

# Сучасна пробіотична система Флоріка: можливість використання в акушерстві та гінекології (Оглядова стаття)

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

У статті наведена характеристика нормального вагінального мікробіому, розглянута його структура і функції, зазначені селективні переваги вагінальних лактобацил та їхніх симбіонтів. Переконаливо доведено, що вагінальний мікробіом є динамічною системою, на яку впливають фізіологічні стани організму, екзогенні чинники, а також вік жінки. Розкриті та патогенетично обґрунтовані зміни вагінального мікробіому у період пубертату, під час вагітності, у післяпологовий період, у перименопаузі, а також при запальних та ендокринних захворюваннях жіночої статеві сфери.

Обґрунтована необхідність використання пробіотиків з метою корекції та відновлення нормального біоценозу піхви. Розглянуті вимоги до пробіотикотерапії. Наведені переваги та недоліки їхнього використання. Детально описані пробіотична система Флоріка, її склад, наведені переваги та пріоритетність даного препарату під час використання в акушерсько-гінекологічній практиці.

**Ключові слова:** пробіотик Флоріка, вагінальний мікробіом, використання в акушерстві і гінекології.

В останнє десятиріччя відзначається підвищена увага вчених до вивчення вагінального мікробіому, який значною мірою забезпечує репродуктивне здоров'я жінки, новонародженого і відповідно людської популяції в цілому.

Вагінальний мікробіом включає близько 50 видів мікроорганізмів, які знаходяться у тісному симбіотичному зв'язку зі структурними компонентами піхви, функціональною активністю імунної системи, станом ендокринної системи [1, 2]. Склад вагінального мікробіому представлений облигатними мікроорганізмами (лактобацилами), симбіонтами лактобацил (біфідобактеріями, пропіоновокислими лактобактеріями), факультативною (умовно-патогенною) та транзитною мікрофлорою, яка потрапляє у піхву з кишечника та нетривалий час персистує у вагінальному біотопі (рівень її не перевищує  $10^4$  КУО/см<sup>3</sup>) [4, 5, 47].

Домінуючою флорою у вагінальному мікробіомі є лактобацили, які представлені 20 видами [21, 35, 44]. Найбільш часто виявляють *L. acidophilus* (42,8%), *L. paracasei*, *L. crispatum* (15–18,6%), *L. fermentans* (4–14,3%), *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. iners* (8–12%), *L. plantarum* (11,4%), *L. leishmanii* (2%), *L. cillabiosus* (1%) [13, 14, 15, 31].

Кожна жінка має свій індивідуальний лактобацилярний набір, у якому переважають штами одного виду [36]. Індивідуальний склад мікробіому підтримується генетичними, екологічними факторами і залежить від режиму харчування, навколишнього середовища, гігієни, використання медичних засобів, віку, фізіологічного стану організму тощо.

Селективні переваги вагінальних лактобацил у піхвовому мікробіомі забезпечуються високою швидкістю їхнього розмноження, адгезією до поверхні епітеліоцитів з утворенням біоплівки, синтезом перекису водню, лізоциму, бактеріоцинів, стимуляцією місцевого імунітету [8, 16, 39, 41, 45]. Завдяки цим властивостям лактобацили у процесі еволюції виявилися найбільш пристосованими до колонізації піхви та

конкуренції з іншими мікроорганізмами. Це зумовлює їхню високу концентрацію –  $10^9$  КУО/см<sup>3</sup> у вагінальному секреті [10, 37, 46].

Життєздатність лактобацил забезпечується кислим середовищем, анаеробними умовами та достатнім вмістом у епітелії піхви глікогену. Розпад глікогену у десквамованому епітелії у процесі забезпечення життєдіяльності лактобацил супроводжується накопиченням молочної кислоти та перекису водню, що створює кисле рН-середовище. Захисні властивості лактобацил реалізуються шляхом прямої антибактеріальної дії перекису водню на умовно-патогенні мікроорганізми та достатньою концентрацією молочної кислоти, що підтримує рН у межах 4,0–4,5. Перекис-продуктувальні лактобактерії становлять 95–98% [38].

