

KAROLINA KOCZUR 

karolina.koczur@doctoral.uj.edu.pl

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Św. Anny 12, 31-008 Kraków

Medical College, Jagiellonian University, Św. Anny 12, 31-008 Cracow

Mikrobiota dróg moczowo-płciowych: przyczyny zmienności

Urogenital tract microbiota: Causes of variability

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2024.005>

Abstrakt

Mikrobiota dróg moczowo-płciowych jest kluczowa dla zachowania zdrowia reprodukcyjnego i seksualnego kobiet. Natomiast przyczyny jej zmienności nie są w pełni zrozumiane. Rodzaj *Lactobacillus* najliczniej występuje w bakteryjnej mikrobiomie pochwy człowieka. Jest on istotny dla zachowania prawidłowego mikrośrodowiska pochwy, a jego utrata może prowadzić do różnych chorób ginekologicznych i infekcji. Bakteriocyny i nadtlenek wodoru, wytwarzane przez *Lactobacillus*, hamują rozwój drobnoustrojów i utrzymują niskie pH w pochwie. Uważa się, że na kształtowanie się mikrobioty dróg moczowo-płciowych w największym stopniu wpływać mogą estrogeny i czynniki związane ze stylem życia, w tym aktywność seksualna, stosowanie antybiotyków, stres psychiczny i stosowana dieta. Wydaje się, że znaczenie może mieć również aktywność fizyczna, ale badania jej wpływu są nieliczne. Sugeruje to konieczność dalszych badań tego zagadnienia. Co więcej, istnieje duże zróżnicowanie w składzie bakteryjnym pochwy pomiędzy kobietami z różnych grup etnicznych. Fakt ten podkreśla, że właściwości organizmu nosiciela mogą odgrywać znaczącą rolę w kształtowaniu składu gatunkowego tych zbiorowisk.

Słowa kluczowe: mikrobiota dróg moczowo-płciowych, *Lactobacillus*, estrogeny, stres, dieta

Abstract

The microbiota of the urogenital tract is crucial for maintaining women's reproductive and sexual health. The reasons for its variability are not fully understood. *Lactobacillus* is the most abundant genus in the bacterial microbiome of the human vagina. It is important for maintaining the proper vaginal microenvironment, and its loss may lead to various gynecological diseases and infections. Bacteriocins and hydrogen peroxide, produced by *Lactobacillus*, inhibit the growth of microorganisms and maintain a low pH in the vagina. It is believed that estrogen and lifestyle factors, including sexual activity, antibiotics, psychosocial stress and diet, may have the greatest impact on the formation of the urogenital tract microbiota. Physical activity may also play an important role, but studies on its impact are sparse. This suggests the need for further exploration of this topic. Moreover, it's known that there is significant variation in the vagina's bacterial composition between different ethnic groups. This emphasizes that the host organism may play an important role in shaping the species composition of these communities.

Key words: microbiota of the urogenital tract, *Lactobacillus*, estrogens, stress, diet

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zdrowie reprodukcyjne to: „stan pełnego dobrostanu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko brak choroby lub niepełnosprawności, we wszystkich kwestiach związanych z układem rozrodczym oraz jego funkcjami i procesami” (WHO). Wśród wielu czynników wpływających na zdrowie reprodukcyjne kobiet, skład mikrobioty dróg moczowo-płciowych wydaje się mieć istotne znaczenie. Dysbioza mikrośrodowiska pochwy może znacząco go zaburzyć prowadząc do licznych chorób i infekcji (Gajer i współaut. 2012).

Mikrobiotę dróg moczowo-płciowych stanowią liczne drobnoustroje, które mogą działać zarówno ochronnie, jak i być czynnikiem ryzyka dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet. Zdominowana jest przez taksony należące do pięciu gromad bakterii: *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* oraz *Firmicutes* (ten ostatni dominuje w szczepie rodzaju *Lactobacillus*) (Kaur i współaut. 2020). Pośród różnych rodzajów bakteryjnych, w zdrowej mikrobiocie pochwy najliczniej występuje (nawet 95%) rodzaj *Lactobacillus* (tj. bakterie kwasu mlekowego) (Ihan i współaut. 2019). Odgrywa on istotną rolę dla zachowania zdrowego środowiska dróg moczowo-płciowych i ochrony przed innymi drobnoustrojami. Uważa się, że wydzielina pochwy i komórki nabłonka pochwy,

które ulegają złuszczeniu są głównymi źródłami składników odżywczych wspierających rozwój bakterii. Wydzielina z pochwy zawiera składniki odżywcze m.in. białka, węglowodany oraz śluz szyjkowo-pochwowy, bogaty w mucyny i glikoproteiny (Owen i Katz 1999). Dodatkowo nabłonek pochwy jest bogaty w glikogen, który uważany jest za kluczowy składnik odżywczy do namnażania się *Lactobacillus*, a w dalszej kolejności rozkładany do kwasu mlekowego, sprzyjając kwaśnemu środowisku pochwy (Mirmonsef i współaut. 2014). Czynniki wytwarzane przez *Lactobacillus* takie jak nadtlenek wodoru czy bakteriocyny, hamują rozwój mikroorganizmów chorobotwórczych poprzez utrzymanie niskiego pH środowiska pochwy oraz poprzez zakłócenia integralności błon komórkowych bakterii (Huang i współaut. 2014). Dodatkowo metabolity produkowane przez *Lactobacillus* stymulują wytwarzanie peptydów i cytokin przeciwzapalnych. Omawiany rodzaj bakterii odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu stabilności mikrośrodowiska pochwy, poprawie obrony immunologicznej, a także ochronie przed chorobami ginekologicznymi, takimi jak HPV (*Human Papilloma Virus*) i bakteryjne zapalenie pochwy (Mei i Li 2022).

Opierają się na kompozycje różnych gatunków *Lactobacillus*, można je podzielić na pięć różnych „typów zbiorowości” (ang. *Community State Types*, CSTs). W zbiorowościach CST I, II, III, V dominują kolejno *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*

oraz *L. actobacillus jensenii*. Jednak nie wszystkie zbiorowości są bogate w szczepy *Lactobacillus*. CST IV cechuje się ich niską obecnością kosztem wzrostu liczebności bakterii beztlenowych (m.in. *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* sp., *Atopobium* sp., *Megasphaera* sp.). Nie jest jasne, dlaczego spośród 250 gatunków *Lactobacillus* tylko cztery z nich są dominujące w mikrobiocie pochwy (Kullar i współaut. 2023).

