

В.І. Пирогова, С.О. Шурпак,  
І.І. Охаська, Ю.Р. Дякунчак

Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького

УДК: 616.15-07-085-022:579

# МІКРОБІОТА ПІХВИ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМ ЗДОРОВ'ЯМ

**Резюме.** Стан вагінальної мікробіоти є своєрідним індикатором репродуктивного здоров'я жінки. На сьогодні встановлено, що формування нормобіоти вагінальної мікроекосистеми визначається багатьма ендо- та екзогенними факторами, а її структура може значно варіювати залежно від віку, фази менструального циклу, етнічної приналежності, характеру харчування, способу життя, у тому числі моделі статевої поведінки й гігієнічних особливостей. **Метою** огляду є представлення сучасного уявлення про вагінальний мікробіом та його значущість для репродуктивного здоров'я.

Нещодавні дослідження в галузі молекулярних методів дозволили детально вивчити мікробний склад і порівняти структуру вагінальних мікробних угруповань із наслідками для здоров'я та вагітностей. Сьогодні медицина стикається з проблемою формування патологічних мікробіоценозів, зокрема піхви, через лікування неіснуючих захворювань («уреаплазмоз», «мікоплазмоз», «гарднерельоз»); нехтування необхідністю відновлення нормального стану мікробіоти піхви після протимікробної й антимікотичної терапії; прагнення досягнення «стерильності» піхви в акушерстві та оперативній гінекології; поліпрагмазії; використання медикаментів без доказової бази тощо. Якісні й кількісні показники мікробіоти піхви, а саме частка лактобактерій у загальній бактеріальній масі, співвідношення груп мікроорганізмів є не тільки об'єктивною характеристикою самої мікробіоти, але й слугують індикаторами порушень, викликаних різними причинами.

**Ключові слова:** мікробіом, мікробіота піхви, *Lactobacillus spp.*, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт.

У процесі еволюційного та індивідуального розвитку сформувався симбіоз організму людини і його мікробної екологічної системи. Згідно із сучасними уявленнями, людина являє собою не моноорганізм, а надорганну симбіонтну систему, яка включає в себе, крім макроорганізму, сукупність певного складу мікробіоценозів, які займають той чи інший біотоп (нішу) в організмі господаря (біотопи шкіри, порожнини рота, носоглотки, шлунка, тонкої кишки, товстої кишки, піхви, матки). Натепер одним із найбільш перспективних напрямів досліджень у медицині є вивчення набору генів мікробіому різних локалізацій, а саме мікробних угруповань шлунково-кишкового тракту, шкіри, слизових оболонок статевих органів тощо. Дані колективні гени, які охоплює мікробіота людини, відомі як мікробіом людини, що переважає кодуєчу здатність генома людини [25].

Мікробіота забезпечує певні функції людського організму, без яких саме існування останнього неможливе, як неможливе здоров'я репродуктивної системи без нормальної вагінальної мікрофлори [3, 13, 27, 31]. Порушення нормальної мікрофлори піхви вже давно пов'язують із

запальними захворюваннями органів малого таза [21], невиношуванням вагітності [20], передчасними пологами [7].

Останнім часом спостерігається зростання розуміння сутності вагінальної екосистеми, хоча взаємодії між господарем, доквіллям та бактеріальними спільнотами є дуже складними [33]. Специфічні й складні мікробні спільноти (мікробіота) та їхній колективний генетичний матеріал (мікробіом) різняться не тільки між окремими індивідами, але й між різними ділянками тіла [13].

Вагінальна екосистема (мікробіота) складається з постійно присутніх (індигенна, автохтонна мікрофлора) і транзиторних (алохтонна, випадкова мікрофлора) мікроорганізмів. Індигенна мікрофлора домінує за чисельністю популяції, хоча кількість видів, що її представляють, невелика, на відміну від видової різноманітності транзиторних мікроорганізмів, загальна чисельність яких у нормі не перевищує 3-5% [26].

