



# Conosci te stessa

COME MIGLIORARE  
LA TUA FELICITÀ INTIMA  
IN SINERGIA CON IL  
MICROBIOMA VAGINALE





### **Alessandra Graziottin**

Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona.

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano.

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus.



## INTRODUZIONE

Salute intima: come possiamo valorizzarla al meglio?

Salute generale e intestinale, equilibrio ormonale, qualità dell'igiene intima, protezione dalle malattie sessualmente trasmesse e stili di vita sono fattori necessari, ma non sufficienti. Il fattore più potente è infatti rimasto misterioso fino a pochi anni fa, ed è costituito dai miliardi di microrganismi che abitano la nostra vagina, attivissimi e silenziosi. Insieme costituiscono il **microbiota vaginale**, il cui codice genetico, il **microbioma**<sup>1</sup>, è il prezioso regista della nostra salute. Conoscerlo, per restare amici e alleati per tutta la vita, è il segreto della salute intima.

<sup>1</sup> Il termine "microbioma", che definisce la vera carta d'identità del microbiota, ossia il suo patrimonio genetico, verrà preferito in questo testo.



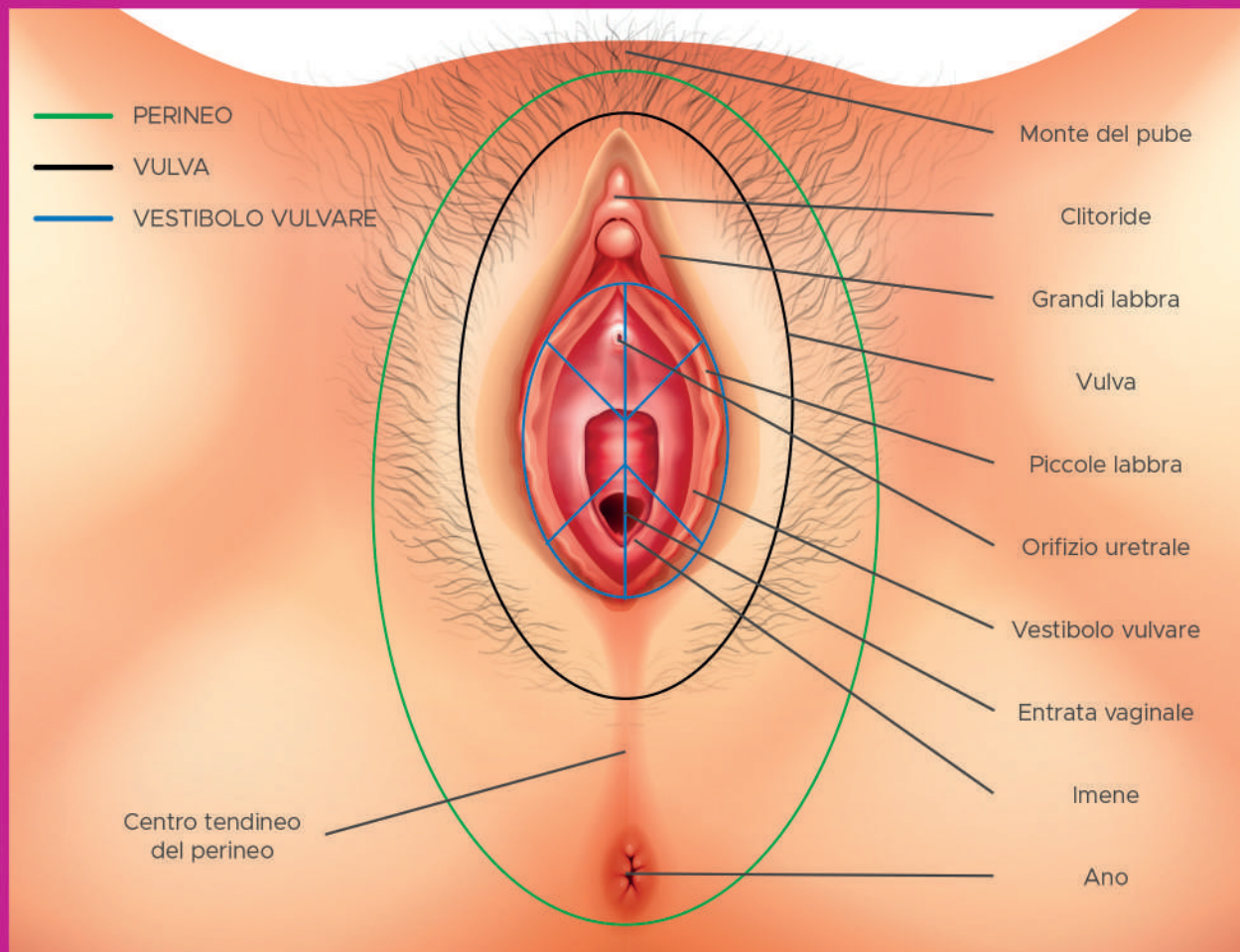
## GLI INQUILINI CHE ABITANO IN VAGINA

Il **microbioma vaginale** include una complessa comunità di microrganismi, attiva e dinamica, che risiede nel basso tratto genitale femminile **[Box 1]**. Vive tre diverse stagioni, condizionate dal diverso ambiente ormonale: **l'età prepuberale**, che va dalla nascita fino alla pubertà; **l'età fertile**; la **post-menopausa [Box 2]**. In quest'ultima fase, si evidenziano differenze sostanziali a seconda che la donna assuma o meno **terapie ormonali sostitutive (TOS)**.

L'ecosistema vaginale è popolato da una miriade di **batteri** benefici, ma anche **funghi** e **virus**, che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute genitale, sessuale e riproduttiva, nonché generale della donna **[Box 3]** (Takada et al, 2023; Cuccarollo e Graziottin, 2023).

### CONOSCI TE STESSA: ANATOMIA DEI GENITALI FEMMINILI ESTERNI

Box 1A



...



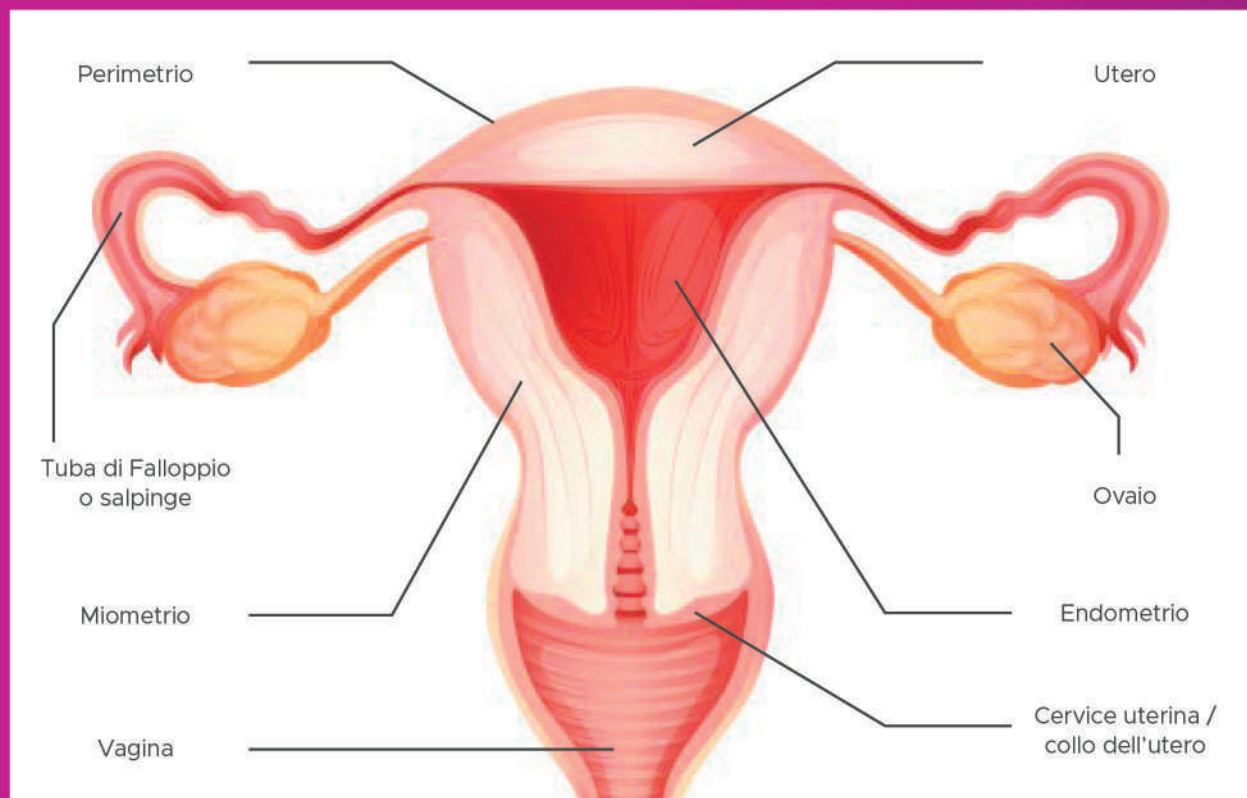
...