Mikrobiota pochwy, początkowo uznawana za względnie stałą, cechuje się dużą heterogennością, zależną zarówno od czynników osobniczych, jak i środowiskowych (Huang i współaut. 2014). Wyniki licznych badań pokazują zmienność mikrobioty pomiędzy kobietami z różnych grup etnicznych. Zhou i współaut. wykazali, że szczepy *Lactobacillus* były dominujące w 91% u kobiet pochodzenia europejskiego, ale tylko w 68% u kobiet pochodzenia afrykańskiego (Zhou i współaut. 2007). Podobną zależność zaobserwowano w badaniu Ravel i współaut., gdzie szczepy *Lactobacillus* dominowały w 80,2% u Azjatek, w 89,7% u kobiet pochodzenia europejskiego, w 59,6% u Afroamerykanek i tylko w 61,9% u kobiet latynoskich (Ravel i współaut. 2011). Dodatkowo mikrobiota dróg moczowo-płciowych oprócz zmian międzyosobniczych charakteryzuje się wewnątrzosobniczą zmiennością w krótkich odstępach czasowych. Gajer i współaut. (2012) analizowali próbki 32 kobiet zbierane dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni. Skład niektórych społeczności bakteryjnych zmienił się w czasie, podczas gdy inne pozostały na stosunkowo stabilnym poziomie. Czynniki, będące przyczyną tej dynamiki nie są dobrze poznane. Wyraźne różnice w bakteryjnym środowisku pochwy pomiędzy kobietami, zwłaszcza tych o różnym pochodzeniu etnicznym sugerują, że organizm nosiciela może odgrywać znaczącą rolę w kształtowaniu składu gatunkowego tych zbiorowisk, chociaż nie jest to jedyny czynnik, co omówiono poniżej.

MIKROBIOTA DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH W ONTOGENEZIE KOBIETY

Z perspektywy zdrowia reprodukcyjnego etapy życia kobiety można podzielić na cztery

główne okresy: dojrzewanie, cykle menstruacyjne, ciąża i menopauza. Obserwuje się, że mikrobiota dróg moczowo-płciowych na różnych etapach cyklu życia reprodukcyjnego kobiet ma odrębną strukturę i skład. Zmiany jakościowe i ilościowe w bakteryjnym mikrobiomie pochwy korespondują z fluktuacjami w stężeniu hormonów na przestrzeni różnych etapów życia, jak i cyklu menstruacyjnego kobiet. W szczególności dotyczy to różnic w obfitości szczepów *Lactobacillus* i zmieniającymi się stężeniami estrogenów (Kaur i współaut. 2020). Zwiększają one objętość wydzieliny pochwowej, powodując pogrubienie nabłonka pochwy oraz sprzyjają gromadzeniu się glikogenu, który pobudza proliferację *Lactobacillus* (Farage i współaut. 2006). Powszechnie proponowanym mechanizmem, dzięki któremu estrogeny mogą zwiększać ilości pałeczek *Lactobacillus* jest zwiększenie dostępności wolnego glikogenu w błonie śluzowej pochwy. Estrogen stymuluje wytwarzanie i gromadzenie glikogenu, który jest rozkładany przez alfa amylazę do cukrów prostych, stanowiących bezpośrednią pożywkę dla omawianych szczepów bakteryjnych (Nunn i współaut. 2016). Zbiorowiska drobnoustrojów pochwy charakteryzują się większą różnorodnością we wczesnych stadiach dojrzewania, w których przeważają bakterie *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*. Ze względu na brak dominacji *Lactobacillus*, wyższe pH pochwy i mniejszą produkcję glikogenu młode dziewczęta są mniej odporne na infekcje dróg rodnych. W późniejszym wieku mikrobiom staje się bardziej jednorodny z dominacją szczepów *Lactobacillus*, co powiązane jest ze wzrastającym poziomem estrogenów na tym etapie rozwoju (Kaur i współaut. 2020). W okresie reprodukcyjnym stężenie estrogenów fluktuuje podczas cyklu menstruacyjnego. Jest ono niskie podczas miesiączki, osiąga maksimum przed owulacją, następnie spada i ponownie wzrasta w środku fazy lutealnej (Gajer i współaut. 2012). Wykazano, że towarzyszą temu zmiany w zawartości glikogenu, którego metabolity są pożywką do namnażania się *Lactobacillus* (Sjöberg i współaut. 1988). W okresie reprodukcyjnym mikrobiota pochwy bogata jest wyłącznie w taksony należące do *Firmicutes*.

Wyjątkiem jest menstruacja, podczas której dochodzi do rozwoju bakterii beztlenowych. Obecne są wtedy *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacterioidetes* oraz *Actinobacteria*. Przypisuje się to zmniejszeniu kwaśnego środowiska pochwy z powodu obecności krwi menstruacyjnej, podwyższającej pH (Eschenbach i współaut. 2000). Co więcej, obecne w tym czasie żelazo staje się dla bakterii beztlenowych dodatkową pożywką, na której się namnażają (Roberts i współaut. 2019). Z drugiej strony badanie Gajer i współaut. (2012) nie wykazało żadnych zmian w różnorodności bakteryjnej podczas miesiączki, pomimo zmniejszenia jej stabilności. Z kolei fazę folikularną charakteryzuje brak lub znaczący spadek liczebności wyżej wymienionych gromad w porównaniu do *Firmicutes*, co przyczynia się to do zmniejszenia ryzyka infekcji w tej fazie cyklu (Kaur i współaut. 2020). Związek estrogenów ze szczepami *Lactobacillus* widoczny jest również w okresie menopauzy. Obserwuje się wtedy znaczący spadek tych hormonów, a co za tym idzie również zmniejsza się odkładanie glikogenu w ścianach pochwy. Utrudnia to namnażanie pałeczek kwasu mlekowego i produkcję kwasu mlekowego. W rezultacie poziom pH w pochwie wzrasta, co sprzyja rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów chorobotwórczych w mikrobiomie pochwy (Farage i współaut. 2010). Co więcej, wykazano że estrogenowa terapia zastępcza u kobiet po menopauzie zwiększyła kolonizację *Lactobacillus* w ekosystemie pochwy (Shen i współaut. 2016; Vitali i współaut. 2017).

W okresie przed i okołomenopauzalnym mikrobiota pochwy zawiera większą liczebność typu *Firmicutes* porównując z okresem po menopauzie, w którym dominuje *Proteobacteria*, *Bacterioidetes* i *Actinobacteria* (Kaur i współaut. 2020). W badaniu przekrojowym przeprowadzonym przez Brotmana i współaut. (2014) zaobserwowano, że liczebność *Lactobacillus* w pochwie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym wynosiło 83%, natomiast u kobiet po menopauzie – 54%. W tym samym badaniu wykazano, że status względem menopauzy i typy zbiorowości bakteryjnych CST są ze sobą ściśle powiązane: kobiety w okresie okołomenopauzalnym najczęściej klasyfikowano jako CST IV

(niska liczebność *Lactobacillus*) lub CST II (duża liczebność *L. gasseri*), natomiast kobiety po menopauzie typowano jedynie do CST IV, charakteryzującego się dużą liczebnością bakterii beztlenowych z rodzajów *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* i *Streptococcus* (w porównaniu do kobiet przed menopauzą z CST zdominowanymi przez *L. crispatus* i *L. iners*).

Próbując zrozumieć wpływ cyklu miesięczkowego na zmiany w składzie ilościowym i jakościowym zbiorowisk bakteryjnych, Gajer i współaut. (2012) wykazali, że skład ten wydaje się bardziej stabilny z przewagą *Lactobacillus*, gdy poziom estrogenów jest najwyższy (Gajer i współaut. 2012). Zaobserwować można tę tendencję również podczas ciąży, kiedy poziom estrogenów jest wysoki. Wzrasta on wtedy znacząco z powodu dodatkowego estrogenu wytwarzanego przez łożysko. Badania oceniające mikrobiom pochwy podczas ciąży wykazały, że zbiorowiska bakteryjne są wtedy bardziej stabilne i charakteryzują się większą liczebnością pałeczek kwasu mlekowego niż u kobiet niebędących w ciąży. Co więcej, zbiorowiska pochwy kobiet ciężarnych są zwykle zdominowane przez *Lactobacillus crispatus* lub *Lactobacillus iners*, natomiast rzadko obserwuje się CST IV (w którym nie dominuje *Lactobacillus*) (Romeo i współaut. 2014).