Стан колонізаційної резистентності піхви пов'язують із резидентною мікрофлорою, яка в жінок репродуктивного віку представлена великою групою лактобацил. Завдяки специфічній адгезії на епітеліальних клітинах піхви утворюється біоплівка, яка складається з мікроколоній

© В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, І.І. Охаська, Ю.Р. Дякунчак

лактобацил, оточених продуктами їх метаболізму — глікокаліксом. Колонізаційна резистентність передбачає сукупність механізмів, які забезпечують стабільність кількісного й видового складу нормальної мікрофлори, що запобігає заселенню піхви патогенними мікроорганізмами або надмірному розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти, і поширенню їх за межі екологічної ніші [9].

Результати численних досліджень сприяли суттєвому розширенню уявлень про регуляцію вагінальної мікроекосистеми в умовах норми. Екологія піхви залежить від взаємодії вагінального середовища та обмеженої кількості видів бактеріальної флори, особливо *Lactobacillus spp.* На основі поперечного дослідження 394 здорових жінок репродуктивного віку Ravel et al. (2011) класифікували мікробні спільноти піхви людини на п'ять типів стану спільноти (community-state types, CST) [26, 38]. Чотири із цих типів мікробіот характеризувались домінуванням різних видів *Lactobacillus* (*Lactobacillus crispatus*, CST I; *Lactobacillus gasseri*, CST II; *Lactobacillus iners*, CST III; *Lactobacillus jensenii*, CST V). Тип IV характеризувався більш високим вмістом облигатних анаеробних бактерій, включаючи *Prevotella spp.*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Aerococcus*, *Fingoldia*, *Mobilincus*, асоційованих із бактеріальним вагінозом [1, 15].

Тип вагінальної спільноти з переважанням *L. iners* розглядається як менш стабільний, ніж інші типи співтовариств, і більшою мірою пов'язаний із вагінальним дисбіозом. Секвенування генома показало, що *L. iners* має надзвичайно невеликий геном, що вказує на паразитичний або симбіотичний спосіб життя в піхві людини. Біохімічні та функціональні аналізи дозволяють припустити, що бактерії *L. iners* містять риси пробіотичних лактобацил, а також вагінальних патогенів. Роль цього виду у вагінальному здоров'ї незрозуміла, оскільки його можна виявити в нормальних умовах, а також при вагінальному дисбіозі, а саме бактеріальному вагінозі, що характеризується аномальним збільшенням бактеріального розмаїття та відсутністю типових лактобацил. Геном штамів *L. iners* також кодує інеролізін, споріднений із вагінолізином *Gardnerella vaginalis* [15, 23, 26, 33].

Отримані на сьогодні дані свідчать, що мікробіоти, у яких переважають види *Lactobacillus*, відмінні від *Lactobacillus iners*, є оптимальними для здоров'я піхви [5, 15, 33].

Лактобактерії, важливі для здоров'я піхви, продукують  $H_2O_2$ , протимікробні молекули і бактеріоцини. Бактеріоцини здатні знищувати урогенітальні патогени *in vitro* в різних умовах [28].

Молочна кислота пригнічує ріст патогенних бактерій у піхві, оскільки діє як антимікробний засіб за рахунок підтримання висококіислого рН піхви, руйнує мембрани бактеріальних клітин і стимулює імунітет організму за наявності бактеріального ліпополісахариду [1, 5, 12].

Різниця в складі вагінальної мікробіоти включно з тимчасовими зрушеннями в конкретній людині, імовірно, викликані складною взаємодією між характеристиками організму, навколишнім середовищем і статевою поведінкою, що продовжує вивчатись. Водночас встановлено, що чимало модифікованих і немодифікованих факторів, які включають статеву поведінку, расову чи етнічну приналежність, гігієну, детермінанти, які виходять за рамки індивідуального рівня, впливають на вагінальний мікробіом [4, 6, 8, 14, 27].