■ **Vulva:** insieme degli organi genitali femminili esterni, situata nella parte inferiore esterna del bacino, tra le facce interne delle cosce, anteriormente all'ano. È costituita da: **monte di Venere, o pube** (area cutanea posta sopra la sinfisi pubica, sottesa da abbondante tessuto grasso sottocutaneo); **grandi labbra** (pieghe di tessuto connettivo ricoperte di cute, con peli e ghiandole sebacee ricche di grasso che la delimitano e hanno il compito di proteggere le strutture sottostanti); **clitoride**, organo principe del piacere sessuale femminile, ricchissimo di vasi e nervi; **piccole labbra**, sottili pieghe mucose, poste all'interno delle grandi labbra, che si estendono dal clitoride alla forchetta vaginale; delimitano il **vestibolo vulvare**, area mucosa ovale, ricca di nervi e molto sensibile, che si estende dalla faccia inferiore del clitoride a tutta la parte interna delle piccole labbra, fino al punto in cui tendono a congiungersi posteriormente, e, all'interno, sino alla faccia esterna dell'imene o dei suoi residui. Il vestibolo vulvare include l'**orifizio uretrale esterno**, l'**orifizio vaginale**, con l'**imene** e la parte inferiore del clitoride. Al di sotto della mucosa si trovano i **corpi cavernosi del vestibolo** (vasi sanguigni specializzati, deputati al piacere sessuale), le **ghiandole vestibolari maggiori** (o del Bartolini) e le **ghiandole vestibolari minori** (o di Skene), che producono secrezioni lubrificanti. Anche la vulva è abitata da un proprio microbioma, essenziale per la sua salute, ma anche per attivare i feromoni, sostanze sessualmente attraenti prodotte dalle ghiandole sebacee della vulva, che le regalano l'esclusivo "profumo di donna".

■ **Imene:** è un semplice residuo embrionale, posto al confine fra la parte esterna della vagina e la parte interna del vestibolo vulvare – una sorta di porta per entrare in vagina. Nell'embrione è generato dalla fusione fra i tessuti che danno origine al vestibolo vulvare e il tessuto solido che, cavitandosi all'interno, forma la vagina. Si lacera con il primo rapporto sessuale: per questo motivo ha assunto nei millenni il significato culturale di garante visibile e obiettivo della verginità.

## CONOSCI TE STESSA: ANATOMIA DEI GENITALI FEMMINILI INTERNI

Box 1B



...



...

■ **Vagina:** canale muscolare molto elastico, di circa 8-10 cm di lunghezza nella donna adulta sana, che comunica in alto con il collo dell'utero e si apre in basso nel vestibolo della vulva, entrando in comunicazione con l'esterno. Svolge tre compiti: 1) consentire l'uscita del sangue mestruale; 2) accogliere il pene durante il rapporto sessuale; 3) favorire l'uscita del feto, perché fa parte del canale del parto. Come abbiamo anticipato, è abitata da trilioni di microrganismi, registi della sua salute, e di tutta la salute genitale e sessuale.

