

© Коллектив авторов, 2020

УДК 618-019

Досова С.Ю., Стольникова И.И., Червинец Ю.В., Червинец В.М.

Исследование вагинального микробиома женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых ими газовых сигнальных молекул

ФГБУО ВО «Тверской государственный медицинский университет»,
г. Тверь, Россия, ул. Советская, д. 4

Введение. Проблема невынашивания беременности в настоящее время не теряет своей актуальности. Частота данной патологии по оценкам различных авторов составляет от 2 до 5% в общей популяции. Как известно, инфекционный фактор играет весьма значимую роль в генезе привычного невынашивания. Вопрос об этиологической роли инфекции в привычном невынашивании широко дискутируется в литературе. **Цель исследования** – анализ микробиома влагалища здоровых женщин и женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых лактобациллами газовых сигнальных молекул, играющих важную роль в поддержании здоровой жизнедеятельности организма. **Методика.** Забор материала из влагалища производили стерильным тампоном на полистироловой палочке с площади 1 см² и в течение 2 ч доставляли в бактериологическую лабораторию. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использовали питательные среды: Эндо агар для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) для стафилококков, микрококков, для выявления лецитиназной активности – агар Бэрда-Паркера и так далее. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24-48 ч. Количество колоний выражали в Ig КОЕ/мл. Продукцию газовых сигнальных молекул (H₂, O₂, N₂, CO, CH₄, CO₂, NO, H₂S) определяли с помощью метода газовой хроматографии на приборе Хроматэк-кристалл 5000.2. Количество выделенных газов измеряли в ppm (млн⁻¹). **Результаты.** Спектр основного микробиома влагалища здоровых женщин в возрасте 19-23 лет представлен бактериями нормальной микрофлоры родов *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Staphylococcus* (эпидермальные штаммы). Условно-патогенные грибы рода *Candida*, бактероиды, золотистый стафилококк, стрептококки, микрококки, вейлонеллы, гарднереллы и актиномицеты выделялись в редких случаях. Различные штаммы лактобацилл выделялись у 91% здоровых женщин. Среди газовых молекул, продуцируемых лактобациллами, преобладали: CO₂, CO и NO. Установлены дисбиотические нарушения микробиома влагалища у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Также у данной группы пациентов отмечено снижение продукции газовых сигнальных молекул: CO и NO, и повышение продукции H₂S и CH₄. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют об угнетении иммунного ответа у данной категории больных и необходимости коррекции дисбиотических нарушений еще на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: вагинальный микробиом; газовые сигнальные молекулы; лактобациллы.

Для цитирования: Досова С.Ю., Стольникова И.И., Червинец Ю.В., Червинец В.М. Исследование вагинального микробиома женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых ими газовых сигнальных молекул. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 84-90.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.84-90

Для корреспонденции: Досова С.Ю., e-mail: snegaru1@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской помощи

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.06.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Dosova S.Yu., Stolnikova I.I., Chervinets Yu.V., Chervinets V.M.

The vaginal microbiome and the spectrum of gaseous signal molecules released by lactobacillus in women with habitual miscarriage

Tver State Medical University,
Sovetskaya Str. 4, Tver 170000, Russia

Background. The issue of habitual miscarriage is very important at the present time. Prevalence of this pathology is approximately 2-5%. Infection considerably contributes to the pathogenesis of habitual miscarriage. The etiology of infection has been widely

discussed in the literature. **Aim.** To study the vaginal microbiome of healthy women and women with habitual miscarriage as well as the spectrum of gaseous signal molecules released by lactobacillus, which is essential for maintaining healthy vital activity. **Method.** Samples of vaginal material were collected with a sterile swab on a polystyrene stick from an area of 1 cm²; the samples were delivered to the bacteriological laboratory within 2 hours. Facultative anaerobic and aerobic bacteria were isolated using the following nutrient media: Endo agar for enterobacteria; mannitol-salt agar (M118) for staphylococci and micrococci; Baird-Parker agar for detection of lecithinase activity, etc. Cultivation was performed at 37°C for 24-48 hours. The number of colonies was expressed in lg CFU/ml. Production of gaseous signaling molecules (H₂, O₂, N₂, CO, CH₄, CO₂, NO, and H₂S) was determined using a Chromatech Crystal 5000.2 gas chromatograph. The amount of gases was measured in ppm. **Results.** The major vaginal microbiome spectrum of healthy women (19-23 years) was represented by normal microbiota bacteria of the genera *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, and *Staphylococcus* (epidermal strains). Opportunistic fungi of the genera *Candida*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Micrococci*, *Weylonella*, *Gardnerella*, and *Actinomyces* were found rarely. Lactobacillus strains were isolated from 91% of healthy women. Lactobacilli produced most of CO₂, CO, and NO molecules. Dysbiotic vaginal microbiome was found in non-pregnant women with a history of habitual miscarriage. These patients also had decreased production of CO and NO, and increased production of H₂S and CH₄. **Conclusion.** The study demonstrated suppression of the immune response in this category of patients. Dysbiosis requires correction prior to pregnancy.