Pomimo tego, że wiele badań wykazuje związek między stężeniem estrogenów, a liczebnością szczepów *Lactobacillus* są one w dużej mierze oparte jedynie na obserwacjach, związanych ze zmianami mikrobiologicznymi pochwy, które zachodzą w okresach życia, w których zmienia się poziom estrogenów. Z kolei nieliczne badania, w których poziom tych hormonów był mierzony nie potwierdzają omawianych zależności. Mirmonsef i współaut. (2016) wykazali, że poziom wolnego glikogenu nie był istotnie powiązany z estradiolem, jedynie z niskim pH. W kolejnym badaniu wolny glikogen wykrywany był zarówno u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, jak i pomenopauzalnym i korelował z obecnością *Lactobacillus* w obu grupach. Wyniki te wskazują na złożoność związku między menopauzą, a mikrobiotą pochwy (Mirmonsef i współaut. 2015). Inne badanie oceniające po-

ziom estrogenów w ślinie w porównaniu z glikogenem i *Lactobacillus* nie wykazało żadnych powiązań. Glikogen, a nie estradiol okazał się być powiązany ze składem mikrobiologicznym pochwy (Nunn i współaut. 2020).

INFEKCJE I ZABURZENIA W MIKROBIOCIE DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH

Bakteryjne zapalenie pochwy (BV) jest najczęstszym zaburzeniem mikrobioty dróg moczowo-płciowych u kobiet. Co roku cierpi na niego ok. 30% kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się zmniejszeniem liczebności *Lactobacillus* i wzrostem liczebności bakterii beztlenowych (Bradshaw i współaut. 2013). Wynik Nugenta jest jednym z kluczowych narzędzi diagnostycznych BV. Pośredni wynik Nugenta (4–6) jest postrzegany jako ryzyko rozwoju BV (Guedou i współaut. 2012). Badania sugerują, że irygacja pochwy wydaje się najsilniej powiązana ze zwiększonym ryzykiem dysbiozy pochwy (Klebanoff i współaut. 2010; Lewis i współaut. 2017). Ponadto palenie jest kolejnym dobrze znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko dysbiozy pochwy i BV (Cherpes i współaut. 2008, Hellberg i współaut. 2000), m.in. poprzez wpływ na produkcję estrogenów (Westhoff i współaut. 1996) oraz zmianę profilu wytwarzania metabolitów przez mikrobiom pochwy, szczególnie poprzez zwiększenie poziomu nikotyny i jej pochodnych, a także amin biogennych. Wśród kobiet zakwalifikowanych do CST-IV, aminy biogenne, w tym agmatyna, kadaweryna, putrescyna, tryptamina i tyramina, były znacznie wyższe u palaczek, podczas gdy dipeptydy były niższe u palaczek. Wiadomo, że te aminy biogenne wpływają na wirulencję patogenów zakaźnych i przyczyniają się do nieprzyjemnego zapachu pochwy (Nelson i współaut. 2018). Bakteryjne zapalenie pochwy zwiększa ryzyko nabycia chorób przenoszonych drogą płciową takich jak: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, wirus opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2), HPV i HIV (Brotman i współaut. 2010; Cherpes i współaut. 2003; Liang i współaut. 2019; Myer i współaut. 2005).

Z kolei grzybica wywołana *C. albicans* to jedna z częstszych infekcji błony śluzowej żeńskich narządów płciowych. Większość kobiet (>75%) przynajmniej raz w życiu cierpi na infekcje *Candida* (Bongomin i współaut. 2017). Głównymi modyfikatorami składu mikrobioty pochwy są antybiotyki i leki przeciwgrzybicze ukierunkowane na infekcje pochwy. Metronidazol i klindamycyna są antybiotykami pierwszego rzutu w leczeniu BV. Wskaźniki wyleczeń krótkoterminowych wynoszą około 80%, a odsetek nawrotów w ciągu 6–12 miesięcy wynosi 50% (Bradshaw i Sobel 2016). Badania wykazały, że stosowanie metronidazolu, doksycykliny, azytromycyny, klotrimazolu i flukonazolu nie ma istotnego wpływu na ogólną liczbę bakterii *Lactobacillus* (Nyirjesy i współaut. 2006). Z drugiej strony w innym badaniu oceniającym mikrobiotę pochwy w leczeniu BV metronidazolem i klindamycyną, po leczeniu antybiotykami, 43% kobiet zgłosiło utrzymujące się dolegliwości związane z nieprawidłową wydzieliną z pochwy. Utrzymujące się dolegliwości były bardziej powszechne u kobiet przyjmujących metronidazol (70%) niż u kobiet przyjmujących klindamycynę (18%). Dodatkowo mikrobiota pochwy kobiet z uporczywymi dolegliwościami zawierała istotnie wyższą względną liczebność bakterii *Ureaplasma* (Zwittink i współaut. 2021). *Ureaplasma* jest z natury oporna na metronidazol, ale zwykle wrażliwa na klindamycynę (Sweeney i współaut. 2017). Z kolei w badaniu Melkumyana i współaut. (2015) analizowano wrażliwość 123 szczepów *Lactobacillus* na antybiotyki. Wszystkie szczepy *Lactobacillus* były wrażliwe na ampicylinę, cefazolinę, cefotaksym i wankomycynę, a niewrażliwe na metronidazol, trimetoprim/sulfametoksazol i lewofloksacynę. Szczepy *Lactobacillus* wykazywały różną wrażliwość na gentamycynę, klindamycynę, erytromycynę, cyprofloksacynę i tetracyklinę. Zjawisko preferencyjnego selektywnego wpływu antybiotyków na skład *Lactobacilli* mikrobioty pochwy, w którym niektóre gatunki *Lactobacillus* przeżywają jako część mikrobioty pochwy i mają selektywną przewagę nad innymi typami, należy wziąć pod uwagę podczas leczenia infekcji pochwy i dysbiozy.