■ **Collo dell'utero (o cervice uterina):** porzione inferiore dell'utero, confinante in basso con la vagina e in continuità in alto con l'istmo uterino, punto di giunzione con il corpo dell'utero. Ha forma cilindrico-conica, una lunghezza di circa 2.5-4 centimetri e un diametro di circa 2.5 centimetri.

■ **Utero:** organo genitale femminile, collocato al centro della pelvi (la porzione inferiore dell'addome). È posto fra la vescica, che si trova davanti, e il retto, la parte terminale dell'intestino che comunica con l'ano. Ha la forma di una pera rovesciata. In una donna adulta sana e non in gravidanza, misura circa 7-8 centimetri di lunghezza, 4-5 centimetri di larghezza e 4 centimetri di spessore. La parete ha tre strati: il più interno è l'**endometrio**, la mucosa che riveste la cavità uterina. L'endometrio cresce in altezza sotto l'effetto di estrogeni e progesterone, per accogliere e nutrire l'embrione originato dalla fecondazione; se non c'è stato concepimento, si sfalda a ogni ciclo, dando luogo alla mestruazione, per rinnovarsi ed essere pronto ad accogliere un'eventuale gravidanza nel ciclo successivo. Lo strato intermedio è costituito da tessuto muscolare, il **miometrio**, che permette all'utero di distendersi per accogliere la gravidanza e di contrarsi al momento del parto per favorire l'uscita del feto: la nascita. Lo strato più esterno è la sierosa, chiamata **perimetrio**.

■ **Tube di Falloppio (o salpingi):** sono due organi tubulari di circa 7-8 centimetri di lunghezza, fissati ai lati della parte superiore dell'utero e con l'estremo opposto in prossimità delle ovaie. A ogni ciclo hanno il compito di raccogliere l'ovocita, ossia la cellula riproduttiva femminile prodotta dall'ovaio, per favorirne la possibile fecondazione. L'incontro tra l'ovocita e gli spermatozoi avviene nel terzo esterno della tuba, dove in caso di rapporto fecondante gli spermatozoi sono risaliti velocissimi, passando dalla vagina all'utero, e di qui alla tuba. In circa tre giorni, la tuba trasporta l'uovo fecondato in utero, grazie al movimento delle cellule ciliate che la rivestono, una sorta di "tapis roulant" reso ancora più efficace dalle contrazioni ritmiche della tuba stessa.

■ **Ovaie:** ghiandole ovoidali di circa 4 centimetri di lunghezza, per 2 di larghezza e 1 di spessore (nella donna adulta sana). Sono situate lateralmente all'utero. Producono gli ovociti, ossia le cellule sessuali femminili che incontrandosi con gli spermatozoi possono dare origine alla gravidanza, e ormoni sessuali (estrogeni, progesterone e androgeni) che regolano le fasi della vita riproduttiva femminile.



## IL MICROBIOMA VAGINALE NELLE TRE FASI DELLA VITA DELLA DONNA E LE SUE 5 COMUNITÀ PRINCIPALI (COMMUNITY STATE TYPE, CST)

Box 2

In **età fertile** la flora vaginale normale è dominata da lattobacilli, batteri gram-positivi, e anaerobi facoltativi o microaerofili (Saraf et al, 2021; Verstraelen et al, 2022), che sono i migliori amici della salute vaginale, genitale e sessuale. Sono più numerosi nelle donne bianche, di discendenza caucasica.

In **età pre-puberale** e **post-menopausale**, il microbiota vaginale è dominato invece da **batteri anerobi** (Ravel et al, 2011; Verstraelen et al, 2022), che possono associarsi a disturbi diversi, soprattutto dopo la menopausa.

In questa fase della vita, l'utilizzo di un'adeguata **terapia ormonale sostitutiva**, almeno locale, permette ai lattobacilli di ritornare ad abitare la vagina, rigenerando il microbioma vaginale più amico della salute intima della donna. La loro presenza è infatti la prima alleata dell'**eubiosi vaginale**, ossia dell'equilibrio dinamico tra le varie popolazioni che costituiscono il microbioma. L'eubiosi ne garantisce il maggiore benessere e controlla la proliferazione di germi minoritari, causa di disturbi diversi tra cui le vaginosi batteriche (*vedi in seguito*) (Heinemann e Reid, 2005; Dothard et al, 2023; Graziottin 2023). La **disbiosi** indica invece lo squilibrio fra le diverse popolazioni batteriche che compongono il microbioma vaginale.