Keywords: vaginal microbiome, gas signaling molecules, lactobacilli.

For citation: Dosova S.Yu., Stolnikova I.I., Chervinets Yu.V., Chervinets V.M. The vaginal microbiome and the spectrum of gaseous signal molecules released by lactobacillus in women with habitual miscarriage. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 84-90. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.84-90

For correspondence: *Dosova Snezhana Yurevna*, assistant of department of Obstetric and gynecology TSMU, e-mail snegar1@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.07.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

Вагинальный микробиом женщины, который содержит примерно 10% женской микробиоты, играет исключительную роль в поддержании в физиологической норме флоры мочеполового тракта, предупреждая развитие в нем патологических изменений.

Вагинальный микробиом, содержащий не менее 50 видов микроорганизмов, находится в тесной симбиотической связи со структурными компонентами влагалища и другими биотопами микробной экологической системы, а также с функциональной активностью всей мочеполовой системы, особенно ее иммунной и эндокринной составляющей.

Эстрогены способствуют насыщению эпителия гликогеном, который в качестве основного питательного субстрата используют микроорганизмы, способные к его метаболизму [1, 3, 4]. Это одна из причин доминирующего положения в составе вагинального микробиома здоровой женщины репродуктивного возраста штаммов лактобацилл, для которых гликоген является оптимальным субстратом для обеспечения жизнедеятельности.

Дополнительными факторами селективных преимуществ вагинальных лактобацилл по сравнению с

другими микроорганизмами является высокая скорость размножения во влажной слизи, адгезия к поверхности эпителиоцитов с формированием биопленки, синтез перекиси водорода, лизоцима, бактериоцинов, стимуляция местного иммунитета [6]. Благодаря этим свойствам лактобациллы в процессе эволюции оказались наиболее приспособленными к колонизации влагалища и конкурентному вытеснению из него других микроорганизмов. Об этом свидетельствует высокая концентрация лактобацилл в вагинальном секрете (до 10⁹ КОЕ/см³).

Помимо лактобацилл, в составе вагинального микробиома всегда присутствуют факультативные микроорганизмы. Их популяционный уровень в норме не превышает 3–4%, однако видовой состав достаточно разнообразен [1, 2]. Все эти микроорганизмы являются условно-патогенными, и при снижении активности и популяционного уровня нормальной микробиоты могут вызывать различные заболевания.

При нормальном состоянии микробиома они не продолжительно персистируют в вагинальном биотопе, не увеличивая уровень своих популяций выше 10⁴ КОЕ/см³ и не вызывая патологических изменений.

Коммуникации между микроорганизмами реализуются посредством регуляторной системы, получившей название *quorum sensing*, в которой механизм авторегуляции развития микробных популяций осуществляется при достижении развивающейся культурой определенной плотности популяции [2]. Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества.

Цель исследования – анализ состава и функциональной активности микробиома влагалища здоровых женщин и женщин с привычным невынашиванием беременности, а также выявление продукции простых сигнальных молекул у лактобацилл.

Методика

Обследуемый контингент был разделен на 2 группы:

Основная группа – небеременные женщины, страдающие привычным невынашиванием (ПНБ) в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки – 30 человек

Группа контроля – здоровые небеременные женщины в возрасте 19-23 лет – 30 человек.

Материал из влагалища забирали в 1-ю фазу менструального цикла утром до мочеиспускания стерильным тампоном на полистироловой палочке с площади 1 см² и в течение 2 ч доставляли в бактериологическую лабораторию.

Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использовали следующие среды – Эндо агар для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) для стафилококков и микрококков, для выявления лецитиназной активности – агар Бэрда-Паркера, M 304 – стрептококковый агар, МРС – лактоагар, Сабуро декстроза агар – для дрожжевых грибов, Колумбия кровяной агар – для энтерококков, бацилл, а также хромогенные среды фирмы «HiMedia». Для культивирования анаэробов использовали среды бифидоагар и кровяной Шедлер агар. Анаэробные условия создавались в анаэротатах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24-48 ч. Количество колоний выражали в lg КОЕ/мл. Идентификация осуществлялась по биохимической активности с применением API систем (bioMérieux). В работе был использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (Диаморф, Россия).

Производство газовых сигнальных молекул (H₂, O₂, N₂, CO, CH₄, CO₂, NO, H₂S) определяли с помощью метода газовой хроматографии на приборе Хроматэк-кристалл 5000.2, оснащенного детектором по теплопроводности (ДТП), пламенно-ионизационным детек-

тором (ПИД) и электрозахватным детектором (ЭЗД), подключенными последовательно, что обеспечивает одновременный анализ горючих и негорючих компонентов. ПИД используется для детекции углеродсодержащих газов (CO, CO₂, CH₄), ЭЗД для определения NO, H₂S, H₂O, а ДТП – для H₂, O₂, N₂. Разделение газовой смеси проводится на трехметровой надосадочной и капиллярной хроматографической колонках, заполненной полимером MN270, фракции 100-125 мкм. В качестве эталона для калибровочных кривых используются чистые газы (CO, CH₄, CO₂, N₂, H₂S, Ar, H₂, N₂, NO) с объемной долей компонентов (производитель ООО «Мониторинг» Санкт-Петербург). Анализ проводится в режиме программирования температуры в течение от 6 до 15 мин. Количество выделенных газов измеряли в ppm₁ (от англ. *parts per million*, – «частей на миллион», млн) 1 ppm = 0,001 mg/mL.

Статистическая обработка данных и все расчеты производились с использованием пакетов программы IBM SPSS Statistics version 22 (Официальная лицензия от 21.02.2018 г.) и WINPEPI version 11.65 (J.H. Abramson, 2016).

Результаты

В материале из влагалища 33 здоровых женщин (рис. 1) чаще выделялись лактобациллы (63,6% выявлений), энтерококки (57,6%), бифидобактерии (48,5%). Реже выделялись эпидермальные стафилококки, пептококки (36,4%), пептострептококки (33,3%), бациллы (27,3%), грибы рода *Candida* (21,2%), бактериоды (18,2%) и менее 10% проходило на золотистый стафилококк, стрептококки, микрококки, вейлонеллы, гарднереллы, актиномицеты.

Количество микроорганизмов варьировало (рис. 2) от 2,2 lg КОЕ/см² у золотистого стафилококка до 6,77 lg КОЕ/см² у гарднерелл. Количество лактобацилл в среднем составляло 3,8 lg КОЕ/см², количество энтерококков, бифидобактерий, пептококков, пептострептококков, бактериодов, микрококков, вейлонелл – более 4 lg КОЕ/см².

Микроорганизмы выделялись в ассоциации от 2 до 6, чаще лактобациллы, энтерококки, пептококки, пептострептококки, бифидобактерии, бактериоды.

Из исследуемого материала выделено 30 штаммов лактобацилл. С помощью API систем идентифицированы различные их виды: *L.rhamnosus*, *L.salivarius*, *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.plantarum*, *L.buchneri*, *L.paracasei spp.paracasei*.

В 1-й группе небеременных с проблемой невынашиваемости беременности (рис. 3) энтерококки встречались у 60% женщин, в 40% – стрептобациллы и *Va-*

cillus subtilis, в 26,7% – эпидермальный стафилококк и *Klebsiella pneumoniae*, в 20% – пептострептококки, в 13,3% – кишечная палочка и вейлонеллы и в 6,7% – золотистый стафилококк, стоматококки, протей, клостридии, бактероиды, гарднереллы и лактобациллы.

