

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308

Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм

Г.Н. Минкина¹, К.Р. Бондаренко², М.С. Селихова³, П.А. Солтыс³¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия³ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных путей снижения частоты воспалительных заболеваний гениталий и профилактики их рецидивов является формирование и поддержание нормобиоценоза влагалища как первой линии естественной защиты от инфекции. Широко используемые при лечении патологических выделений из влагалища препараты, включающие антибактериальные и/или противогрибковые средства, могут приводить к значимой потере собственных лактобацилл. В последнее десятилетие внимание исследователей привлекают пробиотики, назначение которых способствует повышению эффективности лечения и снижению частоты рецидивов заболевания. Учитывая преобладающую значимость кишечной микрофлоры в формировании нормального микробиома организма и биотопов различных локализаций, в настоящее время среди пероральных пробиотиков отдается предпочтение комплексным препаратам для приема внутрь, содержащим несколько симбионтных штаммов бактерий и пребиотические компоненты. Пероральный пробиотик, содержащий комбинацию двух синергичных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14, которые сохраняют жизнедеятельность после прохождения желудочно-кишечного тракта и способность к колонизации в том числе и во влагалище, а также характеризуются высоким уровнем адгезии к вагинальным эпителиоцитам, способствует увеличению числа лактобактерий, нормализуя вагинальную микрофлору у женщин. Клинические исследования последних лет доказывают эффективность перорального применения комбинации двух штаммов лактобактерий *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 для профилактики рецидивов бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза с целью поддержания и нормализации нормобиоценоза влагалища, которые разрешены при беременности и во время лактации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вагинальные инфекции, микробиом, пробиотики, пероральный прием, симбионтные штаммы бактерий, нормобиоценоз влагалища.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Минкина Г.Н., Бондаренко К.Р., Селихова М.С., Солтыс П.А. Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):303–308. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308.

Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms

G.N. Minkina¹, K.R. Bondarenko², M.S. Selikhova³, P.A. Soltys³¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

One of the promising options for reducing the prevalence of inflammatory diseases of the genital organs and preventing their recurrence is to achieve and maintain a normal vaginal microbiome as the first line of natural protection against infections. Medications comprising antibacterial and/or antifungal agents which are widely used in the treatment of abnormal vaginal discharges may cause a substantial decrease in woman's own lactobacilli. Over the last decade, researchers have focused on probiotics which increase the efficacy of treatment and reduce the rate of disease recurrences. As known, the human gut microbiota plays a central role in the development of healthy microbiome of its host and biotopes of various locations. Thus, the currently preferred oral probiotics include combination products for oral intake which contain multiple symbiont bacterial strains and prebiotic components. An oral probiotic comprising a combination of two lactic acid bacteria with synergistic effect, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* La-14 that remain viable after passing through the gastrointestinal tract and maintain ability to colonize the vagina as well as other organs and are characterized by a high level of adhesion to vaginal epithelial cells, helps to increase the lactobacilli count, normalizing microbiome in the woman's vagina. The recent clinical trials have demonstrated the efficacy of oral administration of the combination of two strains of lactic acid bacteria, *L. rhamnosus* HN001 and *L. acidophilus* La-14, in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis with the aim of maintaining and normalizing vaginal microbiome; this combination is approved for taking during pregnancy and breastfeeding.

KEYWORDS: vaginal infections, microbiome, probiotics, oral intake, symbiont bacterial strains, normal vaginal biocenosis.

FOR CITATION: Minkina G.N., Bondarenko K.R., Selikhova M.S., Soltys P.A. Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):303–308 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания женских половых органов по-прежнему лидируют в структуре гинекологической патологии и представляют серьезную проблему для репродуктивного здоровья женщин. Их частота не имеет тенденции к снижению, а неблагоприятные последствия, включая невынашивание беременности, возникновение хронической тазовой боли, эктопической беременности, снижение индекса фертильности и в целом — ухудшение качества жизни, в условиях сложной демографической ситуации в стране приобретают социально значимый характер. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) чаще всего встречаются у молодых женщин в возрасте 17–28 лет, что связано с их высокой сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции [1].

Открытие антибиотиков вселило надежду на то, что вопрос лечения различных инфекций практически решен. Однако в настоящее время после некоторой стабилизации, несмотря на широкий выбор антимикробных препаратов как системного, так и местного действия, вновь наблюдается рост частоты ВЗОМТ.