AKTYWNOŚĆ SEKSUALNA

Aktywność seksualna może prowadzić do zaburzeń równowagi mikrobiologicznej lub dysbiozy dróg moczowo-płciowych. Może być to związane z przeniesieniem konkretnego patogenu bakteryjnego (Schwebke 2009), przeniesieniem faga atakującego ochronne bakterie kwasu mlekowego (Pavlova i współaut. 1997) lub ze stosowaniem lubrykantów dopochwowych, które zakłócają normalny ekosystem (Marrazzo i współaut. 2010). Badania sugerują również, że u kobiet, które nie odbyły stosunku płciowego, mało prawdopodobne jest zakażenie BV (Yen i współaut. 2003). Istnieją też badania, które wykazały, że kontakt seksualny bez penetracji, taki jak: seks oralny, używanie zabawek erotycznych lub wzajemna masturbacja może również zwiększać ryzyko zmiany mikrobioty pochwy (Fethers i współaut. 2009). BV predysponuje dotknięte nim kobiety do infekcji przenoszonych drogą płciową i niekorzystnych skutków ciąży, takich jak przedwczesny poród i martwe urodzenie (Leitich i współaut. 2003). Chociaż nie jest pewne, czy BV może być przenoszona drogą płciową, badania wykazały, że zwiększa ryzyko przeniesienia HIV i innych chorób wenerycznych (cytowanie). Wiadomo również, że nowy partner seksualny zwiększa ryzyko wystąpienia BV u kobiety (Schmid i współaut. 2000). W badaniu Mitchell i współaut. (2012) wykazano, że wśród kobiet, które były dziewicami, kolonizacja pochwy bakteriami wywołującymi bakteryjne zapalenie pochwy była rzadka. BV może także powodować przedwczesny poród. Poród przedwczesny (<32 tygodnie) był zazwyczaj wynikiem infekcji w jamie macicy, spowodowanej wnikaniem bakterii pochwowych przez szyjkę macicy. Najbardziej rozpowszechnionymi gatunkami z tym związanymi były *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides*, *Gardnella vaginalis* i *Fusobacterium nucleatum* (Goldenberg i współaut. 2000). W przypadku porodu drogami natury noworodek jest narażony na różnorodne mikroorganizmy, w tym te napotykane podczas przechodzenia przez kanał rodny matki. Badania sugerują, że noworodki pozyskują swoją pierwotną mi-

krobiotę z pochwy i kału swoich matek (Mändar i współaut. 1996). Wykazano, że sposób porodu również jest istotny dla kształtowania się mikrobioty pochwy. Noworodki urodzone drogami natury nabywały społeczności mikrobiologiczne podobne do mikrobioty pochwy ich matki, najczęściej zdominowanej przez *Lactobacillus*, *Prevotella* lub *Sneathia*, podczas gdy noworodki urodzone przez cesarskie cięcie nabywały społeczności mikrobiologiczne podobne do tych zasiedlających skórę ich matki, zdominowane przez *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* (Dominguez-Bello i współaut. 2010). Narażenie na działanie środków plemnikobójczych, β -laktamów lub innych środków przeciwdrobnoustrojowych jest kolejnym czynnikiem ryzyka dla zaburzenia równowagi mikrobioty pochwy i może zmniejszyć częstość występowania pałeczek kwasu mlekowego, a w konsekwencji zwiększyć podatność na infekcje pochwy (Hooton i współaut. 1991).

HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE

Pomimo powszechnego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych w okresie rozrodczym, ich wpływ na zbiorowości i dynamikę mikrobioty pochwy nie zostały w pełni wyjaśnione (Anahtar i współaut. 2018). Wyniki są niespójne ze względu na stosowanie różnych metod antykoncepcji. Wydaje się, że istnieje związek między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a niższym ryzykiem bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) (Anahtar i współaut. 2018; Brooks i współaut. 2017). Nie ma jednak jednoznacznego stanowiska co do tego, czy środki te zwiększają, czy zmniejszają kolonizację drożdżaków w pochwie (Achilles i Hiller 2013). Badanie przeprowadzone przez Song i współaut. (2020) nie wykazało różnic pomiędzy zdrowymi kobietami niestosującymi hormonalnych środków antykoncepcyjnych i tymi stosującymi złożone środki antykoncepcyjne (zawierające estrogeny i progestageny). Miały one podobne okresowe wahania w składzie mikrobioty pochwy, odpowiadające poszczególnym etapom cyklu menstruacyjnego oraz dużą liczebność *Lactobacillus*. Z kolei u kobiet stosujących an-

tykoncepcję zawierającą tylko progesteron zaobserwowano zmienione okresowo fluktuacje mikrośrodowiska pochwy i niską liczebność *Lactobacillus* (Song i współaut. 2020).

MIKROBIOTA DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH A STRES

Badania sugerują, że przewlekły stres psychospołeczny może wpływać na równowagę pałeczek kwasu mlekowego, z jednoczesnym przerostem innych beztlenowych i fakultatywnych drobnoustrojów w pochwie. Proponowanym mechanizmem jest podwyższony poziom kortyzolu i rozregulowanie układu odpornościowego, co wiąże się z zmniejszonym stężeniem glikogenu w pochwie, mniejszą liczebnością pałeczek kwasu mlekowego, podwyższonym pH pochwy i zwiększoną odpowiedzią prozapalną (Amabebe i Anumba 2018).

Stres jest odpowiedzią organizmu na zewnętrzne lub wewnętrzne zagrożenie. Odnosi się do każdego wyzwania fizycznego lub psychicznego, które zagraża lub może zagrozić wewnętrznej homeostazie organizmu. Stymuluje on oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), co ostatecznie prowadzi do podwyższenia poziomu kortyzolu przez korę nadnerczy, który wywiera globalny wpływ na organizm, zwiększając jego zdolność do reagowania i radzenia sobie z fizycznymi i emocjonalnymi stresorami (Sapolsky i współaut. 2000). Jednak narażenie na przewlekły stres upośledza funkcjonowanie osi HPA i układu sympatyczno-nadnerczowego (SAM), powodując nadmierną produkcję hormonów glikokortykosteroidowych i katecholamin (Padgett i Glaser 2003).

Stała ekspozycja na stres psychospołeczny oraz stymulacja osi HPA i SAM, z towarzyszącym wzrostem poziomu kortyzolu i noradrenaliny, są powiązane z dysbiozą i zwiększoną podatnością na szereg infekcji, w tym infekcji dróg moczowo-płciowych. Obserwuje się, że podwyższonemu poziomowi kortyzolu towarzyszy zmniejszona zawartość glikogenu w pochwie, utrata dominacji *Lactobacillus*, zmniejszona kwasowość, dysbioza i zwiększona produkcja mediatorów prozapalnych. Prawdopodobnie

wzrost aktywności noradrenaliny, która wraz z kortyzolem bierze udział w reakcji „walcz lub uciekaj” i nasila odpowiedź prozapalną komórek nabłonka pochwy, wzmacnia to działanie (Amabebe i Anumba 2018).

Wykazano, że odczuwany stres psychospołeczny jest istotnie związany ze zwiększoną częstością występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) u kobiet ciężarnych (Culhane i współaut. 2001) i tych nie będących w ciąży (Nansel i współaut. 2005). W badaniach na zwierzętach obserwuje się podobną tendencję. W modelu mysim zaobserwowano dysbiozę pochwy wywołaną stresem przy równoczesnym uszkodzeniu błony śluzowej pochwy, białek związanych z odpowiedzią immunologiczną (np. laktoferyną), jak również spadkiem liczebności *Lactobacillus*. Zmniejszenie ilości pałeczek kwasu mlekowego było równocześnie związane z przerostem innych drobnoustrojów, głównie bakterii tlenowych (Jasarevic i współaut. 2015). BV jest zaburzeniem dysbiotycznym charakteryzującym się nadmiernym wzrostem beztlenowych bakterii Gram-ujemnych i Gram-zmiennych, w następstwie zmniejszenia liczby ochronnych gatunków *Lactobacillus*. W czasie ciąży BV wiąże się ze stresem i zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego około 3-krotnie (Nansel i współaut. 2005). Wysoki poziom noradrenaliny, wywołany silnym stresem, nasila odpowiedź prozapalną komórek nabłonka pochwy w obecności obniżonej ilości szczepów *Lactobacillus* i niskiego pH (Witkin i Linhares 2017).