В количестве более 4 lg КОЕ/см² (от 4,02 до 6,95) выделялись *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, пептококки, пептострептококки, клостридии, вейлонеллы, стрептобациллы и гарднереллы. В количестве ниже 4 lg КОЕ/см² (от 2,63 до

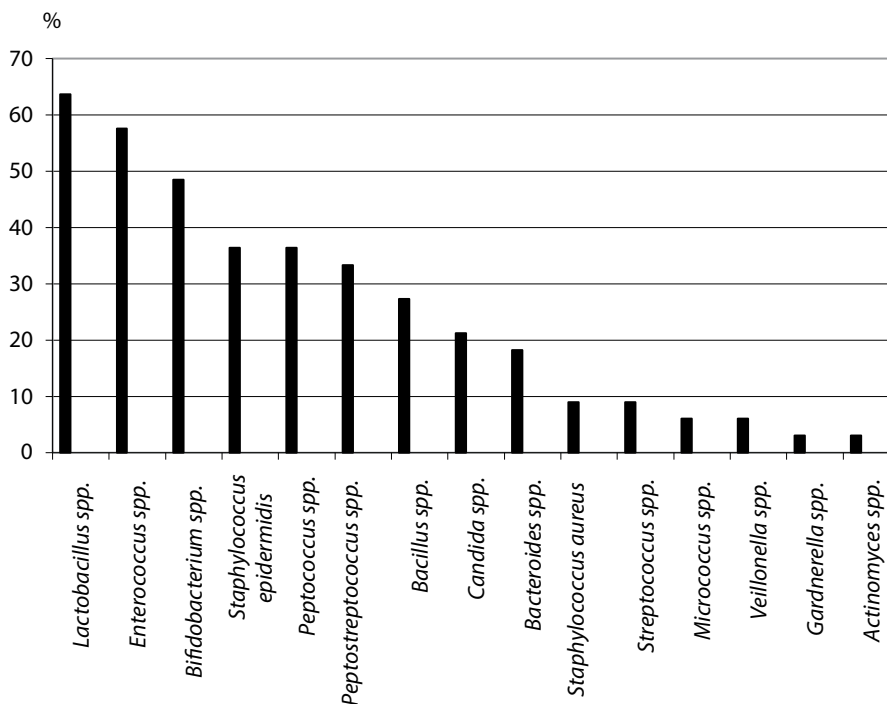


Рис. 1. Спектр и частота встречаемости микроорганизмов влагалища у здоровых девушек.

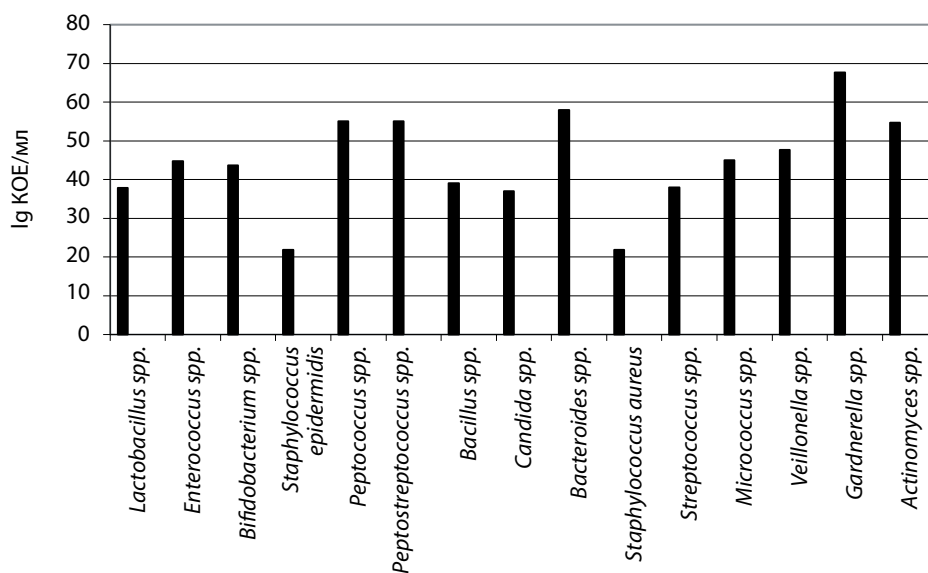


Рис. 2. Количество микроорганизмов влагалища у здоровых девушек.

3,83) высевались эпидермальный стафилококк, микрококки, энтерококки, стоматококки, бактероиды, кандиды, бациллы и лактобациллы.