В последние годы клиническая картина воспалительных заболеваний гениталий нередко имеет стертую, малосимптомную картину. Этиологическим фактором являются полимикробные ассоциации микроорганизмов из состава собственной индигенной микробиоты — облигатно- и факультативно-анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.* и др. [1].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Определение роли микробиома и его влияния на здоровье человека в последние годы является предметом активных исследований в мире. Не вызывает сомнения тот факт, что микробиота человека представляет собой неотъемлемую часть его организма и имеет огромное значение для обеспечения иммунной защиты, поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов [2]. Микробиота — это совокупность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах макроорганизма [3–5]. Уникальное разнообразие микробиоты человека объясняет как специфическую, так и неспецифическую защиту организма, они участвуют в обеспечении саногенеза, но при некоторых ситуациях могут запускать патогенетические механизмы многих болезней [6].

Исследования последних лет принципиально изменили взгляд на микробиоту органов женской репродуктивной системы. На протяжении десятилетий преобладало мнение об отсутствии бактериальной контаминации полости матки и маточных труб [7]. Однако исследования последнего времени на здоровых волонтерах с использованием высокоточных методов определения видового состава микробиоты полости матки полностью опровергают существовавшее долгое время мнение о ее стерильности [8]. Результаты других исследований [9, 10] показали, что микробиота полости матки у большинства женщин представлена полимикробными ассоциациями.

Наиболее изученной, безусловно, является микробиота влагалища, легко доступная для исследования. Микробы влагалища, вероятно, играют главную роль в гинеко-

логическом благополучии женщин разных возрастов. Их видовой состав является динамической экосистемой и может изменяться в течение всей жизни. Патологические изменения микробиоты влагалища ассоциируются со множеством гинекологических заболеваний и осложнений, в том числе с повышенным риском инфекции органов малого таза. К нарушению нормальной микрофлоры влагалища могут приводить неоправданная санация влагалища (спринцевание растворами антисептиков), ослабленная иммунная защита, частая смена половых партнеров, а также широкое, часто неконтролируемое использование антибиотиков и противогрибковых средств, местных противомикробных препаратов и локальных спермицидов, гормональных контрацептивов, вагинальных колец и пессариев. Ряд эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет и ожирение, также способствуют нарушению микробиоты в целом, в том числе и вагинального микробиоценоза [11, 12].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос об идентичности микробиоты внутренних половых органов и влагалища, оценка которой возможна только при оперативных вмешательствах. Ряд авторов указывают на высокий процент совпадений микробиоты влагалища, цервикального канала, полости матки и маточных труб, другие исследователи отмечают невысокий уровень совпадения микробного пейзажа [13, 14]. Очевидно, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Не вызывает сомнений тот факт, что вагинальная микробиота здоровой женщины индивидуальна, включает разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы, при этом виды *Lactobacillus spp.* являются преобладающими микроорганизмами с главной функцией защиты вагинального биотопа от патогенных микроорганизмов. Протективные свойства *Lactobacillus spp.* включают поддержание pH вагинальной среды в диапазоне кислых значений за счет продукции молочной кислоты, пероксида водорода и бактериоцинов. Физиологичный баланс вагинальной флоры принципиально важен для восстановления и поддержания местного иммунитета, который препятствует возникновению инфекционных заболеваний уrogenитального тракта. Дисбиотические изменения во влагалище характеризуются снижением пула *Lactobacillus spp.*, что повышает риски ВЗОМТ, акушерских осложнений, снижает фертильность [15, 16]. Именно поэтому восстановление зубиоза и профилактика нарушений микробиоценоза в настоящее время рассматриваются как неотъемлемый компонент лечебно-профилактических мероприятий.

Для восстановления нормальной микрофлоры влагалища целесообразно назначение пробиотиков [17]. Пробиотики — живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, участвующие в оптимизации микробиологического статуса организма [18]. В гинекологической практике применяются как интравагинальные, так и пероральные пути введения *Lactobacillus spp.* На протяжении многих лет преобладало мнение о целесообразности местного использования пробиотиков за счет быстрого локального воздействия на организм.