DIETA A MIKROBIOTA DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH

Dieta kształtuje nie tylko mikrobiotę jelitową, ale ma również znaczenie dla mikrobiomu pochwy. Badania sugerują, że zdrowa dieta, bogata w składniki odżywcze, o niskim indeksie glikemicznym i niskim spożyciu tłuszczu może zmniejszyć ryzyko dysbiozy (Neggers i współaut. 2007; Thoma i współaut. 2011). Neggers i współaut. (2007) wykazali, że zwiększony udział tłuszczu nasyconych w diecie zwiększa ryzyko BV. Częste spożycie tych tłuszczów może prowadzić do podwyższonego pH pochwy,

a w konsekwencji do zmiany jej mikrobioty. Zaobserwowano również, że wysoki ładunek i indeks glikemiczny diety może upośledzać odpowiedź immunologiczną i koreluje z zwiększonym ryzykiem bakteryjnego zapalenia pochwy (Thoma i współaut. 2011). Dodatkowo cukry proste stanowią pożywkę dla drożdży, co może prowadzić do ich przerostu w pochwie (Mohamed i współaut. 2021). Wykazano również pozytywny wpływ antyoksydantów na mikrobiom dróg moczowo - płciowych. W badaniu Tohill i współaut. (2007) niższe stężenia witaminy A, C i E oraz beta-karotenu były związane ze zwiększonym ryzykiem bakteryjnego zapalenia pochwy. Z kolei wyższe stężenie cynku wiązało się z niższym ryzykiem wirusa brodawczaka ludzkiego. Dodatkowo suplementacja witaminą A i beta-karotenem przyczyniała się do zmniejszonej częstości występowania BV (Christian i współaut. 2011). Spożycie mikroelementów, szczególnie zwiększonej zawartości kwasu foliowego, witaminy A i wapnia, zmniejszało ryzyko BV (Neggers i współaut. 2007). Ponadto dieta bogata w betainę jest powiązana z większą obfitością szczepów *Lactobacillus* w pochwie (Tuddenham i współaut. 2019). Z mniejszym ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia pochwy wiąże się także stosowanie diety roślinnej, obfitującej w produkty bogate w błonnik i skrobię (Ranjit i współaut. 2018). Potwierdza to również badanie przeprowadzone przez Shivakoti i współaut. (2020), którzy wykazali, że wyższe spożycie błonnika zmniejsza ryzyko wystąpienia BV. Błonnik stymuluje wzrost głównych monokultur gatunków *Lactobacillus* dominujących w mikrobiomie pochwy, nie wpływając jednocześnie na drobnoustroje związane z BV (takie jak *G. vaginalis*). Dodatkowo wpływa również na integralność bariery jelitowej, translokację drobnoustrojów oraz stan zapalny (Shivakoti i współaut. 2020). Z drugiej strony, w badaniu Song i współaut. (2020) zaobserwowano, że u wegetarianek w porównaniu z kobietami nie stosującymi tego sposobu żywienia, różnorodność drobnoustrojów w pochwie była większa przy zmniejszonej względnej liczebności bakterii *Lactobacillus*. Z kolei przetworzone mięso i fast foody wiążą się ze zwiększonym ryzykiem

wystąpienia BV, co może wynikać z wysokiej zawartości tłuszczu w tych produktach i związku między całkowitym spożyciem tłuszczu, a podwyższonym BV (Noormohammadi i współaut. 2022). Spożywanie tłuszczu w dużych ilościach może zwiększać pH pochwy oraz wpływać na funkcje immunologiczne jelit (Neggers i współaut. 2007).

Kobiety z nadwagą i otyłością częściej chorują na bakteryjne zapalenie pochwy niż kobiety szczupłe. Potencjalnymi przyczynami są dysfunkcje metabolizmu związane z otyłością, w tym stany zapalne, dysregulacja hormonalna i zmiany w układzie odpornościowym, które mogą oddziaływać na środowisko bakteryjne dróg moczowo-płciowych (Brookheart i współaut. 2019).

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA A MIKROBIOTA DRÓG MOCZOWO-PLCIOWYCH

Oddziaływanie aktywności fizycznej na mikrobiotę pochwy nie zostało jeszcze w pełni zrozumiane. Jest ono natomiast szeroko badane w innych układach drobnoustrojów, w tym w mikrobiomie jelitowym. Wykazano, że aktywność fizyczna wpływa na jego skład i wydajność, modulując jakościowy i ilościowy skład bakterii. Clarke'a i współaut. (2014) zaobserwowali, że mikrobiota jelitowa zawodowych graczy rugby charakteryzowała się większą różnorodnością i większą liczebnością 40 różnych taksonów bakteryjnych w porównaniu z mikrobiotą jelitową osób z grupy kontrolnej, które prowadziły siedzący tryb życia. Sportowcy mieli również mniejszą liczebność gatunków *Bacteroides* i *Lactobacillus* w porównaniu z grupą kontrolną. W kolejnym badaniu podjęto próbę powiązania składu i zdolności metabolicznej mikrobioty ze sprawnością krążeniowo-oddechową. Wykazano, że wyższy stosunek *Firmicutes* do *Bacteroidetes*, dwóch dominujących typów w mikrobiocie jelitowej, był istotnie dodatnio skorelowany z maksymalnym poborem tlenu ($\dot{V}O_{2max}$). $\dot{V}O_{2max}$ powodował wzrost stosunku *Firmicutes* do *Bacteroidetes* (Durk i współaut. 2018). Z drugiej strony badanie Cronin i współaut. (2018) nie wykazało żadnych znaczących zmian

w mikrobiologicznej różnorodności jelit, w jej składzie taksonomicznym ani szlakach metabolicznych w żadnej z grup ćwiczących w porównaniu z wartością wyjściową. Badanie obejmowało krótkotrwały program ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności u osób z nadwagą i otyłością. Osoby przydzielone losowo do grup ćwiczących musiały wykonywać trening aerobowy o umiarkowanej intensywności.

Sugeruje się, że aktywność fizyczna ma wpływ na mikrobiotę jelitową, ale do wywołania znaczących zmian taksonomicznych może być wymagany dłuższy trening aerobowy lub trening o większej intensywności. Co więcej, mikrobiota osób szczupłych może lepiej reagować na ćwiczenia fizyczne niż osób z nadwagą lub otyłością (Mailing i współaut. 2019).

Badania wpływu aktywności fizycznej na mikrobiom dróg moczowo-płciowych podjęli się jedynie Song i współaut. (2020). Zaobserwowali, że różnorodność drobnoustrojów w pochwie wzrasta wraz z czasem trwania ćwiczeń przy intensywności średniej i wysokiej. Zwiększa to ryzyko bakteryjnego zapalenia pochwy, z powodu zmniejszenia stosunku szczepu *Lactobacillus* względem innych bakterii dróg rodnych.

