Date [Internet]. 2023. Available from: http://www.probioticchart.ca/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=CDN_CHART.
- Clinical Guide to Probiotic Products Available in USA. Applications, Dosage Forms and Clinical Evidence to Date [Internet]. 2023. Available from: https://us-probioticguide.com/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=USA_CHART.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-7. doi: 10.1126/science.1177486.
- Edwards V, McComb E, Guttman H, Humphrys M, Forney L, Bavoil P, et al. P08.06 lactic acid isomers differentially reduce chlamydia trachomatis infection in a pH dependent manner. *Sex Trans Infect*. 2015;91:A134. doi: 10.1136/sextrans-2015-052270.352.
- Falconi-McCaill A. Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):578-91. doi: 10.1111/jmwh.13013.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
- Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, et al. The Functional Roles of *Lactobacillus acidophilus* in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol*. 2022;32(10):1226-33. doi: 10.4014/jmb.2205.05041.
- Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmw041.
- Gil NF, Martinez RC, Gomes BC, Nomizo A, De Martinis EC. Vaginal lactobacilli as potential probiotics against *Candida SPP*. *Braz J Microbiol*. 2010;41(1):6-14. doi: 10.1590/S1517-83822010000100002.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1225-34. doi: 10.1007/s00404-013-3117-0.
- Jeng HS, Yan TR, Chen JY. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3749-65. doi: 10.3892/etm.2020.9090.
- Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.
- Kuchiwa T, Nio-Kobayashi J, Takahashi-Iwanaga H, Yajima T, Iwanaga T. Cellular expression of monocarboxylate transporters in the female reproductive organ of mice: implications for the genital lactate shuttle. *Histochem Cell Biol*. 2011;135(4):351-60. doi: 10.1007/s00418-011-0794-2.
- Kumar L, Dwivedi M, Jain N, Shete P, Solanki S, Gupta R, et al. The Female Reproductive Tract Microbiota: Friends and Foe. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1313. doi: 10.3390/life13061313.37.
- Langner CA, Ortiz AM, Flynn JK, Kendall H, Lagenaur LA, Brenchley JM. The Vaginal Microbiome of Nonhuman Primates Can Be Only Transiently Altered to Become *Lactobacillus* Dominant without Reducing Inflammation. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3):e0107421. doi: 10.1128/Spectrum.01074-21.
- Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol*. 2022;13:819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
- Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
- Ling Z, Liu X, Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, et al. The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. *Microb Ecol*. 2013;65(3):773-80. doi: 10.1007/s00248-012-0154-3.
- Liu HF, Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(1):90-8. doi: 10.26355/eurrev_202201_27752.
- Lyra A, Ala-Jaakkola R, Yeung N, Dat-N, Evans K, Hibberd A, et al. A Healthy Vaginal Microbiota Remains Stable during Oral Probiotic Supplementation: A Randomised Controlled Trial. *Microorganisms*. 2023;11(2):499. doi: 10.3390/microorganisms11020499.
- Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):112-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.009.
- Miko E, Barakonyi A. The Role of Hydrogen-Peroxide (H2O2) Produced by Vaginal Microbiota in Female Reproductive Health. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(5):1055. doi: 10.3390/antiox12051055.
- Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620.
- O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200.
- Petrova MI, Reid G, Ter Haar JA. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, a.k.a. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1: Past and Future Perspectives. *Trends Microbiol*. 2021;29(8):747-61. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.010.
- Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(5):762-92. doi: 10.1111/1574-6976.12029.
- Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):51-7. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.006.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Satpute SK, Kulkarni GR, Banpurkar AG, Banat IM, Mone NS, Patil RH, et al. Biosurfactant/s from Lactobacilli species: Properties, challenges and potential biomedical applications. *J Basic Microbiol*. 2016;56(11):1140-58. doi: 10.1002/jobm.201600143.
- Selis NN, Oliveira HBM, Souza CLS, Almeida JB, Andrade YMF, Silva LSC, et al. *Lactobacillus plantarum* Lp62 exerts probiotic effects against *Gardnerella* vag-

- inalis ATCC 49154 in bacterial vaginosis. *Lett Appl Microbiol.* 2021;73(5):579-89. doi: 10.1111/lam.13547.
44. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2021;70(4):192.
45. Suzuki S, Tanaka K, Nishikawa K, Suzuki H, Oshima A, Fujiyoshi Y. Structural basis of hydroxycarboxylic acid receptor signaling mechanisms through ligand binding. *Nat Commun.* 2023;14(1):5899. doi: 10.1038/s41467-023-41650-7.
46. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):782-92. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.001.
47. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244.
48. van de Wijkert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One.* 2014;9(8):e105998. doi: 10.1371/journal.pone.0105998.
49. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):713-7. doi: 10.1128/JCM.42.2.713-717.2004.
50. Wilson CM, Aggio RB, O'Toole PW, Villas-Boas S, Tannock GW. Transcriptional and metabolomic consequences of LuxS inactivation reveal a metabolic rather than quorum-sensing role for LuxS in *Lactobacillus reuteri* 100-23. *J Bacteriol.* 2012;194(7):1743-6. doi: 10.1128/JB.06318-11.
51. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *mBio.* 2013;4(4):e00460-13. doi: 10.1128/mBio.00460-13.
52. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
53. Zakaria GE. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013;59(6):425-36. doi: 10.2323/jgam.59.425.
54. Zalambani C, Rizzardi N, Marziali G, Foschi C, Morselli S, Djusse ME, et al. Role of D(-)-Lactic Acid in Prevention of *Chlamydia trachomatis* Infection in an In Vitro Model of HeLa Cells. *Pathogens.* 2023;12(7):883. doi: 10.3390/pathogens12070883.

Стаття надійшла до редакції 18.10.2023. – Дата першого рішення 24.10.2023. – Стаття подана до друку 21.11.2023