Симбіонти лактобацил – біфідобактерії у вагінальну мікробіому становлять 12% [8]. Біфідобактерії ефективно пригнічують ріст гарднерел, стафілококів, ешерихій, клібсіел і грибів [10]. Представництво біфідофлори у складі вагінального мікробіому значно поступається лактобацилам, однак під час вагітності і особливо у передпологовий період популяційний рівень біфідобактерій у піхвовому біоценозі різко зростає, що пов'язано з еволюційно сформованим захистом організму новонародженого від колонізації потенціально патогенами [9].

Пропіоновокислі бактерії синтезують пропіонову і оцтову кислоту. Вони здійснюють антиоксидантну, антимутогенну, антиканцерогенну, імуностимулювальну та вітаміносинтезувальну дію [8, 9].

Усі сахаролітичні симбіонти стимулюють імунітет, синтезують метаболіти, які покращують трофіку епітелію піхви і його оновлення, сприяють вивільненню жіночої статеві сфери від мутагенів, канцерогенів, токсинів, оксидантів і шкідливих ферментів. За рахунок механізму молекулярної мімікрії адгезовані на епітелії індегентні бактерії можуть набувати в епітеліальних клітин рецептори, які комплементарні вірусним лігандам, внаслідок чого сорбують на своїй поверхні віруси [10, 11].

Вагінальний мікробіом структурно представлений приепітеліальними біоплівками, яким притаманна багатфункціональність. Компонентами біоплівки є бактеріальні мікроколонії та їхні метаболіти, імунні елементи, біополімерний матрикс [8].

Функція приепітеліальної біоплівки в основному захисна і забезпечується, у першу чергу, синергічною дією популяції фізіологічної мікрофлори та імунної системи, яка стимулюється симбіотичними мікроорганізмами [8]. Важливим фактором захисту епітелію від колонізації «небажаною» флорою є його постійне оновлення. Серед мікроорганізмів, що утворюють біоплівку, багато «некультивованих» форм і клітин, які знаходяться у стані анабіозу, що забезпечує високу резистентність біоплівки до дії шкідливих факторів [10]. Секреторні імуноглобуліни біоплівки безпосередньо можуть зв'язувати патогенні мікроорганізми, які потрапляють на слизову оболонку піхви.

Матрикс вагінальної біоплівки представлений слизом, який виконує захисні функції, зв'язує клітини шкідливих мікроорганізмів, попереджає їхню адгезію на епітелій.

Особливо важливе те, що вагінальний мікробіом є динамічною системою і може змінюватися. На його склад впливають фізіологічний стан організму, фази менструального циклу, низка екзогенних чинників, а також вік жінки.

Так, у пубертатний період стресове навантаження, гормональна нестабільність у період становлення менструального циклу призводять до розвитку нетипової мікрофлори, часто асоційованої із захворюваннями.

Вікова гормональна та метаболічна перебудова у перименопаузальний період також створює передумови щодо морфологічних, функціональних, біохімічних змін у генітальному тракті. А саме – знижується концентрація глікогену у клітинах епітелію, створюються несприятливі умови для життєдіяльності глікогенспоживаючих бактерій, піхве середовище стає нейтральним чи слаболужним. На тлі зниження загального рівня мікроорганізмів починає домінувати умовно-патогенна мікрофлора, кількість якої контролюється власними захисними механізмами організму жінки [29].

Фізіологічні зміни вагінального мікробіому спостерігаються і під час вагітності. Значне збільшення в епітелії піхви концентрації глікогену сприяє інтенсивному розвитку лактобацил та їхніх сахаролітичних симбіонтів, зокрема бифідобактерій. Передбачається, що бактерії, які знаходяться у піхві під час вагітності, мають властивості змінюватися, можливо, для створення найбільш сприятливого здорового середовища при народженні дитини.

У післяпологовий період, переважно у перші 4 тиж після пологів, захисні властивості вагінального мікробіому мінімальні. Це пов'язано, у першу чергу, зі зниженням рівня естрогенів, зменшення концентрації глікогену у клітинах епітелію. Як правило, у цей проміжок часу на тлі зниження рівня лактобацил збільшується концентрація у піхві бактероїдів, ешерихій, ентерококів тощо. Такі порушення створюють високий ризик розвитку післяпологових інфекційних ускладнень [2, 9].