Wzrost liczebności różnych bakterii w pochwie na skutek aktywności fizycznej może być pośrednio związany ze spadkiem estrogenów. Liczne badania wykazały, że wysiłek fizyczny powoduje obniżenie stężenia tych hormonów (Jasieńska i współaut. 2006).

Inny możliwy mechanizm wpływu aktywności fizycznej na mikrobiotę pochwy wyjaśniono w badaniu ankietowym u rowerzystek. Jazda na rowerze była związana z infekcjami dróg moczowo – płciowych, grzybicą sromu i pochwy oraz BV. Autorzy tłumaczyli tę zależność naciskiem narządów płciowych na siodełko, powodując wilgotność tego obszaru, co sprzyjało w konsekwencji rozwojowi bakterii (Harrison i współaut. 2023).

Z racji tego, że wpływ aktywności fizycznej na mikrobiotę dróg moczowo-płciowych nie został jeszcze szeroko podjęty w badaniach, istnieje konieczność ich prowadzenia. Ważna wydawałaby się odpowiedź czy taka zależność istnieje, a jeże-

li tak czy wpływa ona pozytywnie czy negatywnie na kształtowanie się mikrobiomu pochwy.

PROBIOTYKI I PREBIOTYKI

Probiotyki definiuje się jako „żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi” (Hill i współaut. 2014). Coraz więcej dowodów wskazuje, że określone szczepy probiotyczne lub ich kombinacje zwiększają ilości szczepów *Lactobacillus* w pochwie zarówno u zdrowych kobiet, jak i tych z BV (Li i współaut. 2019). Jednakże badania te charakteryzują się dużą heterogenicznością ze względu na różnice w metodach badawczych, jak i zastosowanych szczepach probiotycznych. Probiotyki mogą wywierać korzystny wpływ na mikrobiom pochwy na kilka sposobów. Poprzez pobudzanie wytwarzania kwasu mlekowego i nadtlenu wodoru, przyczyniają się do obniżenia pH pochwy. Ponadto probiotyki mogą wytwarzać związki przeciwdrobnoustrojowe i stymulować układ odpornościowy, pomagając w utrzymaniu równowagi bakteryjnej. Dodatkowo przylegając do nabłonka pochwy, probiotyki mogą hamować adhezję bakterii chorobotwórczych i wykorzystywać te same składniki odżywcze co patogeny, ograniczając w ten sposób ich wzrost (Chee i współaut. 2020). Probiotyki są powszechnie dostępne w postaci suplementów diety lub kapsułek/czopków dopochwowych. W przypadku stosowania dopochwowego probiotyki stosuje się bezpośrednio w miejscu działania, natomiast probiotyki suplementowane doustnie muszą najpierw przejść przez przewód pokarmowy, zanim przedostaną się do mikrobioty pochwy. Badania pokazują, że obie drogi aplikacji są skuteczne (Li i współaut. 2019). Petricevic i współaut. (2008) wykazali w swoim badaniu, że mikrobiotę pochwy można zrównoważyć u kobiet po menopauzie (z towarzyszącym BV) poprzez 14-dniową suplementację probiotykami (*Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus reuteri*). Wynik Nugent poprawił się u 60% kobiet w grupie probiotycznej, podczas gdy poprawa wyniosła tylko 16% w grupie placebo.

Z kolei prebiotyki to oligosacharydy, które wspomagają rozwój probiotyków. Utrzymują ich skuteczność i wzmacniają ich wpływ na zdrowie pochwy. Prebiotyki zostały opisane jako „niestrawne składniki żywności, które korzystnie wpływają na gospodarza poprzez selektywną stymulację wzrostu i działania bakterii probiotycznych” (Pineiro i współaut. 2008). W badaniu Shivakoti i współaut. (2020) błonnik (bogaty w owocach, warzywach i roślinach strączkowych) był negatywnie powiązany z ryzykiem BV. Błonnik jest składnikiem odżywczym o działaniu prebiotycznym, który poprawia mikrobiotę pochwy poprzez wzmocnienie namnażania *Lactobacillus*. Regularne spożycie warzyw i owoców zmniejszało ryzyko zapalenia pochwy (Neggers i współaut. 2007). Błonnik zawarty w owocach może również łagodzić negatywne skutki diet o wysokim indeksie glikemicznym (IG) (Lau i współaut. 2005). Z kolei w badaniu Noormohammadi i współaut. (2022) wykazano, że dwa składniki diety śródziemnomorskiej, w tym warzywa i rośliny strączkowe, wiązały się z niższym ryzykiem wystąpienia BV. Kolejnym prebiotykiem, który wpływa na kolonizację *Lactobacillus*, jest skrobia oporna. Jedno z proponowanych wyjaśnień, dlaczego ludzie są jedynymi ssakami, u których dominuje *Lactobacillus*, polega na tym, że wysoka zawartość skrobi w diecie człowieka prowadzi do wysokiego poziomu glikogenu w drogach rodnych, co stwarza odpowiednie środowisko dla *Lactobacillus* (Miller i współaut. 2016). Probiotyki i prebiotyki, hamując wzrost bakterii patogennych i wzmacniając procesy metaboliczne, poprawiają odpowiedź immunologiczną, utrzymują zdrową barierę śluzówkową, zmniejszają stan zapalny i wzmacniają różnorodność mikrobiologiczną, promując ogólny stan zdrowia pochwy (Guarner i współaut. 2012).

PODSUMOWANIE

Mikrobiota dróg moczowo-płciowych ma kluczowe znaczenie dla zdrowia reprodukcyjnego i seksualnego kobiet. W przeważającym stopniu obfituje ona w szczepy *Lactobacillus*.

Ich utrata w składzie bakteryjnym pochwy jest powiązana z różnymi chorobami ginekologicznymi i infekcjami. Czynniki wytwarzane przez *Lactobacillus*, takie jak bakteriocyna i nadtlenek wodoru (H_2O_2), mogą hamować rozwój mikroorganizmów chorobotwórczych i utrzymywać niskie pH środowiska pochwy. Dodatkowo stosowanie probiotyków ma korzystny wpływ na łagodzenie objawów bakteryjnego zapalenia pochwy i różnych infekcji dróg moczowo-płciowych. U zdrowych kobiet poziom estrogenów wydaje się jednym z głównych czynników kształtujących mikrobiotę pochwy od początku dojrzewania do menopauzy, jak również w całym cyklu menstruacyjnym i w ciąży. Jednak większość badań potwierdzająca związek pomiędzy stężeniem estrogenów, a zmianami w mikrobiomie pochwy oparta jest jedynie na obserwacji i być może przypadkowej zależności. Nie biorą one pod uwagę różnic międzyosobniczych i wewnątrzosobniczych, gdzie zmienność w stężeniach hormonów może być duża. Aby lepiej zrozumieć tę zależność, należałoby zmierzyć poziomy tych hormonów w poszczególnych przypadkach. Ponadto wiadomo również, że pochodzenie etniczne i zmienne czynniki zewnętrzne, głównie te związane ze stylem życia: stresem, aktywnością seksualną i stosowaną dietą, wpływają na skład mikrobioty oraz stan dysbiozy lub homeostazy. To, że nie wszystkie badania są spójne w swoich wynikach, może wiązać się z szybkimi zmianami zachodzącymi w mikrośrodoisku pochwy, których badania uwzględniające pobrania cotygodniowe/comiesięczne mogą nie wychwycić. Dodatkowo, z racji tego, że wpływ aktywności fizycznej na mikrobiotę dróg moczowo-płciowych nie został jeszcze szeroko podjęty w badaniach, ważne wydaje się pytanie, czy taka zależność istnieje. A jeżeli tak, to czy wysiłek fizyczny bezpośrednio wpływa na zmiany w mikrobiocie pochwy, czy może pośrednio poprzez zmiany w stężeniach hormonów. Biorąc pod uwagę to, że mikrobiom pochwy ma tak istotne znaczenie dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet i różni się w zależności od osoby, a nawet zmienia się w czasie, ważne jest poznanie przyczyn jego zmienności.