I sottotipi del microbiota vaginale sono cinque, definiti scientificamente **Community State Type** (CST). Nei CST I, CST II, CST III e CST V predominano i lattobacilli (Ravel et al, 2011; Takada et al, 2023). Il CST IV è invece dominato da batteri anerobi, quali *Gardenerella vaginalis* e *Prevotella bivia*, associati a stati patologici. Le popolazioni presentano percentuali di lattobacilli diverse nei differenti gruppi etnici. Per esempio, il gruppo IV è rappresentato solo per il 10.3% nelle donne caucasiche e per il 19.8% nelle donne asiatiche, mentre arriva al 38.1% nelle donne ispaniche e al 40,4% nelle donne afroamericane (Ravel et al, 2011).

### DISBIOSI PERMITTENTI: PERCHÉ CONDIZIONANO LA SALUTE INTIMA?

Box 2A

Sono **disbiosi permissive** gli squilibri del microbioma vaginale che consentono l'emergere di infezioni attive da germi che fanno normalmente parte del microbioma vaginale, ma vi abitano in forma di spora, dormiente e innocua (tra cui funghi come la *Candida albicans*). La disbiosi permissiva consente alla *Candida* di attivarsi da spora a ifa, e di produrre sostanze molto irritanti, come la candida-lisina, responsabile del bruciore, del dolore e del gonfiore tipici della vaginite da *Candida albicans* o altre sorelle della famiglia, come la *Candida glabrata* o la *Candida tropicalis*.

Le disbiosi permissive possono inoltre potenziare l'aggressività di virus precedentemente contratti, tra cui il Papillomavirus (HPV) e l'Herpes virus, tenuti dormienti grazie all'eubiosi. Ed ecco i condilomi o le lesioni precancerose, o addirittura invasive, da Papillomavirus oncogeni, capaci di trasformare le cellule normali in cellule tumorali. O di scatenare attacchi di herpes virus genitale più o meno violenti e ricorrenti.

Sono due esempi concreti di come l'equilibrio del microbioma vaginale possa essere un prezioso garante della salute intima della donna. Ecco perché conoscerlo e mantenerlo in salute è il fiore all'occhiello della donna che voglia essere protagonista consapevole del proprio benessere intimo.

## ASSE INTESTINO-CERVELLO-VAGINA

Box 3

La rilevanza del microbiota vaginale va oltre la salute genitale e riproduttiva, estendendosi al benessere generale e psicologico della donna. Un microbiota vaginale equilibrato svolge un ruolo importante nella regolazione dell'asse intestino-cervello, che prende quindi il nome di "asse intestino-cervello-vagina" (gut-brain-vaginal axis) (Takada et al, 2023). L'importanza che il microbioma ha per la salute degli esseri umani e per la modulazione sia del sistema nervoso centrale sia del cervello viscerale fa sì che oggi si parli di "**asse microbioma-intestino-cervello-vagina**". Questa comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale e vaginale e il sistema nervoso viscerale e centrale può influenzare l'umore, le risposte allo stress e il benessere emotivo complessivo. Un microbiota vaginale sano è associato a livelli più bassi di infiammazione locale e generale, che è collegata anche a disturbi come l'ansia e la depressione. Pertanto, il prendersi cura del microbioma vaginale può migliorare l'intero benessere psicoemotivo della donna.

### DISBIOSI, VAGINOSI E CATTIVO ODORE INTIMO

Box 3A

Cattivo odore genitale: quanto può essere disturbante e imbarazzante, sia nell'intimità, sia a livello sociale, quel pessimo odore simile a quello del pesce avariato? E quanto può causare preoccupazione, irritazione e malumore?