#### **Вагінальна мікробіота та її роль у виникненні вагінальних виділень**

Поверхня слизової оболонки піхви представляє імунологічний і фізичний бар'єри. Вагінальний бар'єр складається з глікозильованих білків та імуноглобулінів. Глікозильовані білки (сіалоглікопротеїни), такі як муцин, у вигляді щільного мастила забезпечують фізичний бар'єр, який захищає епітеліальні клітини від патогенів [11]. Імунологічний бар'єр забезпечують імуноглобуліни IgG і секреторний sIgA, які розпізнають та нейтралізують антигенні мікробні продукти. *Gardnerella vaginalis* секретує сіалідазу, яка руйнує слиз шляхом розщеплення її глікопротеїнів. При цьому утворюється сіалова кислота, яка потім поглинається *G. vaginalis* [18]. Слизова оболонка піхви містить імунні клітини (нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити), які на своїй поверхні мають спеціалізовані tool- та pod-подібні рецептори, за допомогою яких вони розпізнають патогенні види мікроорганізмів [1]. Мікробний ліпополісахарид стимулює, запускає вивільнення цитокінів і хемокінів, таких як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 та фактор некрозу пухлин  $\alpha$ . Захисна функція слизового шару посилюється мікробіотою з переважанням *Lactobacillus spp.*, а зміни в складі мікробного співтовариства піхви значно впливають на цілісність захисного поверхневого шару слизової оболонки [2]. *Lactobacillus spp.* і молочна кислота через численні механізми сприяють протимікробному захисту без запуску імуноопосередкованого запалення на відміну від патогенних анаеробів [37].

Вагінальна мікробіота є динамічною спільнотою різноманітних видів бактерій, які піддаються як внутрішнім, так і зовнішнім впливам: коливанням рівнів статевих гормонів, стадіям менструального циклу, сексуальній активності, антибіотикотерапії, використанню оральних контрацептивів та вагінального спринцювання, менопаузі, вагітності, лактації, цукровому діабету і стресу [17].

На склад вагінальної мікробіоти впливають генетичні та епігенетичні фактори [17, 24]. Нещодавні досягнення в галузі секвенування ДНК показали, що домінуючі види *Lactobacillus* здорової вагінальної мікробіоти включають *L. crispatus*, *L. iners*, *Lactobacillus gasseri* і *Lactobacillus jensenii*, тоді як такі анаероби, як *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera* тощо, викликають бактеріальний вагіноз (БВ) [31]. Поширеність цих мікроорганізмів у вагінальній мікробіоті варіює в різних етнічних групах та континентах. На відміну від кишечника, різноманітність вагінальної мікробіоти пов'язана з підвищеним ризиком дисбіотичних станів і запальних захворювань геніталій, які можуть вплинути на репродуктивну функцію [23].

Найбільш частими причинами вагінальних виділень, не пов'язаними з ІПСШ, є бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт та кандидозний вульвовагініт [34].

Найбільш поширеним видом вагінального дисбіозу в жінок репродуктивного віку є бактеріальний вагіноз (БВ). БВ поширений у 29-70% жіночої популяції, характеризується зниженням кількості лактобактерій та надлишковим зростанням анаеробів, таких як *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* тощо [32]. Вони створюють гетерогенне вагінальне середовище зі зниженим рівнем молочної кислоти, рН >4,5 і великою кількістю коротколанцюгових жирних кислот, таких як ацетат, бутират, пропіонат та сукцинат, які зумовлюють появу специфічного запаху. При цьому явна запальна відповідь не виявляється, кількість лейкоцитів залишається в межах норми [16].

Для діагностики бактеріального вагінозу (БВ) у клінічних випадках використовуються критерії Amsel, які включають вагінальний рН >4,5, наявність гомогенних, сірувато-білих виділень із піхви, «ключових» клітин (десквамовані епітеліальні клітини піхви з адсорбованими поліморфними бактеріями) і позитивний тест із 10% калієм гідроксидом [22]. Однак виявлення виділень з іншими характеристиками має низьку специфічність (26%) та позитивне прогностичне значення (27%), а критерієм із найвищою специфічністю є наявність «ключових» клітин (86%). Наявність щонайменше трьох критеріїв значно збільшує можливість проведення верифікації бактеріального вагінозу, що дозволяє досягти чутливості 97% і специфічності 90% [19].