До настоящего времени пероральные формы пробиотиков были не столь популярны, в первую очередь за счет состава и отсутствия большого количества доказательных данных об эффективности по сравнению с интравагинальными. Также существуют ситуации, когда топические пробиотики назначить неудобно или невозможно, например

во время менструации или у девственниц, а также при истмико-цервикальной недостаточности или после операций на шейке матки или влагалище. Главными условиями назначения пероральных пробиотиков является доказанная возможность транслоцироваться в вагинальную среду и способствовать нормализации микрофлоры влагалища, обеспечивая защиту от инфекционных заболеваний мочевого тракта, восстановление местного иммунитета и pH среды. Ряд авторов указывают, что некоторые пробиотики при локальном введении обладают недостаточной эффективностью, а в ряде случаев могут вызывать неблагоприятные эффекты [19]. Пробиотики на основе отдельных видов сахаролитических бактерий (*Lactobacillus acidophilus*) при местном использовании стимулируют рост дрожжеподобных грибов [20].

Бесспорную значимость для качественного пробиотика имеют штаммы *Lactobacillus spp.*, которые способны вырабатывать молочную кислоту, перекись водорода, а также биологически активные вещества, которые создают оптимальную кислую среду во влагалище и препятствуют размножению условно-патогенных микроорганизмов. Некоторые штаммы *Lactobacillus spp.* вырабатывают особый белок, который препятствует адгезии патогенных микроорганизмов на вагинальных эпителиоцитах. Использование пробиотиков благоприятно влияет на количество и функционирование комменсальных бактерий путем активации факторов врожденного иммунитета через прямое взаимодействие с экспрессированными на эпителиоцитах TLR, стимуляции секреции IgA в пейеровых бляшках, ингибирования экспрессии провоспалительных IL-1 β , IL-6, TNF- α , циклооксигеназы-2 и iNO-синтетазы [19].

Комбинация двух штаммов *L. acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* HN001, принимаемых перорально, может конкурировать с другими бактериями за питательные вещества и за места адгезии к вагинальному эпителию влагалища. При совместном культивировании *in vitro* с такими микроорганизмами, как *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, сочетание штаммов *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 обеспечило полное подавление роста вышеперечисленных условных патогенов в течение 6–48 ч [21].

Данные, полученные А. Harper et al. [18], доказывают необходимость функциональной поддержки пробиотиками восстановления микробиоты влагалища у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека.

Данные исследований С.В. Новиковой и соавт. [22], А.А. Сняковой и соавт. [23] демонстрируют, что адекватная влагалищная микробиота положительно влияет на течение и исходы беременности. К сожалению, частота вагинальных инфекций во время беременности достаточно высока и составляет 40–65%, при этом 5–10% беременных страдают рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ) или вульвовагинальным кандидозом (ВВК), а возможности лечения ограничены, особенно в I триместре беременности [23, 24]. Наиболее перспективным вариантом решения данной проблемы является применение вагинальных пероральных пробиотиков, содержащих штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* (Лактожиналь®) с целью профилактики вульвовагинальных инфекций как во время беременности, так и на прегравидарном этапе. Результаты исследования продемонстрировали, что у беременных с БВ и ВВК, получавших вторым этапом терапии

препарат Лактожиналь®, рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения не отмечено ($p < 0,05$). У пациенток, терапия которых включала только противомикробный этап, частота рецидивов составила 40% в группе БВ и 28% в группе ВВК [25].

Результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на здоровье не только матери, но и новорожденного. К. Wickens et al. [26] предоставили данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие беременные женщины в первой половине беременности (14–16 нед.). Применением *L. rhamnosus* HN001 во время беременности удалось уменьшить проявления гестационного сахарного диабета и БВ, а в период грудного вскармливания — снизить выраженность экземы и атопической сенсibilизации у младенцев [26, 27].

Другое исследование посвящено одной из малоизученных проблем пуэрперия — послеродовой депрессии. Аффективные состояния, сопровождающиеся эмоциональной лабильностью, тревогой, страхом, нарушением сна, приводят не только к нарушению качества жизни женщины, но и угрожают семейному благополучию. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R.F. Slykerman et al. [28] с участием 423 беременных женщин было доказано, что прием *L. rhamnosus* HN001 во время беременности и в послеродовом периоде в 2 раза снижал риски развития депрессии и тревоги у женщин, которые оценивались с использованием модифицированной версии Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии и тревоги. Очевидно, что о подобном системном влиянии пробиотиков можно говорить только при пероральном пути их введения. Пероральные пробиотики за счет физиологических механизмов взаимодействия между кишечником и влагалищем создают условия для колонизации собственными *Lactobacillus spp.* не только кишечника, но и влагалища [26, 29]. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев [30].