È inutile, anzi è dannoso lavare i genitali esterni molte volte al giorno, perché questo causa disbiosi anche del microbioma vulvare. È inutile, perché il problema nasce invece dentro la vagina: è causato da una "vaginosi batterica", una disbiosi caratterizzata dall'eccessiva proliferazione di un germe altrimenti minoritario, che tutte abbiamo, la *Gardnerella vaginalis*. È questo microrganismo che causa il cattivo odore, perché provoca la fermentazione di sostanze presenti in vagina, le amine aromatiche. La soluzione? Ripristinare l'eubiosi, ossia l'equilibrio e la prevalenza dei lattobacilli, primi alleati della salute intima. Ecco un'altra buona ragione per conoscere il microbioma vaginale e tenerlo amico!





## IDENTIKIT DEL MICROBIOMA VAGINALE

Finalmente possiamo davvero conoscere il microbioma vaginale, con tutti gli inquilini che abitano in vagina, gli inquilini del piano di sotto, per così dire. In passato la comunità microbica vaginale veniva caratterizzata esclusivamente tramite l'esame colturale del secreto vaginale prelevato con apposito tampone: una tecnica molto limitata.

Oggi, grazie ai progressi della ricerca sul microbioma, è possibile identificare tutte le diverse popolazioni che lo costituiscono grazie all'**analisi del loro codice genetico**. La tecnica più d'avanguardia si chiama **sequenziamento del DNA [Box 4]**.

**In sintesi:** ogni donna può conoscere il proprio microbioma, sia quando sta bene, sia in caso di vaginosi, vaginiti batteriche o micotiche, o altre infezioni vitali, fra cui quelle da papillomavirus ed herpes virus, proprio grazie all'analisi effettuata con un semplice tampone vaginale.

### MICROBIOTA VERSUS MICROBIOMA. ESAME COLTURALE VERSUS SEQUENZIAMENTO DEL DNA

Box 4

Il **microbiota** è l'insieme dei microorganismi che colonizzano un determinato sito corporeo.

Il **microbioma** comprende non solo i microorganismi, ma anche i loro genomi (insieme dei geni che compongono il loro codice genetico), i loro metaboliti (le sostanze prodotte dai microorganismi) e le relazioni che essi instaurano con l'ambiente circostante (le cellule che rivestono i siti colonizzati, i recettori espressi da tali cellule, le cellule del sistema immunitario e l'innervazione dei siti colonizzati) (Stanghellini et al, 2023).

L'**esame colturale** prevede la semina del materiale biologico da analizzare su un terreno di coltura, al fine di verificare la crescita o meno di microorganismi patogeni. Permette quindi di identificare il singolo microorganismo patogeno alla base di un eventuale quadro clinico e, nel caso del tampone vaginale, l'eventuale presenza di lattobacilli, ma non di studiare adeguatamente la composizione del microbioma.

Il **sequenziamento del DNA** fornisce invece la "carta d'identità" di tutti i batteri presenti nel campione e la loro abbondanza percentuale.

Il microbioma vaginale (come pure il microbiota intestinale e di tutti gli altri siti colonizzati) presenta una discreta variabilità da donna a donna, in funzione della salute, dell'etnia, dell'alimentazione e delle abitudini di vita.

Inoltre la composizione del microbiota vaginale varia nella medesima donna in funzione dell'epoca della vita **[Box 2]**, della fase del ciclo mestruale, dello stato di gravidanza, della presenza e frequenza di attività sessuale, con o senza uso del profilattico, nonché dell'utilizzo di contraccettivi ormonali o della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa.

La tipizzazione del microbioma vaginale individuale tramite sequenziamento del DNA in condizioni di salute e benessere (il microbioma dei "giorni felici") permette di definire l'**identità microbiomica individuale**, che è unica per ciascun individuo come le impronte digitali.

La discrepanza fra il “**microbioma amico**”, in eubiosi, tipico dello stato di salute e una successiva valutazione in condizioni patologiche – “**microbioma nemico**”, in **disbiosi** – può aiutare il medico a **personalizzare la prescrizione di prebiotici e probiotici**: un ulteriore, concreto passo avanti nell’ambito della **medicina di precisione**.