Система оцінки Nugent є більш чутливою та специфічною порівняно з критеріями Amsel у діагностиці БВ, хоча діагностика потребує, щоб мікроскопію проводив досвідчений лікар клінічної лабораторної діагностики. Для діагностики за системою Nugent використовують мікроскопію

збарвлених за Грамом мазків вагінальних виділень із визначенням домінування лактобацил (грампозитивні палички), проміжного рівня грам-негативної мікрофлори (*Gardnerella* і *Bacteroides*) до відсутності лактобацил і переважання грам-негативних/варіабельних паличок. Оцінка 0-3 відповідає вагінальному здоров'ю з переважанням лактобацил, оцінка 4-6 вказує на проміжне, змішане вагінальне бактеріальне середовище, тоді як оцінка >7 свідчить про бактеріальний вагіноз [10].

Критерії Хея — Айсона (Hay-Ison criteria) дозволяють оцінити як бактерії, асоційовані з бактеріальним вагінозом, так і інші мікроорганізми [19]. Крім того, дані критерії набагато простіші для застосування в клінічній практиці:

- 0-а ступінь — ознаки БВ та лактобацили відсутні, у мазках визначаються лише епітеліальні клітини;
- 1-й ступінь (нормальна картина) — переважають морфотипи лактобацил;
- 2-й ступінь (проміжний) — визначається змішана мікрофлора, невелика кількість лактобацил, наявні морфотипи *Gardnerella* чи *Mobiluncus*;
- 3-й ступінь (БВ) — у мікрофлорі превалюють морфотипи *Gardnerella spp.* та/або *Mobiluncus spp.* і «ключові» клітини. Лактобацили можуть бути відсутніми або визначатися в незначній кількості;
- 4-й ступінь — у мазку визначаються грам-позитивні коки, лактобацили відсутні (характерно для аеробного вагініту).

БВ пов'язаний із підвищеним ризиком зараження ІПСШ (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, ВПГ-1, 2, ВПЛ, ВІЛ, *Treponema pallidum*), асоційований із вищою частотою запальних захворювань органів малого таза, передчасним розривом плідних оболонок, хоріоамніонітом та передчасними пологодами [36].

Аеробний вагініт (АВ) схожий за ступенем руйнування нормальної вагінальної мікробіоти з бактеріальним вагінозом, однак при цьому наявні ознаки запалення (значна кількість лейкоцитів) і переважання кишкових аеробних бактерій, таких як *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus* групи В. Клінічні особливості АВ включають запалення слизової оболонки піхви з жовтими липкими виділеннями без рибного запаху, вагінальний рН >6, а також свербіж, печіння та диспареунію. Частота АВ досягає 25% серед жінок репродуктивного віку й асоціюється з важкими несприятливими гінекологічними та акушерськими наслідками, включаючи висхідну інфекцію, передчасний розрив плідних оболонок і передчасні пологи [19, 36].

Методами діагностики аеробного вагініту є мікроскопія та бактеріологічне дослідження

вагінальних виділень. За кордоном у діагностиці застосовують Шкалу оцінки аеробного вагініту, яка включає інформацію про бактеріальну флору, тип епітелію та лейкоцитів із кількісним індексом від 0 до 10 (табл.).

Індекс від 0 до 2 свідчить про відсутність АВ, 3-4 — про наявність АВ легкого ступеня, 5-6 — про наявність АВ помірного ступеня, 7-10 — про тяжкий ступінь АВ [29, 36].