В процессе своей жизнедеятельности лактобациллы вырабатывают разнообразные газовые сигнальные молекулы, но наиболее значимыми в группе здоровых женщин оказались: CO₂, CO и NO. Все выделенные штаммы лактобациллы обеспечивают большую концентрацию. CO₂ (Me -35543 ppm), и активно потребляют O₂ (-7 ppm) и N₂ (-18 ppm).

Продукция CO была зарегистрирована у 23 штаммов лактобацилл (76,7%), Me – 218,5 ppm. У 7 штаммов (23,3%) обнаружены отрицательные результаты, т.е. они используют CO. Окись азота вырабатывают 27 штаммов лактобацилл в разных концентрациях, в основном относящимся к видам *Lactobacillus fermentum* и *L.plantarum*. У 9 штаммов (30%) концентрация NO ко-

лебалась от 100 до 23752 ppm, Me Медиана? составила 3568 ppm. У 18 штаммов бактерий (60%) концентрация окиси азота варьировала от 10 до 100 ppm (в среднем 45,3 ppm), и 3 штамма этот газ не выделяли.

Продукция других газов (H₂, CH₄, H₂S) была очень низкой, составляя не более 3 ppm.

Что касается пациенток с привычным невынашиванием беременности, то наиболее значимые результаты были получены также по трем газовым сигнальным молекулам – CO, NO и CO₂. Однако данные цифры оказались значительно ниже, чем в группе контроля: продукция NO составила в Me – 322 ppm, в то время как у здоровых женщин – Me 3568 ppm. Данные различия являются статистически значимыми (p=0,0054 Критерий Манна-Уитни 262). Также статистически значимо ниже оказалась продукция CO: Me – 51,3 ppm, (p=0,0258, критерий Манна-Уитни - 289). Продукция же 2 других

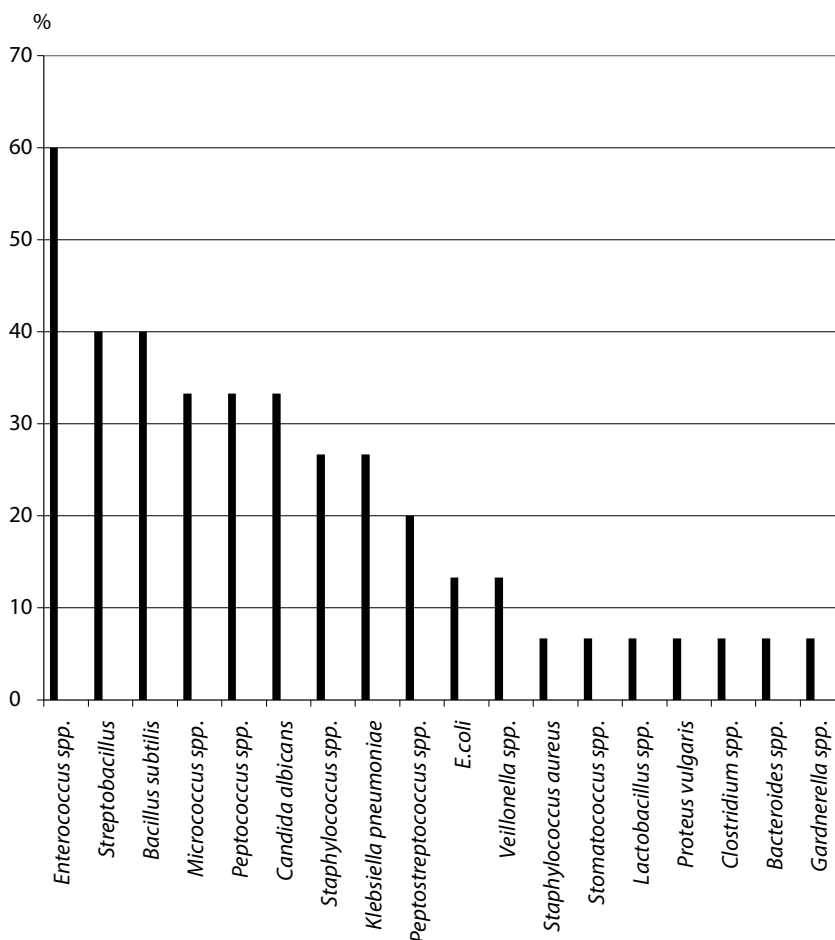


Рис. 3. Частота встречаемости микроорганизмов влагалища у небеременных женщин с проблемой невынашиваемости беременности.