По данным исследований D. De Alberti et al. [31], штаммы лактобактерий *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 после прохождения желудочно-кишечного тракта сохраняют жизнедеятельность и способность к колонизации, в том числе и во влагалище, обладая адгезивным действием к вагинальным эпителиоцитам. По сравнению с исходным уровень исследуемых перорально принимаемых штаммов значительно повышался во влагалище уже на 14-й день применения и продолжал увеличиваться до окончания периода наблюдения (до 21-го дня).

Использование пробиотиков при ВВК было рассмотрено в Кокрейновском систематическом обзоре [32], включившем 10 рандомизированных контролируемых исследований ($n=1656$). Оценивалась эффективность препаратов этой группы как адъювантного (в дополнение к антимикотикам) терапевтического средства с использованием различных доз и путей введения. Результаты исследований свидетельствуют, что использование пробиотиков в качестве дополнения к противогрибковым средствам повышает частоту клинического и микробиологического излечения и снижает частоту рецидивов.

Авторы метаанализа [33] по сравнительной эффективности разных вариантов лечения БВ делают вывод, что комбинированные методы лечения с включением пробиотических *Lactobacillus spp.* превосходят по эффективности монотерапию БВ.

В настоящее время в арсенале врача акушера-гинеколога появился новый пероральный пробиотик для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища, содержащий комбинацию двух лактобактерий — *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14. Это капсулы Дуожиналь®, способствующие увеличению числа полезных лактобактерий, нормализующих вагинальную микробиоту у женщин при пероральном применении [34].

Сочетание двух этих штаммов лактобактерий не случайно, исследования доказали, что при совместном их культивировании с аэробными и анаэробными микроорганизмами (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *S. aureus*, *E. coli*) происходит полная элиминация патогенов в течение 12 ч. *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 способны оказывать бактерицидные эффекты, разрушая биопленки патогенных микроорганизмов либо ингибируя активность ферментов (например, сиалидаз и пролидаз), обеспечивающих бактериальную вирулентность [21]. При этом штамм *L. acidophilus* La-14 устойчив к антибактериальным и антимикотическим лекарственным препаратам, что позволяет его использовать параллельно с противомикробной терапией [35].

Эти уникальные качества делают эффективным применение комбинации лактобактерий в составе капсул Дуожиналь® для восстановления нормальной микрофлоры влагалища и профилактики рецидивов БВ и ВВК. Согласно данным исследований R. Russo et al. [36, 37] при курсовом применении штаммов лактобактерий, входящих в состав Дуожиналя, происходит снижение частоты рецидивов БВ и ВВК в среднем в 3 раза. Наиболее важным и перспективным, на наш взгляд, является возможность с помощью этого средства качественно поддерживать микробиоценоз влагалища в течение длительного времени без применения антимикробных препаратов. Назначение капсул Дуожиналь® по 10 дней каждый месяц в течение полугодия позволит сохранить нормальную микрофлору влагалища и снизить частоту ВЗОМТ и хронических форм течения заболеваний. При этом короткий базовый курс (15 дней) за счет уникального синергизма лактобактерий обеспечивает уменьшение выраженности симптомов интимного дискомфорта и улучшение состояния вагинальной микробиоты по критериям Nugent [38].

Кроме того, капсулы Дуожиналь® согласно инструкции разрешены к применению при беременности и в период грудного вскармливания [34], что открывает новые возможности профилактики инфекционных осложнений в акушерстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, столкнувшись с антибиотикорезистентностью и войдя в постантибиотиковую эру, врачебное сообщество постепенно приходит к осознанию определяющей роли микробиома человека в сохранении и поддержании его здоровья. И репродуктивное здоровье женщины не является исключением. Использование пробиотических *Lactobacillus spp.* для профилактики вагинальных инфекций к настоящему времени имеет хорошую доказательную базу. Накопленный опыт показывает, что разные штаммы отличаются по терапевтическим возможностям, и задача врача — правильно выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат, отвечающий современным требованиям. ▲