**Таблиця. Шкала оцінки аеробного вагініту**

Фонові бактеріальна флора	
Незначна	0
Невелика кількість коліформних бактерій	1
Коки та ланцюжки коків	2
Лактобацили	
Переважають	0
Зниження кількості	1
Відсутні	2
Усі лейкоцити	
<10 в полі зору	0
≤10 на епітеліальну клітину	1
>10 на епітеліальну клітину	2
Токсичні лейкоцити	
Відсутні або поодинокі	0
≤50% від усіх лейкоцитів	1
>50% від усіх лейкоцитів	2
Парабазальні клітини	
Відсутні	0
≤10% від усіх епітеліальних клітин	1
>10% від усіх епітеліальних клітин	2

Видова ідентифікація етіологічно значущих мікроорганізмів, а також їх кількісна оцінка можливі за допомогою бактеріологічного дослідження з визначенням чутливості до антимікробних препаратів.

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) є другою за поширеністю причиною вагінальних виділень після БВ. За оцінками, приблизно 75% жінок репродуктивного віку в житті мають принаймні один епізод цієї інфекції. Близько 90% інфекцій викликані видами *Candida albicans*, а решта — *non-albicans* видами, головним чином *C. glabrata*, і нерідко *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* [34]. У 40-50% жінок із першим епізодом КВВ спостерігаються рецидиви. Близько 5% жінок страждають від постійних рецидивів, чому сприяє низка факторів (прийом антибіотиків, вагітність, вживання оральних контрацептивів, діабет, ризикована сексуальна поведінка, щільна синтетична білизна, ВІЛ), також можлива генетична схильність.

Клінічна картина зазвичай включає вагінальний і вульварний свербіж, термінальну дизурію, виділення з піхви від сирих до водянистих. Жоден

із симптомів не є патогномонічним для КВВ, тому діагноз, заснований лише на клінічних результатах, є ненадійним. Кислотність вагінальних виділень зазвичай нормальна (рН <4,5). Клінічна картина варіює від ексудативного синдрому з рясними виділеннями та важкою еритемою з білими бляшками на стінках піхви до мінімальних виділень. Діагностика базується на мікроскопічному дослідженні вагінальних виділень із забарвленням метиленовим синім, за Грамом або нативного матеріалу [34]. Наявність гіллясто-подібних псевдогіфів чи ниркоподібних дріжджів є діагностичною ознакою.

Вагінальні симптоми, такі як неприємний запах, свербіж та виділення, є найбільш поширеними скаргами, що пред'являють жінки всіх вікових груп і особливо репродуктивного віку. Щорічно тільки в США виділення з піхви є причиною понад 10 мільйонів візитів до лікарів [35]. За оцінками дослідників, частка патологічних вагінальних виділень становить до 38% у структурі звернень по медичну допомогу [39]. Як лікарі, так і пацієнтки часто сприймають вагінальні виділення як прояв інфекційного захворювання. Проте це є найбільш поширеною клінічною помилкою, що потребує в сумнівних випадках проведення поглибленого обстеження пацієнток [30].

## Висновок

Дисбіотичні процеси, що перебігають безсимптомно, характеризуються низкою особливостей, серед яких важливим є суттєве зниження кількості й зміна складу у вагінальній мікробіоті представників роду *Lactobacillus*, що не забезпечує повною мірою колонізаційну резистентність вагінального біотопу, призводить до надмірного розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів. Практично будь-які умовно-патогенні мікроорганізми, наявні у вагінальній мікробіоті жінки, можуть стати причиною інфекційно-запального процесу, в основі патогенезу якого лежить різнопланова взаємодія мікрофлори, імунних та неімунних механізмів захисту організму. Стійкі порушення в складі мікробіоти піхви разом із змінами локальної імунної реактивності можуть стати причиною порушень репродуктивної функції.

Розуміння сутності вагінального мікробіому, використання в практиці клінічних настанов і рекомендацій щодо діагностики аномальних вагінальних виділень дозволить провести ефективну верифікацію причин патології на первинному рівні медичної допомоги та забезпечити пацієнткам ефективний менеджмент лікарями загальної практики — сімейними лікарями.