Серйозною проблемою гінекології та акушерства є патологічні порушення вагінального мікробіому, етіологія яких може бути досить різноманітною. Позаяк стан вагінального мікробіому значною мірою пов'язаний з гормональним статусом жінки, при різних ендокринних захворюваннях змінюється і вагінальне середовище, розвивається патогенна мікрофлора.

Ураховуючи анатомічні особливості будови жіночого організму, порушення кишкового мікробіому обов'язково відбивається і на складі вагінальної мікрофлори.

Значний вплив на склад і функції вагінального мікробіому здійснюють і різноманітні екзогенні фактори, зокрема використання антибіотиків, імуномодуляторів, контрацептивів, цитостатиків тощо. Порушення гігієни, паління та інші шкідливі звички також можуть бути причиною стійких порушень вагінального мікробіоценозу [30, 34, 43].

Незважаючи на успіхи медицини та фармакології у галузі протимікробної терапії, основне місце у структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності продовжує посідати інфекційна патологія. У репродуктивному віці порушення мікробіоценозу піхви діагностують досить часто. Так, вагініт діагностують у 48% жінок, бактеріальний вагіноз – у 17–19% пацієнток, з кандидозним вагінітом стикаються близько 90–95% усіх жінок різних вікових категорій. Хронічні запальні захворювання жіночої статеві сфери виявляють у дівчат віком до 10 років у 5–6% випадків, у 17 років цей показник становить 18–35%. На момент вступу в активний репродуктивний період у кожній третій дівчині є відхилення з боку репродуктивної системи, зокрема інфекційного генезу.

Проблема лікування запальних захворювань, підбір антибактеріальної терапії залишається одним із найскладніших

питань клінічної медицини. У зв'язку з тим, що етіологія практично всіх інфекційних захворювань жіночої репродуктивної системи характеризується наявністю змішаної флори, хворим призначають антибіотики широкого спектра дії, що є фактором ризику серйозних пошкоджень мікробіому. Також це може призвести до формування мультирезистентних біоплівок умовно-патогенних мікроорганізмів, котрі все частіше залучаються до процесу розвитку інфекційно-запальної патології.

Усвідомлення важливості мікробіому у формуванні і підтриманні жіночого репродуктивного здоров'я значною мірою визначило підвищений інтерес до питань збереження і відновлення мікробної екології жінки. У зв'язку з цим у сучасних умовах багато вчених пропонують використання комплексного підходу до лікування хворих, націленого не тільки на знешкодження збудника захворювання, але й на відновлення порушеного мікробіому [7, 8, 12].

У питаннях відновлення і підтримання мікробіому в останні роки великі надії покладають на пробіотики [7, 8, 12]. Доцільність використання пробіотиків у лікуванні інфекцій уrogenітального тракту була обґрунтована ще у 70-х роках минулого століття канадським урологом А.В. Врусе [18, 19, 42].

Більша частина гінекологічних пробіотиків містить лактобацили, що зумовлено їхнім переважаючим представництвом у складі вагінального мікробіому. Пробіотичні лактобацили можуть впливати на вагінальний біоценоз шляхом відновлення його складу, а також завдяки модуляції імунних механізмів. Доведена здатність цих мікроорганізмів проникати крізь дисбіотичну біоплівку, руйнувати її за рахунок синтезу бактеріоцинів, жирних кислот, перекису водню та інших біологічно активних метаболітів.

Установлено, що окремі види лактобацил справляють терапевтичний ефект при призначенні їх як перорально, так і вагінально [22, 23, 25, 28, 42].

Вагінальний біотоп жінки легко колонізується кишковою мікрофлорою, тому інтравагінальну пробіотикотерапію, на думку багатьох авторів, необхідно комбінувати з паралельним відновленням кишкового мікробіому [4]. Комплексний вплив на стан кишкової та вагінальної мікрофлори значно покращує результативність лікування та знижує частоту рецидивів захворювання [23].