BIBLIOGRAFIA

- Achilles S.L., Hillier S.L. 2013. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota. *AIDS.Suppl 1*(0 1): S5–15.
- Amabebe E., Anumba D.O.C. 2018a. Psychosocial stress, cortisol levels and maintenance of vaginal health. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 9: 568.
- Anahtar M.N., Gootenberg D.B., Mitchell C.M., Kwon D.S. 2018. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity. *Cell Host Microbe*. 23: 159–168.
- Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. 2017. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J. Fungi*. 3: 57.
- Bradshaw C.S., Sobel, J.D. 2016. Current treatment of bacterial vaginosis limitations and need for innovation. *J. Infect. Dis.* 214(Suppl. 1): S14–S20.
- Bradshaw C.S., Walker J., Fairley C.K., Chen M.Y., Tabrizi S.N., Donovan B. 2013. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One*. 8: e57688.
- Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.F., Lewis A.L., Allsworth J.E. 2019. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 220: 476.e1–476.e11.
- Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L., Fettweis J.M., Serrano M.G., Sheth N.U.. 2017. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. *Contraception*. 95: 405–413.
- Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., Fadrosh D., Chang K., Silver M.I. 2014. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 21: 450–458.
- Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. 2020. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.* 19: 203.
- Cherpes T.L., Hillier S.L., Meyn L.A., Busch J.L., Krohn M.A. 2008. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex. Transm. Dis.* 35: 78–83.
- Christian P., Labrique AB., Ali H., Richman M.J., Wu L., Rashid M. (2011). Maternal vitamin a and beta-carotene supplementation and risk of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr.* 94(6): 1643–9.
- Clarke SF., Murphy EF., O'Sullivan O. 2014. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 63(12): 1913–20.
- Cronin O., Barton W., Skuse P. A prospective metagenomic and metabolic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults. 2018. *mSystems*. 3(3): e00044–18.
- Culhane JF., Rauh V., McCollum KF., Hogan VK., Agnew K., Wadhwa PD. 2001. Maternal stress is associated with bacterial vaginosis in human pregnancy. *Matern Child Health J.* 5:127–34.
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107(26): 11971–11975.
- Durk R.P., Castillo E., Marquez-Magana L. 2018. Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 1–15.
- Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L., Hooton T.M., Stapleton A.E., Agnew K., 2000. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin. Infect. Dis.* 30: 901–907.

- Farage M., Maibach H. 2006. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet.* 273(4): 195–202.
- Farage M.A., Miller K.W., Sobel J.D. 2010. Dynamics of the vaginal ecosystem—hormonal influences. *Infect. Dis.* 3: IDRT.S3903.
- Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A., Hocking J.S., Hopkins C., Kennedy L.J. 2009. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases.* 200(11): 1662–1670.
- Gajer P., Brotman R.M., Bai G., Sakamoto J., Schutte UMe., Zhong X. 2012. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 4(132): 132ra52–132ra52.
- Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. 2000. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 342(20): 1500–7.
- Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A., Krabshuis J., Lemair T., Kaufmann P., de Paula JA., Fedorak R., Shanahan F., Sanders M.E., Szajewska H., Ramakrishna B.S., Karakan T., Kim N. 2012. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 46(6): 468–81.
- Guedou F.A., Van Damme L., Mirembe F., Solomon S., Becker M., Deese J. 2012. Intermediate vaginal flora is associated with HIV prevalence as strongly as bacterial vaginosis in a cross-sectional study of participants screened for a randomised controlled trial. *Sex. Transm. Infect.* 88: 545–551.
- Harrison L., Edey K. 2023. Vulval symptoms in female recreational cyclists. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 12(12): 3446–3452.
- Hellberg D., Nilsson S., Mårdh P.A. 2000. Bacterial vaginosis and smoking. *Int. J. STD AIDS.* 11: 603–606.
- Hooton T.M., Hillier S., Johnson C., Roberts P.L., Stamm W.E. 1991. *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA.* 265(1): 64–9.
- Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P., Jefferson K.K., Buck G.A. 2014. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med.* 34: 747–61.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. 2014. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11: 506–514.
- Ihan Z.B., Łaniewski P., Thomas N., Roe D.J., Chase D.M., Herbat-Kralovetz M.M. 2019. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *E.Bio.Medicine.* 44: 675–690.
- Jašarevic E., Howerton CL., Howard CD., Bale T.L. 2015. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology.* 156: 3265–76.
- Jasienska G., Ziolkiewicz A., Thune I., Lipson S.F., Ellison P.T. 2006. Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *European Journal of Cancer Prevention.* 15: 439–445.
- Kaur H., Merchant M., Haque M.M., Mande S.S. 2020. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of woman's gynecological lifecycle. *Front. Microbiol.* 11: 551.
- Klebanoff M.A., Nansel T.R., Brotman R.M., Zhang J., Yu, K.F., Schwebke J.R. 2010. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex. Transm. Dis.* 37: 94–99.
- Kullar R., Goldstein E.J., Johnson S., McFarland, L.V. 2023. *Lactobacillus* bacteremia and probiotics: a review. *Microorganisms.* 11(4): 896.
- Lau C., Færch K., Glümer C., Tetens I., Pedersen O., Carstensen B. 2005. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. *Diabetes Care.* 28(6): 1397–403.
- Lewis F.M.T., Bernstein K.T., Aral S.O. 2017. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually

- transmitted diseases. *Obstet. Gynecol.* 129:643–654.
- Li C., Wang T., Li Y., Zhang T., Wang Q., He J. 2019. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Pharmacol.* 864: 172660.
- Liang Y., Chen M., Qin L., Wan B., Wang H. 2019. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect. Agents Cancer.* 14: 29.
- Mailing LJ., Allen JM., Buford TW., Fields CJ., Woods JA. 2019. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev.* 47: 75–85.
- Mändar R., Mikelsaar M. 1996. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate.* 69(1): 30–5.
- Mei Z., Li D. 2022. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol.* 12: 963868.
- Melkumyan A.R., Pripitnevich TV., Ankirskaya A.S. 2015. Effects of Antibiotic Treatment on the Lactobacillus Composition of Vaginal Microbiota. *Bull Exp Biol Med.* 158: 766–768.
- Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. 2016. *Lactobacillus* dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol* 7: 1936.
- Mirmonsef P., Hotton A.L., Gilbert D., Burgad D., Landay A., Weber K.M. 2014. Free glycogen in vaginal fluids is associated with Lactobacillus colonization and low vaginal pH. *PLoS One.* 9(7): e102467.
- Mirmonsef P., Hotton A.L., Gilbert D., Gioia C.J., Maric D., Hope T.J., Landay A.L., Spear G.T. 2016. Glycogen levels in undiluted genital fluid and their relationship to vaginal pH, estrogen and progesterone. *PLoSOne* 11: e0153553.
- Mirmonsef P., Modur S., Burgad D., Gilbert D., Golub E.T., French A.L., McCotter K., Landay A.L., Spear G.T. 2015. Exploratory comparison of vaginal glycogen and Lactobacillus levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 22: 702–709.
- Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., Kaideler A., Egarter C., Husslein P. 2003. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 189(1):139–147.
- Marrazzo J.M., Thomas K.K., Agnew K., Ringwood K. 2010. Prevalence and risks for bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Sexually transmitted diseases.* 37(5): 335–339.
- Mitchell C.M., Fredricks D.N., Winer R.L., Koutsky L. 2012. Effect of sexual debut on vaginal microbiota in a cohort of young women. *Obstet Gynecol.* 120(6): 1306–13.
- Mohammed L., Jha G., Malasevskaja I., Goud H.K., Hassan A. 2021. The Interplay Between Sugar and Yeast Infections: Do Diabetics Have a Greater Predisposition to Develop Oral and Vulvovaginal Candidiasis? *Cureus.* 13(2).
- Myer L., Kuhn L., Stein Z.A., Wright T.C., Denny L. 2005. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect. Dis.* 5: 786–794.
- Nansel T.R., Riggs M.A., Klebanoff M. 2006. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 194: 381–6.
- Nelson T.M., Borgogna J.C., Michalek R.D., Roberts D.W., Rath J.M., Glover E.D. 2018. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci. Rep.* 8: 852.
- Neggers Y.H., Nansel T.R., Andrews W.W., Schwebke J.R., Yu K F., Goldenberg R.L. 2007. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. *J. Nutr.* 137: 2128–2133.
- Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi SN., Rashidkhani B., Omidifar F. 2022. Association between consumption of ultra-processed foods and bacterial vaginosis: a case-control study. *Iran J Obstet Gynecol Infertility.* 24(12): 67–76.

- Noormohammadi M., Eslamian G., Kaze-mi S.N., Rashidkhani B. 2022. Is there any association between adherence to the Mediterranean Diet and Dietary Total Antioxidant Capacity with Bacterial Vaginosis? Results from a Case–Control study. *BMC Womens Health*.22(1): 1–9.
- Nunn K.L., Ridenhour B.J., Chester E.M., Vitzthum V.J., Fortenberry J.D., Forney L.J. 2019. Vaginal glycogen, not estradiol, is associated with vaginal bacterial community composition in black adolescent women. *J Adolesc Health* 65: 130–138.
- Nyirjesy P., Mcintosh M.J., Gattermeir D.J., Schumacher R.J., Steinmetz J.I., Joffrion, J.L. 2006. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 194: 1277–1282.
- Owen D.H., Katz D.F. 1999. A vaginal fluid simulant. *Contraception*.59(2):91–95.
- Padgett D.A., Glaser R. 2003. How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*. 24: 444–8.
- Pavlova S.I., Kilic A.O., Mou S.M., Tao L. 1997. Phage infection in vaginal lactobacilli: an in vitro study. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*.5(1):36–44.
- Petricic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. 2008. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 141: 54–57.
- Pineiro M., Asp N.G., Reid G., Macfarlane S., Morelli L., Brunser O., Tuohy K. 2008. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol*.42(3): 156–9.
- Ranjit E., Raghubanshi B.R., Maskey S., Parajuli P. 2018. Prevalence of bacterial vaginosis and its association with risk factors among non-pregnant women: A hospital based study. *Int. J. Microbiol.*5: 8349601.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCulle S.L. 2011. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108 Suppl 1: 46804687.
- Roberts S.A., Brabin L., Diallo S., Gies S., Nelson A., Stewart C. 2019. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 73: 1464–1472.
- Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L. 2014. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2(1): 1–19.
- Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*.21:55–89.
- Schmid G., Markowitz L., Joesoef R., Koumans E. 2000. Bacterial vaginosis and HIV infection. *Sexually Transmitted Infections*. 76(1): 3–4.
- Schwebke J.R. Bacterial vaginosis: are we coming full circle? (2009). *The Journal of infectious diseases*. 200(11): 1633–1635.
- Shivakoti R., Tuddenham S., Caulfield L.E., Murphy C., Robinson C., Ravel J., Ghannem K.G., Brotman R.M. 2020. Dietary macronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis: Role of fiber. *Clin.Nutr.* 39(10): 3066–3071.
- Shen J., Song N., Williams C.J., Brown C.J., Yan Z., Xu C. 2016. Effects of Low Dose Estrogen Therapy on the Vaginal Microbiomes of Woman with Atrophic Vaginitis. *Sci.Rep.* 6.
- Sjöberg I., Cajander S., Rylander. 1988. Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle. *Gynecol Obstet Invest.* 26(2): 136–144.
- Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E., Denevey C.M., Walther-Antonio M.R.S., Tetel M.J. 2020. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet and exercise. *mSphere* 5: e00593–20.
- Sweeney E.L., Dando S.J., Kallapur S.G., Knox C.L. 2017. The human *Ureaplasma* species as causative agents of chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev*.30(1): 349–379.

- Thoma M.E., Klebanoff M.A., Rovner A.J., Nansel T.R., Neggers Y, Andrews W.W., Schwebke J.R. 2011. Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J.Nutr.*141(9): 1698–1704.
- Tohill B.C., Heilig C.M., Klein R.S., Rompalo A., Cu-Uvin S., Piwoz E.G. 2007. Nutritional biomarkers associated with gynecological conditions among US women with or at risk of HIV infection. *Am J Clin Nutr.* 85(5): 1327–34.
- Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E., Rovner A.J., Robinson C., Shivakoti R. i współaut. 2019. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis. *Reprod. Health* 16: 151.
- Vitali D., Wessels J.M., Kaushic C. 2017. Role of sex hormones and the vaginal microbiome in susceptibility and mucosal immunity to HIV-1 in the female genital tract. *AIDS Res. Ther.* 14: 39.
- Westhoff C., Gentile G., Lee J., Zacur H., Helbig D. 1996. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. *Am. J. Epidemiol.* 144: 381–388.
- Witkin S.S., Linhares I.M. 2017. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG.* 124: 606–11.
- Yen S., Shafer M.A., Moncada J., Campbell C.J., Flinn S.D., Boyer C.B. 2003. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstetrics and gynecology.* 102(5 Pt 1): 927–933.
- Zhou X., Brown C.J., Abdo Z., Davis C.C., Hansmann M.A., Joyce P., Foster J.A., Forney L.J. 2007. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *The ISMe Journal.* 1(2): 121–133.
- Zwittink R.D., van den Munckhof E.H.A., Leverstein-van Hall MA., Boers K., Molijn A., Knetsch C.W., Kuijper E.J. 2021. The vaginal microbiota in the course of bacterial vaginosis treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*40(3): 651–656.