## Список використаної літератури

1. Aldunate M, Srbinski D, Hearps 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. [PubMed: 26082720]
2. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. *Front. Med. (Lausanne).* 2018;5:181.
3. Bing M, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and diseases. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. [PubMed: 22746335]
4. Blekhan R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 2015;16:191. [PubMed: 26374288]
5. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis — striving for long-term cure. *BMC Infect Dis.* 2015;15:292. [PubMed: 26219949]
6. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine.* 2014; 32:1543-52. [PubMed: 24135572]
7. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:11060-5. [PubMed: 26283357]
8. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology.* 2014;160:2272-82. [PubMed: 25073854]
9. 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; 4:132-52.
10. Gaydos CA, Beqaj S, Schwebke JR et al. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2017;130:181.
11. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil. Steril.* 2015;104(6):1351-7.
12. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012; 160:267-82. [PubMed: 22683415]
13. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the health human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-14. [PubMed: 22699609]
14. Jespers C, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis.* 2015;15:115. [PubMed: 25879811]
15. Jespers V, Menten J, Smet H, Poradosú S, Abdellati S, Verhelst R, et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* 2012;12:83. [PubMed: 22647069]
16. Joziani B, Paulo CG, Iara ML, William JL, Steven SW. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in vaginal fluid: relation to bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Reprod. Sci.* 2015;22(8): 964-8.
17. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* 2017 April; 129(4):643-654. doi:10.1097/AOG.0000000000001932
18. Lewis WG, Robinson LS, Gilbert NM, Perry JC, Lewis AL. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted *Actinobacterium Gardnerella vaginalis*. *J. Biol. Chem.* 2013;288(17): 12067-79.
19. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex. Transm. Infect.* 2017;93(1):8-10.
20. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G, Liu C, Fredricks DN. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Matern Child Health J.* 2015;19:2682-7. [PubMed: 26156825]
21. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2004;104:761-9. [PubMed: 15458899]
22. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016;29(2):223-38.
23. Petrova MI, Reid G, Vanechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol.* 2017;25(3):182-91.
24. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015;6:81.
25. Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
26. 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. [PubMed: 20534435]
27. Relman DA. The human microbiome and the future of medicine. *JAMA.* 2015;314:1127-8. [PubMed: 26372576]
28. Ruiz FO, Pascual L, Giordano W, Barberis L. Bacteriocins and other bioactive substances of probiotic lactobacilli as biological weapons against *Neisseria gonorrhoeae*. *Pathog Dis* 2015;2:11.
29. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS.* 2018;29(13):956462418785451.
30. Sivaranjini R, Jaisankar T, Thappa DM, Kumari R, Chandrasekhar L, Malathi M, et al. Spectrum of vaginal discharge in a tertiary care setting. *Trop. Parasitol.* 2013;3(2):135-9. doi: 10.4103/2229-5070.122140.
31. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol.* 2017;595(2):451-63.
32. Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL, Djukovic D, Hoffman NG, Raftery D, et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *MBio.* 2015;6(2):e00204-15. doi: 10.1128/mBio.00204-15.
33. van de Wijgert 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:e105998. [PubMed: 25148517]
34. Van Schalkwyk J, Yudin MH; Infectious Disease Committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37:266.
35. Venugopal S, Gopalan K, Devi A, Kavitha A. Epidemiology and clinicoinvestigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.* 2017;38(1):69-75.
36. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J, Martinez-de-Oliveira J et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;35(4):657-64.
37. Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG.* 2016;124(4):606-11.
38. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007;1:121-33. [PubMed: 18043622]
39. Zemouri C, Wi TE, Kiarie J, Seuc A, Mogasale V, Latif A, Broutet N. The performance of the vaginal discharge syndromic management in treating vaginal and cervical infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163365. doi: 10.1371/journal.pone.0163365.