Спроби довготривалої колонізації пробіотичними лактобацилами вагінального біотопу жінок з порушенням мікробіому не привели до успіху [32]. Це пов'язано з тим, що будь-який екзогенний штам не може надовго прижитися у мікробіому середовищі, яке є індивідуальним для кожної людини.

Одним із проблемних питань застосування пробіотиків у комплексному лікуванні пацієнток з інфекційною уrogenітальною патологією є чутливість більшої частини пробіотичних штамів до антибіотиків. У зв'язку з цим пробіотичне лікування у низці випадків рекомендується проводити після курсу вживання протимікробних препаратів.

Пробіотичне лікування також необхідне статевому партнеру пацієнтки, оскільки обмін мікрофлорою між ними неминучий. Більшість лактобацилярних пробіотиків, які рекомендуються для акушерсько-гінекологічної практики, під час місцевого використання активізують ріст дріжджоподібних грибів та підвищують ризики розвитку мікозів. Саме тому для успішного лікування вагінального мікозу потрібен ретельний відбір та використання у складі пробіотиків штамів лактобацил та інших фізіологічних бактерій, яким притаманна антимікотична активність.

За останні роки завдяки багаточисельним дослідженням вдалося досягнути значного прогресу у розробленні принципово нових пробіотиків, ефективність яких переконливо доведена клінікою.

Беручи до уваги особливе значення у сучасних умовах питання безпеки пробіотиків, відбір симбіотичних бактерій проводять з особливою виваженістю. Пошук перспективних

мікроорганізмів має бути обмежений видами, які характеризуються доказаною безпекою для здоров'я людини: це представники родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. Ці бактерії не здатні при довготривалому використанні пошкоджувати індивідуальну мікробіоту пацієнта, але створюють умови для її активного відновлення. Саме ці бактерії і складають сучасну пробіотичну систему препарату Флоріка. Один вагінальний супозиторій Флоріки містить не менш ніж  $5 \times 10^7$  молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium*).

Мікроорганізми в означеній вище пробіотичній системі представлені спеціально обробленою масою живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу мікрофлори жіночої статеві сфери та попередження розмноження шкідливих бактерій на слизовій оболонці піхви. Живі мікробні клітини молочнокислих бактерій мають високу антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікробів, включаючи шигели, ентеропатогенну кишкову паличку, стафілокок, протей тощо. Живильним середовищем для лакто- і біфідобактерій є лактоза, що дозволяє їм бути максимально ефективними. Аскорбінова кислота у складі пробіотичної системи нормалізує вагінальну кислотність, що створює оптимальні умови для життєздатності лакто- і біфідофлори. Фолієва кислота є важливим компонентом росту корисної мікрофлори.

Безсумнівною перевагою пробіотичної системи Флоріка є її бікомпонентність, що значно розширює можливості використання препарату. Обмеження складу пробіотика одним штамом мікроорганізмів не дозволяє сконцентрувати у ньому весь біологічний потенціал, необхідний для підтримання і відновлення поліскладового вагінального мікробіому. Пріоритетність пробіотика Флоріка пов'язана також з тим, що молочнокислі і біфідобактерії представлені живою культурою. У багатьох вчених викликає сумнів ефективність ліофілізованої форми пробіотиків, особливо у разі місцевого застосування [10]. Відомо, що ліофілізована мікрофлора достатньо тривало відновлює свою активність. Очевидно, що введення ліофілізованого пробіотика у піхву, у якій міститься велика кількість активних клітин вагінальної мікробіоти і її протимікробних метаболітів, буде супроводжуватися інтенсивною загибеллю пробіотичних бактерій і різким зниженням їхньої концентрації ще до початку відновлення життєздатності.

Пробіотик Флоріка з успіхом використовується у гінекологічній практиці. Відповідно до клінічних досліджень означена вище пробіотична система сприяє швидкому відновленню урогенітального мікробіому та прискоренню регресії клінічних проявів захворювання. Застосування вагінальної форми пробіотика Флоріка для підтримки нормального балансу мікробіоти піхви і попередження розвитку дисбіотичних процесів дозволяє знизити частоту рецидивування, зокрема бактеріального вагінозу, у 2,9 разу. Завдяки вагінальній формі введення препарату відзначається більш швидка його дія і настання ефекту (порівняно з пероральними формами), зни-

кає також потреба у додатковій консультації та обстеженні у гастроентеролога [2, 3, 26].