Questo permetterà di superare la classica visione che prevede il trattamento con antibiotici o antifungini del singolo patogeno evidenziato all’esame colturale. Questo tipo di trattamenti non soddisfa perché non previene l’insorgenza di recidive, in quanto non risolve ma, anzi, spesso peggiora la disbiosi di base. Esso favorisce inoltre l’insorgenza di temibili antibiotico-resistenze e antimicotico-resistenze, un problema di sanità pubblica nazionale e mondiale in drammatica crescita.

## ■ **MICROBIOMA VAGINALE E MICROBIOMA INTESTINALE: IL DIALOGO SEGRETO**

La tipizzazione del **microbioma vaginale** andrebbe effettuata in parallelo a quella del **microbioma intestinale**, perché i due sistemi sono interdipendenti. Esiste infatti un dialogo segreto, che solo ora iniziamo a comprendere, fra i diversi microbioma che abitano il corpo umano. Tra questi il più potente e complesso è il microbioma intestinale, che possiede almeno 3.300.000 geni: un numero enorme, se si pensa che il genoma umano ne possiede solo 23.000.

Conoscere le caratteristiche del nostro microbiota intestinale e vaginale in condizioni di salute dovrebbe incoraggiarci a mettere in atto stili di vita più sani **[Box 5]**, per mantenere **l’eubiosi**. E a scegliere consapevoli e costanti azioni correttive (modificazione di stili di vita scorretti, assunzione di prebiotici e probiotici) volte a ristabilire l’equilibrio quando questo risulti alterato (Barrientos-Durán et al, 2020).

**In sintesi:** i test del microbioma vaginale e intestinale, con la tecnica più d’avanguardia, chiamata shotgun metagenomics, costituiscono un’eccellente “mappa” che indica quali percorsi sia più opportuno seguire per riappropriarsi del benessere genitale e generale. Bastano un prelievo vaginale e un campione di feci, e il giusto test, per conoscersi meglio e riconquistare una migliore salute, anche nella sfera intima.

Gli stili di vita sani (attività fisica aerobica e un'alimentazione sobria ed equilibrata, ricca di fibre, cereali e legumi, povera di zuccheri semplici, quali glucosio e saccarosio, con moderata o nulla assunzione di bevande alcoliche) sono il nostro primo alleato per mantenere l'eubiosi. In questo gioca un ruolo fondamentale l'attività fisica ed in particolare l'attività fisica aerobica al mattino e alla luce naturale: 30-45 minuti di camminata veloce all'aria aperta, e al sorgere del sole, permettono di regolare il nostro "orologio biologico". È stato infatti dimostrato che, in condizioni di salute, diverse specie di batteri del nostro microbiota lavorano in diversi momenti della giornata (Zhang et al, 2023). La camminata all'aria aperta al mattino, esponendoci alla luce naturale, funziona come una "sirena di inizio turno" per il nostro microbiota, permettendo un lavoro coordinato e corretto. Viceversa la perdita di tali bioritmi, favorita da una vita sempre al chiuso e dall'eccessiva esposizione a luci artificiali e a schermi di dispositivi elettronici, fa perdere il ritmo al nostro orologio biologico, aumentando il rischio d'infiammazione e di complicanze metaboliche (Butler e Gibbs, 2020). In tale ottica è fondamentale notare che l'intestino produce melatonina, l'ormone del sonno, in quantità 400 volte superiori alla ghiandola pineale, tradizionalmente considerata come la sede di produzione di tale ormone, principe del sonno, grande custode della nostra salute anche attraverso la regolazione dei bioritmi che il riposo governa (Iesanu et al, 2022).

"Ma con lavoro, cura della casa e figli non ho mai tempo! È davvero impossibile trovare il tempo per fare sport al mattino!", rispondono molte donne. In realtà, è sufficiente modificare di poco le nostre abitudini quotidiane per ottenere grandi benefici. Basterà, per esempio, accompagnare i bambini a scuola a piedi (con significativi benefici di salute anche per loro), oppure recarsi al lavoro a piedi o parcheggiare a un paio di isolati di distanza per svolgere i 30 minuti di camminata all'aria aperta consigliati (30 minuti sono un quarantottesimo della giornata: merita o no dedicarlo alla propria salute, senza costi in denaro e anzi guadagnando in benessere e buonumore?).