газов (H_2S и CH_4) в основной группе также была статистически значимо выше, (для H_2S $Me = 7,4$, критерий Манна-Уитни $13,5, p=0,01$, для CH_4 $Me = 2,81, p<0,0001$, критерий Манна-Уитни – 100).

За последние годы проведены многочисленные исследования, показывающие чрезвычайно важную роль данных газообразных веществ в организме человека. Так, окись азота способствует поддержанию гомеостаза сосудистой системы, вызывая расслабление гладких мышц стенок сосудов и задерживая их рост и формирование утолщений интимы сосудов (гипертензивное ремоделирование сосудов), а также адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, NO секретируется фагоцитами в процессе иммунного ответа в качестве одного из свободных радикалов и является высокотоксичным для бактерий и внутриклеточных паразитов. Эндогенный угарный газ (CO) – также одна из важных эндогенных сигнальных молекул, модулирует функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к стенкам сосудов. Этот газ является одним из важнейших медиаторов ауторегуляции кровотока. Он является мощным вазодилататором, оказывает положительное хронотропное и инотропное действие на миокард, а также влияет на деятельность иммунной системы, повышает сопротивляемость организма к бактериальным и вирусным инфекциям, участвует в обмене биологически активных веществ, влияет на проница-

емость клеточных мембран и активность ферментов. CO_2 регулирует возбудимость нервных клеток, стабилизирует интенсивность продукции гормонов и степень их эффективности, участвует в процессе связывания белками ионов кальция и железа [5-9].

Выводы

Таким образом, установлено, что спектр основного микробиома влагалища здоровых женщин в возрасте 19-23 лет отличается от такового у небеременных женщин с проблемой невынашиваемости беременности.

Установлены дисбиотические нарушения микробиома влагалища у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Также у данной группы пациенток отмечено снижение продукции газовых сигнальных молекул: CO и NO , и повышение продукции H_2S и CH_4 . На фоне уменьшения встречаемости лактобацилл, которые должны обеспечивать регуляторную функцию различных сторон жизнедеятельности организма женщин, условно-патогенные бактерии своими метаболитами могут играть отрицательную роль, не только поддерживая воспалительные процессы во влагалище, но и негативно действовать на плод. Полученные результаты свидетельствуют об угнетении иммунного ответа у данной категории больных и необходимости коррекции дисбиотических нарушений еще на этапе прегравидарной подготовки.

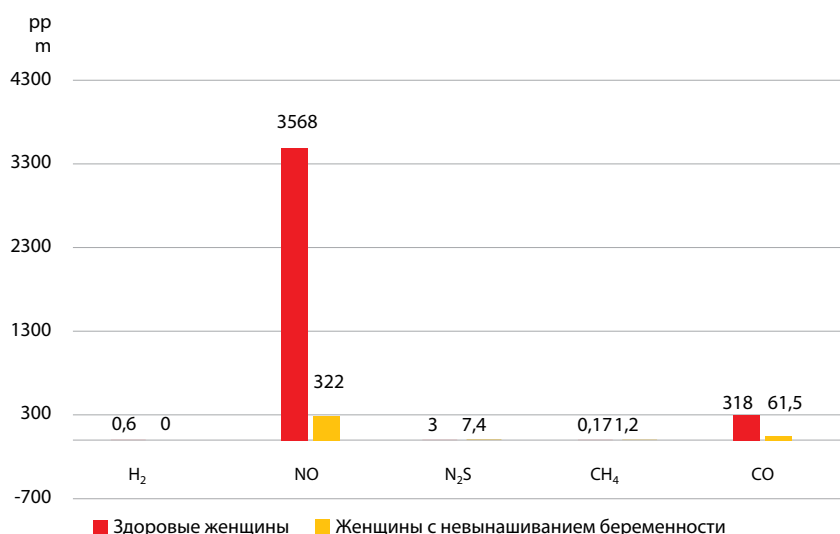


Рис. 4. Продукция газовых сигнальных молекул лактобациллами в основной и контрольной группах.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Досова, И.И. Стольникова, В.М. Червинец
 Сбор и обработка материала – С.Ю. Досова, Ю.В. Червинец
 Статистическая обработка – С.Ю. Досова, Ю.В. Червинец
 Написание текста – С.Ю. Досова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец
 Редактирование – И.И. Стольникова, Ю.В. Червинец