Оскільки стан вагінального мікробіому значною мірою пов'язаний з гормональним статусом жінки, при ендокринних порушеннях створюються умови для розвитку нетипової мікрофлори, часто асоційованої із захворюваннями. Тому саме профілактичне призначення пробіотика Флоріка сприяє попередженню розвитку тяжких дисбіотичних порушень при різноманітних ендокринних захворюваннях. У разі зниження резистентності організму у різні періоди життя жінки, які залежать не тільки від гормональної, а й метаболічних змін, не виключено виникнення глибоких мікроекологічних порушень генітального тракту, які є причиною достатньо серйозних вторинних процесів в організмі, що також потребує призначення профілактичної пробіотичної терапії.

Особливого значення завдяки вмісту біфідобактерій набуває використання пробіотичної системи Флоріка під час вагітності. Безумовно, лікування та профілактика захворювань пробіотиками на основі фізіологічної мікрофлори є найбільш безпечним методом підтримання біоценозу вагітної і захисту плода від інфікування шкідливою мікрофлорою. Своєчасне виявлення вагітних із групи ризику і проведення курсу профілактичної чи лікувальної пробіотичної терапії має велике значення для попередження побічних ефектів дисбіотичних порушень, що, у свою чергу, приводить до зниження частоти ускладнень вагітності та у період новонародженості [1, 2, 6, 17, 20, 27, 33, 40].

Наявність у складі Флоріки біфідобактерій з їхньою антигрибковою дією дозволяє також з успіхом уникнути вагінальних мікозів, які часто розвиваються при використанні пробіотиків, що містять лише штами лактобацил, які в аеробних умовах здатні вступати у симбіоз з грибами [17, 22, 27].

Пробіотик Флоріка містить речовини, що сприяють формуванню, підтриманню і відновленню здорового мікробіому на різних етапах життя жінки. Пробіотична терапія набуває великого значення у клімактеричний період, коли у зв'язку зі зростаючим дефіцитом естрогенів та розвитком вікових атрофічних змін слизової оболонки урогенітального тракту відбуваються неминучі порушення мікробіому [24, 29].

Пробіотики, на думку багатьох вчених, повинні стати обов'язковим компонентом лікування інфекційних ускладнень у підлітків, схем підготовки до зачаття, профілактики ускладнень вагітності та пологів, а також реабілітації після внутрішньолікарняного інфікування, перенесених гнійно-септичних процесів та іншої патології, асоційованої з мікроекологічними порушеннями [3, 5, 8, 9].

Сьогодні прогрес у галузі вивчення вагінального мікробіому і розуміння важливості ролі симбіотичної мікрофлори у підтриманні здоров'я жінки створив всі передумови для більш активного впровадження сучасних пробіотиків як засобів збереження репродуктивного здоров'я нації.

### **Современная пробиотическая система Флорика: возможности использования в акушерстве и гинекологии (Обзорная статья)**

**Е.В. Кравченко**

В статье представлена характеристика нормального вагинального микробиома, рассмотрена его структура и функции, показаны селективные преимущества вагинальных лактобактерий и их симбионтов. Убедительно доказано, что вагинальный микробиом представляет собой динамическую систему, на которую влияют физиологическое состояние организма, экзогенные факторы, а также возраст женщины. Раскрыты и патогенетически обоснованы изменения вагинального микробиома в период

пубертата, во время беременности, в послеродовой период, в перименопаузе, а также при воспалительных и эндокринных заболеваниях женской половой сферы.

Обоснована необходимость использования пробиотиков с целью коррекции и восстановления нормального биоценоза влагалища. Рассмотрены требования к пробиотикотерапии. Указаны преимущества и недостатки их использования. Подробно описаны пробиотическая система Флорика, ее состав, обозначены преимущества и приоритетность данного препарата при использовании в акушерско-гинекологической практике.