Per quanto riguarda specificamente la salute genitale, l'utilizzo di vestiti troppo stretti o di salvaslip, l'abitudine alla depilazione totale, la realizzazione di piercing e tattoo in area genitale, la pratica eccessiva o scorretta degli esercizi di Kegel (contrazioni ripetute dei muscoli del pavimento pelvico) sono tutte condizioni che possono favorire un'alterazione dell'equilibrio del microbiota vaginale, e del vicino microbiota vulvare, con conseguenze significative in termini di salute.

**In conclusione, l'analisi del microbioma intestinale e, in particolare, vaginale, permetterà alla donna di essere una protagonista più consapevole e attenta anche della propria salute intima.**

#### **APPROFONDIMENTI E RISORSE ON LINE DISPONIBILI SU:**

<https://wellmicro.com/>

<https://www.alessandragraziottin.it/>

## GLOSSARIO

- **Eubiosi:** equilibrata composizione dinamica del microbiota, e del suo microbioma, di un dato sito corporeo.
- **Disbiosi:** alterazione del microbiota fisiologico, e del suo microbioma, di un dato sito corporeo, con sopravvento di microrganismi patogeni interni (“endogeni”) o esterni (“esogeni”).
- **Prebiotici:** sostanze organiche non digeribili, capaci di stimolare selettivamente la crescita o l'attività di uno o più ceppi di batteri benefici.
- **Probiotici:** batteri “alleati” che possono essere somministrati per favorire l'eubiosi.
- **Terapia ormonale sostitutiva (TOS):** terapia che integra gli ormoni sessuali (estrogeni, progesterone e, talvolta, androgeni) carenti nelle donne in menopausa in seguito all'esaurimento della funzionalità ovarica.

## BIBLIOGRAFIA

- Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020 Feb 6;12(2):419. doi: 10.3390/nu12020419. PMID: 32041107; PMCID: PMC7071153.
- Butler TD, Gibbs JE. Circadian Host-Microbiome Interactions in Immunity. *Front Immunol*. 2020 Aug 14;11:1783. doi: 10.3389/fimmu.2020.01783. eCollection 2020.
- Cuccarollo A, Graziottin A. Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, 13 settembre 2023, p. 45-56.
- Dothard MI, Allard SM, Gilbert JA. The effects of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women. *Climacteric*. 2023 Jun;26(3):182-192. doi: 10.1080/13697137.2023.2173568. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37051868.
- Graziottin A. Microbiota vaginale e disbiosi permissenti. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, 13 settembre 2023, p. 143-150.
- Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol*. 2005 Sep;51(9):777-81. doi: 10.1139/w05-070. PMID: 16391657.
- Ilesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru IA, Chitimus DM, Gradisteanu Pircalabioru G, Voiculescu SE, Isac S, Galos F, Pavel B, O'Mahony SM, Zagrean AM. Melatonin-Microbiome Two-Sided Interaction in Dysbiosis-Associated Conditions. *Antioxidants (Basel)* 2022 Nov; 11(11): 2244. Published online 2022 Nov 14. doi: 10.3390/antiox11112244.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.
- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021 Sep;203(7):3793-3802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34120200.
- Stanghellini V, Barbaro MR, Bellacosa L, Cogliandro R, Cremon C, Marasco G. Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica. In: Colao A, Graziottin A, Stanghellini V. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Microbiota, infiammazione e dolore nella donna"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 13 settembre 2023, p. 10-14.
- Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol*. 2023 Jan 31;14:1110001. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001. PMID: 36798125; PMCID: PMC9927230.
- Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jan 1;26(1):73-78. doi: 10.1097/LGT.0000000000000643. PMID: 34928256; PMCID: PMC8719517.
- Zhang Y, Li Y, Barber AF, Noya SB, Williams JA, Li F, Daniel SG, Bittinger K, Fang J, Sehgal A. The microbiome stabilizes circadian rhythms in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jan 31; 120(5): e2217532120. Published online 2023 Jan 23. doi: 10.1073/pnas.2217532120.



La scienza del microbiota