Литература

1. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021.
2. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014;1:104–109.
3. Abdelmaksoud A.A., Koparde V.N., Sheth N.U. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. *Microbiology*. 2016;162(3):466–475. DOI: 10.1099/mic.0.000238.
4. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4162–4165. DOI: 10.1172/JCI78366.
5. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163–15176. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
6. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., Olasehinde G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol*. 2020;2020:8045646. DOI: 10.1155/2020/8045646.
7. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
8. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf (access date: 09.11.2022).
9. Духин А.О., Любешкина В.А., Тараскина Е.В. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: Контраверсии сегодняшнего дня. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013;5:201–209.
10. Чертовский М.Н., Кулинич М.Н. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(2(2)):83–86.
11. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О., Вученович Ю.Д. Микробиота влагалища. Диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений: учеб. пособие. М.: Главпринт; 2015:61–62.
12. Sharma H., Tal R., Clark N.A. et al. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Reprod Med*. 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
13. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y.
14. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.
15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012.
16. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М., Шпирко В.О. Особенности влагалищной микроэкологии в период гестации (обзор литературы). Вестник РГМУ. 2014;4:6–11.
17. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015;13:94–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99.
18. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A.C. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:596166. DOI: 10.3389/fcimb.2020.596166.
19. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р., Рыбальченко О.В., Озолина Л.А. Особенности микросистемы при бактериальном вагинозе и возможность ее регуляции с помощью пробиотиков. Лечение и профилактика. 2014;2:17–27.
20. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Пробиотики в комплексном лечении кандидозного вульвовагинита. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2007;4:14–20.
21. Bertuccini L., Russo R., Losi F., Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):163–167. DOI: 10.1177/0394632017697987.
22. Новикова С.В., Логутова Л.С., Игнатьева М.А. Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных. Медицинский совет. 2018;13:90–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-90-94.

23. Снякова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В. и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(2):59–70. DOI: 10.17816/JOWD68259-70.
24. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. Проблемы репродукции. 2020;26(3):23–30. DOI: 10.17116/gerpro20202603123.
25. Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Ордианц И.М. и др. Эффективность восстановления вагинальной микрофлоры после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования). РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):192–200. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.
26. Wickens K.L., Barthow C.A., Murphy R. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2017;117(6):804–813. DOI: 10.1017/S0007114517000289.
27. Barthow C., Wickens K., Stanley T. et al. The probiotics in pregnancy study (PIP Study) rationale and design of a double-blind randomized controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. BMC Pregnancy childbirth. 2016;16(1):133. DOI: 10.1186/s12884-016-0923-y.
28. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K. et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. EBioMedicine. 2017;24:159–165. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
29. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. Front Immunol. 2020;11:2184. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02184.
30. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М: ВУНМЦ Минздрава России; 1999.
31. De Alberti D., Russo R., Terruzzi F. et al. *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(4):861–867. DOI: 10.1007/s00404-015-3711-4.
32. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M. et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
33. Munoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., Machado A. Comparative effectiveness of treatments for bacterial vaginosis: a network meta-analysis. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):978. DOI: 10.3390/antibiotics10080978.
34. Инструкция по применению биологически активной добавки Дюожиналь® (Электронный ресурс.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/duoynal> (дата обращения: 11.09.2022).
35. Todorov S.D., Furtado D.N., Saad S.M., Gombossy de Melo Franco B.D. Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain. New Microbiol. 2011;34(4):357–370. PMID: 22143809.
36. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. Benef Microbes. 2019;10(1):19–26. DOI: 10.3920/BM2018.0075.
37. Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. Mycoses. 2019;62(4):328–335. DOI: 10.1111/myc.12883.
38. Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral *Lactobacilli* and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(1):139–145. DOI: 10.1007/s00404-018-4771-z.
39. Abdelmaksoud A.A., Koparde V.N., Sheth N.U. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. Microbiology. 2016;162(3):466–475. DOI: 10.1099/mic.0.000238.
40. Blaser M.J. The microbiome revolution. J Clin Invest. 2014;124(10):4162–4165. DOI: 10.1172/JCI78366.
41. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. World J Gastroenterol. 2014;20(41):15163–15176. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
42. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., Olasehinde G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. Int J Microbiol. 2020;2020:8045646. DOI: 10.1155/2020/8045646.
43. Perez-Muñoz M.E., Arrieta A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
44. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf (access date: 09.11.2022).
45. Dukhin A.O., Luybeshkina V.A., Taraskina E.V. Chronic pelvic inflammatory disease: controversial issues. RUDN Journal of medicine. 2013;5:201–209 (in Russ.).
46. Chertovskikh M.N., Kulinich S.I. Optimization of the pregravidal examination of patients with unsuccessful programs of assisted reproductive technology (patients with infertility). Acta Biomedica Scientifica. 2013;(2(2)):83–86 (in Russ.).
47. Manukhin I.B., Firichenko S.V., Smirnova S.O., Vuchenovich Yu.D. Vaginal microbiota. Diagnosis, impact on women's health and correction of disorders: Textbook. M.: Glavprint; 2015:61–62 (in Russ.).
48. Sharma H., Tal R., Clark N.A. et al. Microbiota and pelvic inflammatory disease. Reprod Med. 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
49. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. Genome Med. 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y.
50. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.
51. Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012 (in Russ.).
52. Bondarenko K.R., Ozoliny L.A., Bondarenko V.M., Shpirko V.O. Features of Vaginal Microecosystem in Gestational Period: a Literature Review. Bulletin of RSMU. 2014;(4):6–11 (in Russ.).
53. Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the management of microecological bowel disorders. Medical Council. 2015;(13):94–99 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99.
54. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A.C. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:596166. DOI: 10.3389/fcimb.2020.596166.
55. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R., Rybalchenko O.V., Ozoliny L.A. Features of the microsystem in bacterial vaginosis and the possibility of its regulation with the help of probiotics. Treatment and Prevention. 2014;2:17–27 (in Russ.).
56. Tikhomirov A.L., Oleinik Ch.G. Probiotics in the complex treatment of vulvovaginal candidiasis. Effective Pharmacotherapy. 2007;4:14–20 (in Russ.).
57. Bertuccini L., Russo R., Losi F., Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. Int J Immunopathol Pharmacol. 2017;30(2):163–167. DOI: 10.1177/0394632017697987.
58. Novikova S.V., Logutova L.S., Ignatyeva M.A. Clinical evaluation of the efficacy and safety of the use of vagilac to treat bacterial vaginosis in pregnancy. Medical Council. 2018;(13):90–94 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-90-94.
59. Snyakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V. et al. Anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(2):59–70 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68259-70.
60. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(3):23–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603123.

25. Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., Ordiyants I.M. et al. Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):192–200 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.
26. Wickens K.L., Barthow C.A., Murphy R. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017;117(6):804–813. DOI: 10.1017/S0007114517000289.
27. Barthow C., Wickens K., Stanley T. et al. The probiotics in pregnancy study (PIP Study) rationale and design of a double-blind randomized controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy childbirth*. 2016;16(1):133. DOI: 10.1186/s12884-016-0923-y.
28. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K. et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159–165. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
29. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol*. 2020;11:2184. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02184.
30. Korshunov V.M., Volodin N.N., Efimov B.A. et al. Microecology of the vagina. Correction of microflora in vaginal dysbacteriosis. M: VUNMTs of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1999 (in Russ.).
31. De Alberti D., Russo R., Terruzzi F. et al. Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):861–867. DOI: 10.1007/s00404-015-3711-4.
32. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M. et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
33. Munoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., Machado A. Comparative effectiveness of treatments for bacterial vaginosis: a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):978. DOI: 10.3390/antibiotics10080978.
34. Instructions for use of the biologically active additive Duogynal® (Electronic resource.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/duogynal> (access date: 11.09.2022) (in Russ.).
35. Todorov S.D., Furtado D.N., Saad S.M., Gombossy de Melo Franco B.D. Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain. *New Microbiol*. 2011;34(4):357–370. PMID: 22143809.
36. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2019;10(1):19–26. DOI: 10.3920/BM2018.0075.
37. Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;62(4):328–335. DOI: 10.1111/myc.12883.
38. Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):139–145. DOI: 10.1007/s00404-018-4771-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Минкина Галина Николаевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7594-6277.

Бондаренко Карина Рустамовна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4147-1151.

Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

Солтыс Полина Александровна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1911-5372.

Контактная информация: Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.09.2022.

Поступила после рецензирования 19.10.2022.

Принята в печать 14.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Galina N. Minkina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7594-6277.

Karina R. Bondarenko — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4147-1151.

Marina S. Selikhova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

Polina A. Soltys — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1911-5372.

Contact information: Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.09.2022.

Revised 19.10.2022.

Accepted 14.11.2022.