**Ключевые слова:** пробиотик Флорика, вагинальный микробиом, использование в акушерстве и гинекологии.

**Modern probiotic system Florica: the possibility of using in obstetrics and gynecology (Review article)**

**O.V. Kravchenko**

The article describes the characteristics of a normal vaginal microbiome, describes the structure and functions, shows the selective advantages of vaginal lactobacilli and their symbionts. It has been convincingly proven that vaginal microbiome is a dynamic system that is influenced by the physiological conditions of the body, exogenous factors, as well as the age of the woman. Pathogenetically substantiated changes in the

vaginal microbiome in puberty, during pregnancy, in the postpartum period, in perimenopause, as well as in inflammatory and endocrine diseases of the female genitalia are also disclosed.

The necessity of using probiotics to correct and restore the normal vaginal biocenosis is substantiated. The requirements for probiotic therapy have been clarified. The advantages and disadvantages of their use are given. The probiotic system Florica is described in detail, its composition, the indicated advantages and the priority of this drug when used in obstetric-gynecological practice are considered.

**Key words:** *Florica probiotic, vaginal microbial, use in obstetrics and gynecology.*

**Сведения об авторе**

**Кравченко Елена Викторовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ВДНЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-8085-8637

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10–13.
2. Кира Е.Ф. Пробиотики в гинекологической практике / Е.Ф. Кира // Журнал РОАГ. – 2008. – № 3. – С. 6–11.
3. Пирогова В.І. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі / В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта, С.О. Шурляк // Здоровье женщины. – 2018. – № 5 (131). – С. 36–39.
4. Плотно Е.Э. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е.Э. Плотно, А.Е. Донников, Е.С. Ворошилина, Л.В. Хаютин, Л.В. Тумбинская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 66–70.
5. Савицкая К.И. Нормальная микрофлора генитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, В.А. Молочок, Н.В. Зур // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 9. – С. 48–52.
6. Тутченко Л.І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених і немовлят та шляхи його оптимізації / Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко та ін. // Журн. практичного лікаря. – 2001. – № 5. – С. 24–30.
7. Ширококов В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – № 2. – С. 18–30.
8. Янковски Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
9. Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и уrogenитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 148–154.
10. Янковский Д.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 161–170.
11. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.
12. Янковский Д.С. Микробиом человека и современные методы его оздоровления / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, А.П. Волоосев, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Журн. НАМНУ. – 2014. – Т.19 (№4). – С. 411–420.
13. Anderson V.L. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women / Anderson V.L., Cu-Uvin S., Raker C.A. [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2011. – №5 (Vol. 90). – P. 510.
14. Anukam K.C. 16S rRNA gene sequence and phylogenetic tree of Lactobacillus species from the vagina of healthy Nigerian women / Anukam K.C., Osazuwa E.O., Ahonkhai I., Reid G. // African Journal of Biotechnology. – 2005. – №4(11). – P.1222–1227.
15. Anukam K. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial / Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce A.W. // Microb Infect. – 2006. – №8. – P. 1450–1454.
16. Aroutcheva A. Defense factors of vaginal lactobacilli / Aroutcheva A., Gariti D., Simon M., Shott S., Far, J., Simoes J.A. // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – №185. – P. 375–379.
17. Barrons R. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review / Barrons R., Tassone D. // Clin Ther. – 2008. – № 30(3). – P.453–468.
18. Bodean O. Probiotics a helpful additional therapy for bacterial vaginosis / Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C. [et al.] // J Med Life. – 2013. – №4 (Vol. 6). – P. 434–436.
19. Bruce A.W. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections / Bruce A.W., Reid G. // Can J Microbiol. – 1988. – №34. – P. 339–343.
20. Burton J.P. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation / Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. // Appl Environ Microbiol. – 2003. – №69. – P. 97–101.
21. Cadieux P. Lactobacillus strains and vaginal ecology / Cadieux P., Burton J.C., Gardiner I. // JAMA. – 2002. – №287. – P. 1940–2041.
22. Colodner R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG / Colodner R., Edelstein H., Chazan B., Raz R. // Isr Med Assoc J. – 2003. – № 5. – P. 767–769.
23. Delia A. Effectiveness of oral administration of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 in association with vaginal suppositories of Lactobacillus acidophilus in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis / Delia A., Morgante G., Rago G., Musacchio M.C., Petraglia F., De Leo V. // Minerva Ginecol. – 2006. – №58. – P. 227–231.
24. Donders G.G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. [et al.] // BJOG. – 2002. – № 1(Vol. 109). – P. 34–43.
25. Dover S.E. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: A short review / Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. // Int J Probiotics Prebiotics. – 2008. – №3. – P. 219–230.
26. Ehrström S. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis / Ehrström S., Daroczy K., Rylander E., Samuelsson C. [et al.] // Microbes Infect. – 2010. – №12. – P. 691–699.
27. Eriksson K.L. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal: clindamycin ovules / Eriksson K.L., Carlsson B., Forsum U. [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2005. – №1(Vol. 85). – P. 42–46.
28. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies / Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T., Athanasiou S. // Drugs. – 2006. – № 66(9). – P. 1253–1261.
29. Farage M. Lifetime changes in the vulva and vagina / Farage M., Maibach H. // Arch Gynecol Obstet. – 2006. – №273. – P. 195–202.
30. Farage M. Do panty liners promote vulvovaginal candidiasis or urinary tract infections? A review of the scientific evidence / Farage M., Bramante M., Otaka Y., Sobel J. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – № 132. – P. 8–19.
31. Fredricks D.N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. // N Engl J Med. – 2005. – № 353. – P. 1899–1911.
32. Hillier S. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis / Hillier S. // N Eng J Med. – 2005. – №353. – P. 1886–1887.
33. Homayouni A. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2014. – №18(1). – P. 79–86.
34. Klebanoff M.A. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis / Klebanoff M.A., Nansel T.R., Brotman R.M., Zhang J. [et al.] // Sex Transm Dis. – 2010. – №37. – P. 94–99.
35. Krauss-Silva L. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm

- delivery associated with intrauterine infection: study protocol / Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. [et al.] // *Reproductive health*. – 2010. – № 7. – P. 14.
36. Lamont R.F. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S. [et al.] // *BJOG*. – 2011. № 118(5). – P. 533.
37. Lepargneur J.P. Protective role of the Doderlein flora / Lepargneur J.P., Rousseau V. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2002. – №31. – P. 485–494.
38. Linhares I.M. New findings about vaginal bacterial flora / Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. – 2010. – №3 (Vol. 56). – P. 370–374.
39. Matu M.N. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women / Matu M.N., Orinda G.O., Njagi E.N., Cohen C.R., Bukusi E.A. // *Anaerobe*. – 2010. – №16. – P. 210–215.
40. Miller L. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication / Miller L., Thomas K., Hughes J.P. // *BJOG*. 2004. – №9 (Vol.11). – P. 982–988.
41. Neeser J.R. Lactobacillus johnsonii La 1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria / Neeser J.R., Granato D., Rouvet M., Servin A. [et al.] // *Glycobiology*. – 2000. – №10. – P. 1193–1199.
42. Reid G. Oral probiotics can resolve urogenital infection / Reid G., Bruce A.W., Fraser N. // *FEMS Immunol Med Microbiol*. – 2001. – № 30. – P. 49–52.
43. Ryckman K.K. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes / Ryckman K.K., Simhan H.N., Krohn M.A., Williams S.M. // *Mol Hum Reprod*. – 2009. – №15. – P. 131–137.
44. Stoyancheva G. Molecular identification of vaginal lactobacilli isolated from Bulgarian women / Stoyancheva G., Danova S., Boudakov I.Y. // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2006. – №90. – P. 201–210.
45. Wilks M. Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome / Wilks M., Wiggins R., Whiley A. // *J Clin Microbiol*. – 2004. – № 42. – P. 13–17.
46. Yamamoto T. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women / Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2009. – № 22. – P. 11–18.
47. Zhou X. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods / Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. // *Microbiology*. – 2004. – № 150. – P. 2565–2573.

*Статья поступила в редакцию 17.12.2018*