Литература

- Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. *Акушерство и гинекология*. 2005; 3: 10–3.
- Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. «Quorum sensing» или социальная жизнь бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2003; 5: 86–93.
 - Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней*. 1999; XLVII(2): 8–11.
 - Плотко Е.Э., Донников А.Е., Ворошилина Е.С., Хаютин Л.В. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 66–70.
 - Янковский Д.С., Дымент Г.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и урогенитального тракта. *Репродукт. здоровье женщины*. 2007; 3: 148–54.
 - Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Shenderov B.A. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2006; 18: 71–4.
 - Li L., Moore P.K. An overview of the biological significance of endogenous gases: new roles for old molecules. *Biochemical Society Transactions*. – Great Britain. 2007; 35(5): 1138–41.
 - Rui Wang. Gasotransmitters: growing pains and joys. *Trends Biochemical Science*. 2014; 39(5): 227–32.
 - Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult-healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*. 2004; 2565–73.
 - Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю. *Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта*. Монография Тверь. 2016, ред.-изд. Центр Тверь. гос. мед. университета.
 - Chervinets Y., Chervinets V., Shenderov B., Belyaeva E., Troshin A., Lebedev S., Valery Danilenko. Adaptation and probiotic potential of

lactobacilli, isolated from the oral cavity and intestines of healthy people. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2018; 10(1): 22–33. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9348-9>.

- Червинец В.М., Червинец Ю.В., Беляева Е.А., Петрова О.А., Ганина Е.Б. Метаболическая активность высокоантагонистических штаммов лактобацилл здорового человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018; 4: 11–7.

References

- Ankirkaya, A.S. Bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 3: 10–3.
- Ginzburg A.L., Ilyina T.S., Romanova Yu.M. «Quorum sensing» or social life of bacteria. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunologii*. 2003; 5: 86–93. (in Russian)
- Kira E. F., Berlev I. V., Molchanov O. L. Features of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period at women with vaginal dysbiotic disorders. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 1999; XLVII(2): 8–11. (in Russian)
- Plotko E.N., Donnikov A.E., Voroshilina E.S., Hayutin L.V. The biocenosis of the vagina from the point of view of quantitative PCR: what is normal? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 1: 66–70. (in Russian)
- Yankovsky D.S., Dymont G.S. Improving the reproductive health of women by optimizing the microecology of the digestive and urogenital tract. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. 2007; 3: 148–54. (in Russian)
- Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Shenderov B.A. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2006; 18: 71–4.
- Li L., Moore P.K. Moore. An overview of the biological significance of endogenous gases: new roles for old molecules. *Biochemical Society Transactions*. – Great Britain. 2007; 35 (5): 1138–41.
- Rui Wang. Gasotransmitters: growing pains and joys. *Trends Biochemical Science*. 2014; 39(5): 227–32.
- Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult-healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*. 2004; 2565–73.
- Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Mironov A.Yu. *Symbiotic relationship of lactobacilli and microorganisms of gastrointestinal tract. Monography Tver. [Simbioticheskie vzaimootnosheniya laktobatsill i mikroorganizmov zheludochno-kishechnogo trakta. Monografiya Tver]*. 2016, ed. The Center Of Tver state university. (in Russian)
- Chervinets Y., Chervinets V., Shenderov B., Belyaeva E., Troshin A., Lebedev S., Danilenko V. Adaptation and probiotic potential of lactobacilli, isolated from the oral cavity and intestines of healthy people. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2018; 10(1): 22–33. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9348-9>.
- Chervinets V. M., Chervinets Yu. V., Belyaeva E. A., Petrova O. A., Ganina E. B. Metabolic activity of high-antagonistic strains of healthy human lactobacilli. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunologii*. 2018; 4: 11–7.

Сведения об авторах:

Досова Снежана Юрьевна, аспирант, ассистент каф. акушерства и гинекологии ТГМУ;
Стольникова Ирина Ивановна, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии ТГМУ;
Червинец Вячеслав Михайлович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии;
Червинец Юлия Вячеславовна, доктор мед. наук, проф., каф. микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии.