

Современные тенденции в профилактике и лечении генитоуринарного менопаузального синдрома

И.А. Аполихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Л.А. Тарнаева¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Генитоуринарный менопаузальный синдром остается широко распространенной проблемой, значительно влияющей на качество жизни в постменопаузе. Причиной данного состояния является гипозестрогения, связанная с менопаузой, и последующее изменение микрофлоры влагалища за счет элиминации лактобацилл. Нарушение микрофлоры вульвы и влагалища представляет риски для проникновения патогенных микроорганизмов, а дефицит половых гормонов ассоциируется с атрофией эпителия мочеполювого тракта. Был проведен анализ опубликованных клинических исследований с применением комбинации *L. acidophilus* и ультранизкой дозой 0,03 мг эстриола (препарат Гинофлор® Э) у женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией, а также у женщин, перенесших рак молочной железы и принимающих ингибиторы ароматазы. Лечение комбинацией *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола (Гинофлор® Э) может быть оценено как безопасное без какого-либо соответствующего риска влияния на эндометрий или других системных эффектов. Локальная эстрогенная терапия у женщин в постменопаузе восстанавливает состояние эпителия влагалища, а достаточное количество лактобацилл необходимо для профилактики мочеполювых инфекций. Локальное применение эстриола предпочтительнее, так как вызывает местный пролиферативный ответ, не оказывает стимулирующего влияния на эндометрий. Локальный эстриол в ультранизких дозах (0,03 мг) демонстрирует эффективность, эквивалентную эффективности препарата в дозе 0,5 мг. Также данный метод терапии может быть рассмотрен для гормоночувствительных женщин с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы, однако на сегодняшний день недостаточно клинически подтвержденных исследований, доказывающих абсолютную безопасность этого метода лечения. Эффект от данной терапии достигается благодаря синергическому действию эстриола и лактобацилл.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, эстриол, *Lactobacillus acidophilus*, Гинофлор® Э

Для цитирования: Аполихина ИА, Тарнаева ЛА. Современные тенденции в профилактике и лечении генитоуринарного менопаузального синдрома. *Медицинский совет*. 2023;17(15):111–116. <https://doi.org/10.21518/ms2023-294>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in the prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome

Inna A. Apolikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Liana A. Tarnaeva¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Genitourinary menopausal syndrome is still a widespread problem that significantly affects the quality of life in postmenopause. The cause of this state is hypoestrogenism that is associated with menopause and the following change in the vaginal microflora due to the elimination of lactobacilli. The disturbance of the vulval and vaginal microflora provides risks for the invasion of pathogenic microorganisms, and the deficiency of sex hormones is associated with atrophy of the epithelium of the urogenital tract. An analysis of published clinical studies using a combination of *L. acidophilus* and 0.03 mg estriol (Gynoflor® E) in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy, breast cancer survivors, in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors was performed. Treatment with a combination of *L. acidophilus* and 0.03 mg of estriol (Gynoflor® E) can be evaluated as safe without risk of endometrial effects or other systemic effects. Local estrogen therapy in postmenopausal women can restore the vaginal epithelium, and a useful lactobacillus flora is needed to prevent urogenital infections. Local application of estriol is preferable, as it causes a local proliferative response and has no stimulating effect on the endometrium. This method of therapy may also be considered for hormone-sensitive women with breast cancer on aromatase inhibitors. However, today, there are not enough clinically validated studies proving the absolute safety of this treatment method among breast cancer women. The effect of this therapy is achieved due to the synergistic action of estriol and lactobacilli.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary menopausal syndrome, estriol, *Lactobacillus acidophilus*, Gynoflor® E

For citation: Apolikhina IA, Tarnaeva LA. Current trends in the prevention and treatment of genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-294>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), влияющего на качество жизни женщин в постменопаузе, становится все более актуальной. По данным Международного общества по менопаузе, около 40% женщин в постменопаузе сталкиваются с ГУМС [1]. Проявления синдрома прежде всего связаны с атрофией слизистых оболочек мочеполювого тракта, возникающей на фоне дефицита половых гормонов и нарушений микробиоценоза.

Атрофия мочеполювого тракта характеризуется изменениями урогенитального тракта вследствие заметного снижения выработки эстрогенов яичниками [2]. Уровень эстрогенов в сыворотке крови обычно колеблется от 40 до 400 пг/мл у женщин в пременопаузе, снижаясь до менее чем 20 пг/мл в постменопаузальный период [3]. Снижение уровня эстрогенов отражается на физиологических изменениях во влагалище, что приводит к регрессу барьерных и увлажняющих функций эпителия, снижению содержания гликогена во влагалище [1]. Гликоген является питательной средой для лактобацилл, его снижение ведет к элиминации лактобацилл, повышению уровня pH. Данное состояние на фоне гипоестрогении часто приводит к повышению риска проникновения патогенных микроорганизмов, атрофическому вульвовагиниту, возникновению рецидивирующих мочеполювых инфекций. Таким образом, уровень эстрогенов влияет на созревание эпителия и вследствие элиминации гликогена – на лактобациллярную флору влагалища.

Диагноз ГУМС обычно ставится на основании четких клинических симптомов, но лабораторные исследования могут подтвердить его. Низкая степень зрелости влагалищного эпителия, атрофический характер мазков с воспалением или без него, pH влагалища более 5,0, снижение титра лактобацилл подтверждают диагноз. Имеется обратная корреляция между уровнем эстрогенов и значением pH влагалища: увеличение уровня эстрогенов соответствует более низкому pH, при pH 4,5 определяется пременопаузальный уровень эстрогенов в плазме, а при pH 5,0–6,5 – выраженная гипоестрогения [4]. Наиболее распространенные симптомы ГУМС включают сухость, диспареунию, жжение во влагалище, неприятные ощущения, боль, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, рецидивирующие мочеполювые инфекции. Эти симптомы сопровождаются цитологическими изменениями, которые в мазке из влагалища проявляются как переход от поверхностных к парабазальным и базальным клеткам. Атрофия вульвы и влагалища может особенно беспокоить женщин, которые хотят оставаться сексуально активными, но испытывают боль во время полового акта из-за

сухости и атрофических изменений [5], что влияет на качество половой жизни.

В данной статье представлен обзор имеющихся научных публикаций по использованию комбинации ультранизкой дозы эстриола (0,03 мг) и *Lactobacillus acidophilus* в терапии ГУМС и предоставление современных доказательств для практикующих врачей – акушеров-гинекологов.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ЭСТРИОЛА 0,03 МГ И LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Зрелый эпителий влагалища является необходимым условием для создания и поддержания физиологической лактобациллярной микрофлоры. Опубликованные клинические исследования с комбинацией *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола (Е3) продемонстрировали ее эффективность в улучшении состояния эпителия вульвы и влагалища и восстановлении лактобактериальной микрофлоры (рис. 1) [6].

Выбор подходящего препарата для лечения симптомов ГУМС особенно актуален. При атрофических вульвовагинитах в постменопаузе можно рассмотреть применение вагинальных таблеток Гинофлор® Э (комбинация *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола). Препарат содержит лиофилизированные жизнеспособные бактерии *L. acidophilus* KS400 (100 млн КОЕ на таблетку) и ультранизкую дозу эстриола (0,03 мг). Благодаря высокому сродству молекул эстрогена с эстрогеновыми рецепторами для получения достаточного эффекта требуется лишь ультранизкая доза гормона [7]. Эстриол – конечный метаболит синтеза эстрогенов (рис. 2) [6] – в ультранизких дозах (0,03 мг) имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности: он демонстрирует эффективность, аналогичную эффективности эстриола в обычной дозе (0,5 мг) [8], не повышает системный уровень эстрадиола (Е2) и эстрогена (Е1) [1], не оказывает соответствующего влияния на системный уровень половых гормонов [9], не вызывает пролиферацию эндометрия [10, 11] после 6 мес. применения, соответственно, нет необходимости использовать прогестаген. Краткая классификация доз эстриола представлена в таблице [12]. Другим показанием к применению препарата Гинофлор® Э является восстановление нормальной микрофлоры влагалища. Препарат может назначаться в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией.

Гипоестрогения тормозит созревание мочеполювого эпителия, что в дальнейшем приводит к изменениям экосистемы влагалища. Нарушенная экосистема влагалища характеризуется сниженной или отсутствующей флорой *Lactobacillus* и поврежденным эпителием [13].

● **Таблица.** Классификация доз эстриола [12]

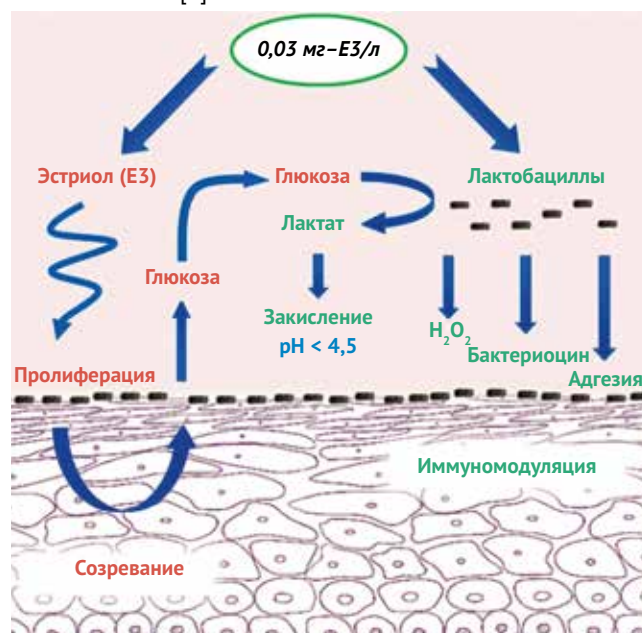
● **Table.** Classification of estriol doses [12]

Доза	Препарат	Состав
Ультранизкая 0,03 мг	Гинофлор® Э	Эстриол 0,03 мг + лиофилизат <i>L. acidophilus</i>
Низкая 0,2 мг	Триожиналь	Эстриол 0,2 мг + прогестерон 2 мг + лиофилизированная культура лактобактерий <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i>
Стандартная 0,5 мг	Овестин	Эстриол 0,5 мг
Высокая 1–5 мг*	–	–

* Не зарегистрирован в Российской Федерации. Используется при лечении пролапса тазовых органов и недержания мочи.

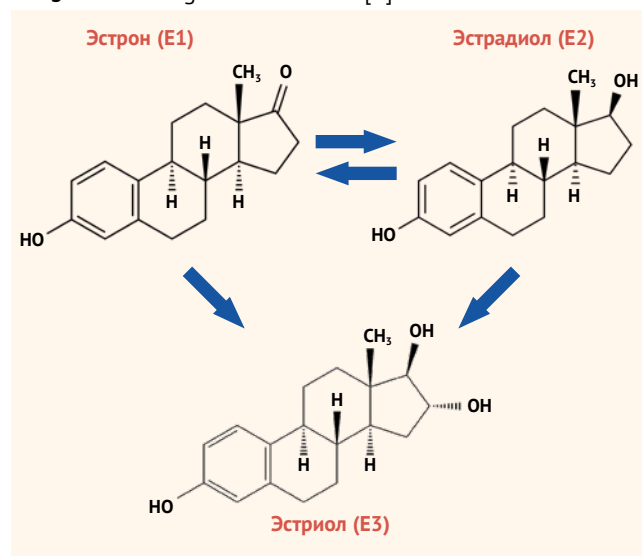
● **Рисунок 1.** Механизм действия 0,03 мг эстриола в комбинации с *L. acidophilus* [6]

● **Figure 1.** Mechanism of action of 0.03 mg estriol/*L. acidophilus* combination [6]



● **Рисунок 2.** Метаболизм эстрогенов [6]

● **Figure 2.** Estrogen metabolism [6]



Для восстановления и поддержания здоровой микрофлоры влагалища, зрелого эпителия необходим достаточный уровень эстрогенов и колонизация лактобациллами.

Lactobacillus acidophilus KS400

Женщины в постменопаузе со сниженным уровнем эстрогена имеют совершенно иную флору во влагалище в сравнении с пременопаузальным периодом (рис. 3) [14]. Количество лактобацилл значительно снижено, а у женщин с ГУМС наблюдаются повышенные риски роста патогенных микроорганизмов. Эстрогенная терапия ГУМС у женщин в постменопаузе восстанавливает состояние эпителия влагалища, а достаточное количество лактобацилл необходимо для профилактики вагинальных инфекций. Приверженность лактобацилл эпителиальным клеткам влагалища *in vitro* более выражена при высокой концентрации эстрогенов. Следовательно, прием эстрогенов способствует восстановлению колонизации влагалища лактобациллами у женщин в постменопаузе [15].

L. acidophilus является одним из доминирующих видов лактобацилл, выделенных из влагалища здоровых женщин, и способствует поддержанию уровня pH ниже 4,5. Кислая среда является неблагоприятной для роста патогенных микроорганизмов и оптимальна для лактобацилл. *L. acidophilus* обладает способностью к образованию перекиси водорода, что также подавляет рост патогенных микроорганизмов и было доказано в различных экспериментах *in vitro* [16–20].

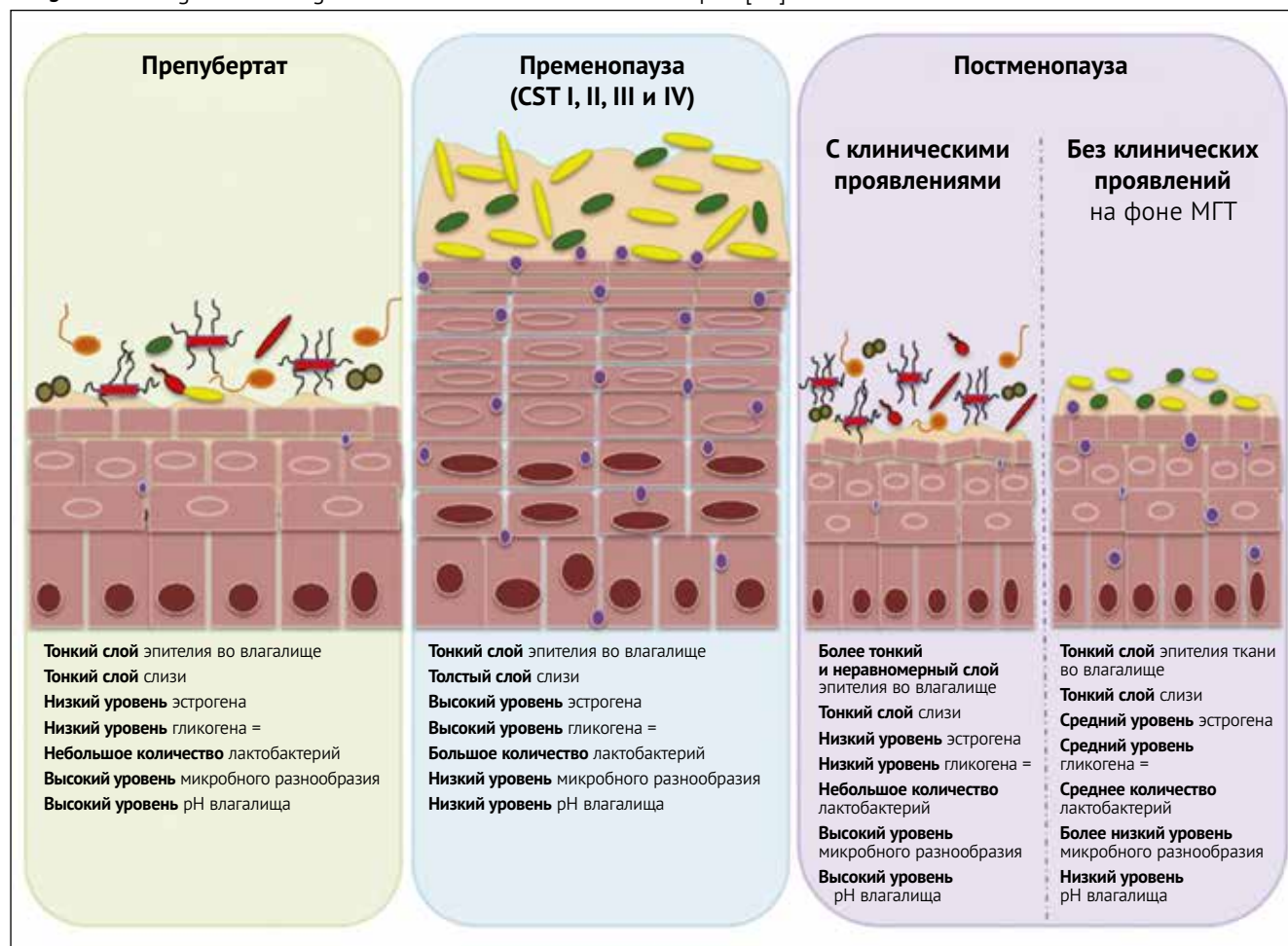
Исследования *in vitro* с *L. acidophilus* KS400 показали, что этот штамм способствует образованию молочной кислоты [21], что приводит к нормализации уровня pH, способен подавлять рост патогенных микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* [8].

Лактобациллы *L. acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus plantarum* вырабатывают бактериоцины, которые подавляют широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также рост грибов. Исследование С. Gaspar et al. [22] показало, что *L. acidophilus* KS400 (штамм от препарата Гинофлор® Э) производит бактериоцин с антимикробной активностью против *G. vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

КОМБИНАЦИЯ ЭСТРИОЛА И ЛАКТОБАКТЕРИЙ

Первые доказательства эффективности комбинации *L. acidophilus* и 0,03 мг ЕЗ в лечении атрофического вульвовагинита были получены в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании В. Kappe и J. Jenny [8]. Авторы использовали вагинальную комбинацию *L. acidophilus* и 0,03 мг ЕЗ в исследовании, включавшем 14 постменопаузальных женщин с вульвовагинальной атрофией. Женщины получали дважды в день вагинальную терапию с *L. acidophilus* в течение 6 дней, дополненную дозой 0,03 или 0,5 мг ЕЗ. Оба метода лечения привели к значительному улучшению пролиферации и созревания вагинального эпителия, но без существенных различий между обеими группами.

- **Рисунок 3.** Изменения микрофлоры влагалища в течение жизни [14]
- **Figure 3.** Changes in the vaginal microflora over a woman's lifespan [14]



CST – тип микробного сообщества; МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

A. Feiks и W. Grünberger [23] провели рандомизированное слепое контролируемое исследование с включением 48 постменопаузальных женщин (49–83 года) с клиническими проявлениями вульвовагинальной атрофии. Пациенткам была назначена ежедневная вагинальная терапия в течение 12 дней либо *L. acidophilus* и 0,03 мг Е3, либо стандартной дозой 0,5 мг Е3. Степень пролиферации значительно улучшилась в обеих группах лечения: с 1,44 до 2,19 ($p < 0,0001$) и с 1,35 до 2,62 ($p < 0,0001$) в первой и второй группе лечения соответственно. Несмотря на 16-кратное уменьшение дозы, эффективность между группами не различалась ($p = 0,094$), т. е. результаты были эквивалентными.

Сочетание эстриола с лактобациллами имеет синергический эффект. Клиническое исследование, проведенное G. Sarobianco et al. [24], показало, что комбинация *L. acidophilus* и 0,03 мг эстриола была значительно эффективнее в снижении урогенитальной атрофии, частоты инфекций мочевыводящих путей и стрессового недержания мочи по сравнению с монопрепаратом, содержащим 1 мг эстриола. У пациенток обеих групп была также программа по реабилитации мышц тазового дна. Авторы рекомендовали эту комбинированную терапию в качестве первой линии лечения ГУМС.

В своем обзоре C. Unlü и G. Donders [25] провели анализ 16 опубликованных клинических исследований применения жизнеспособных *L. acidophilus* KS400 и ультранизкой дозы эстриола (0,03 мг) в форме вагинальных таблеток (Гинофлор® Э). Результаты показали, что комбинация улучшает состояние вагинального эпителия и восстанавливает лактобациллярную микрофлору с хорошим профилем безопасности. Комбинация может использоваться у женщин в пре- и постменопаузе для восстановления влагалищной флоры после этиотропной терапии, лечения симптомной вульвовагинальной атрофии и при нарушениях вагинальной флоры [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании U. Jaisamrarn et al. [26] продемонстрировали краткосрочную и долгосрочную эффективность препарата Гинофлор® Э у женщин в менопаузе с симптомами атрофического вагинита: 87 женщин с симптомами вагинальной атрофии и индексом созревания влагалищного эпителия (VMI – Vaginal Maturation Index) менее 40% принимали одну вагинальную таблетку ежедневно в течение 12 дней, затем проводилась поддерживающая терапия по одной таблетке 2 раза в неделю в течение 12 нед. Результаты контролируемой фазы по изменению состояния влагалища продемонстрировали превосходство комбинации

0,03 мг эстриола и лактобацилл над плацебо ($p < 0,001$). В исследуемой группе положительное изменение VMI составило 35,2% по сравнению с 9,9% в группе плацебо. В открытой фазе после начальной терапии VMI увеличился до 55,4%, а во время поддерживающей терапии он оставался на сопоставимом уровне (49,4–52,8%). За созреванием эпителия последовало улучшение клинических симптомов и нормализация экосистемы влагалища.

ГИНОФЛОР® Э В ТЕРАПИИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку все эстрогены противопоказаны женщинам с раком молочной железы (РМЖ), необходимо задуматься о безопасности любой возможной схемы лечения вульвовагинальной атрофии. В фармакокинетическом исследовании R.R. Kaiser et al. [27] продемонстрировали, что базальные концентрации неконъюгированного эстриола (Е3) в плазме крови в течение 12-дневного курса лечения комбинацией 0,03 мг Е3 и лактобацилл оставались на одном уровне, что указывает на отсутствие накопления Е3 и, следовательно, маловероятность системных эффектов. В отличие от стандартной дозы 0,5 мг Е3, комбинация 0,03 мг Е3 и лактобацилл не вызывает ни значительной абсорбции, ни соответствующего повышения системного уровня Е3. Таким образом, он действует преимущественно во влагалище с незначительным системным действием.

В масштабном фармакокинетическом исследовании G. Donders et al. [28] оценили циркулирующие системные эстрогены у пациенток с РМЖ: 16 женщин, принимающих нестероидные ингибиторы ароматазы и страдающие выраженной атрофией вульвы и влагалища, ежедневно принимали 1 вагинальную таблетку Гинофлора® Э в течение 28 дней, а затем проводили поддерживающую терапию по 3 таблетки еженедельно в течение 8 нед. В результате применение Гинофлора® Э приводило лишь к небольшому временному увеличению сывороточного Е3, но на сывороточные уровни Е1, Е2, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны, не влияло. Более того, пролиферация эпителия влагалища во время ежедневной терапии 0,03 мг Е3 и лактобациллами у женщин с РМЖ с атрофией влагалища еще больше снижает абсорбцию Е3. После первоначальной терапии в течение 12 дней уровень Е3 в сыворотке крови у большинства женщин на поддерживающей терапии не повышался. Был сделан вывод, что локальная вагинальная терапия ультранизкой дозой 0,03 мг эстриола и лактобацилл (Гинофлор® Э) у постменопаузальных пациенток с РМЖ, принимающих ингибиторы ароматазы и страдающих вульвовагинальной атрофией, улучшает качество жизни и сексуальную активность и может быть рассмотрено в качестве метода лечения. Однако для оценки безопасности данной терапии среди больных РМЖ необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

S. Buchholz et al. [10] провели оценку сексуальной сферы качества жизни больных РМЖ, принимающих

ингибиторы ароматазы и страдающих симптомной вульвовагинальной атрофией и диспареунией, во время лечения комбинацией эстриола 0,03 мг и лактобацилл (Гинофлор® Э) на базе исследования G. Donders et al. [28]. Симптомы атрофии оценивались по 10-балльной оценочной шкале (0 – совсем нет, 10 – худшее из мыслимых ощущений). Сексуальные параметры качества жизни и приверженность к медикаментозному лечению регистрировались в дневнике пациента и опроснике Female Somatic Sexual Experience Instrument (FSSEI). FSSEI продемонстрировал незначительную тенденцию к улучшению параметров, связанных с сексуальностью. Сухость влагалища постоянно улучшалась со среднего балла 8 при поступлении до 4 в конце начальной терапии и до 2 баллов в конце поддерживающей терапии. По окончании курса лечения Гинофлором® Э 10 женщин (63%) сообщили о сексуальной активности (желание, возбуждение, оргазм и удовлетворение), из них 7 (44%) – о половом акте.

В своем обзоре M. Moegele et al. [29] изучили данные об использовании гормоносодержащих препаратов для местного применения пациентами с РМЖ и рассмотрели возможные альтернативы. Авторы считают, что применение системной и местной гормональной терапии у больных РМЖ противопоказано. Однако на основании результатов исследований с использованием ультранизких доз эстриола (Гинофлор® Э) авторы делают выводы, что данная терапия безопасна. При использовании локальной гормоносодержащей терапии в первые несколько недель следует по возможности использовать ультранизкие дозы препарата (эстриол 0,03 мг).

На основании имеющихся клинических исследований можно сделать вывод, что для оценки безопасности локальной гормональной терапии у женщин с РМЖ необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень эстрогенов, так же как и экосистема влагалища, значительно меняется с возрастом. Поддержание здоровой микрофлоры, нормального уровня эстрогенов является залогом здорового эпителия влагалища.

Вагинальные эстрогены более эффективны в облегчении симптомов ГУМС, чем пероральные препараты, поскольку требуются более низкие дозы, а высокий местный уровень эстрогенов вызывает прямой вагинальный ответ. Локальное применение эстриола вызывает более выраженный пролиферативный ответ, чем после перорального приема и является предпочтительным в терапии вульвовагинальной атрофии, когда локальный эстриол в ультранизких дозах (0,03 мг) демонстрирует эффективность, эквивалентную эффективности препарата в дозе 0,5 мг.

В связи с элиминацией лактобацилл при ГУМС необходима профилактика риска мочеполовых инфекций. *L. acidophilus* обладает свойствами для восстановления и сохранения здоровой микрофлоры влагалища. Приверженность лактобацилл к эпителиальным клеткам влагалища сильнее при высокой концентрации

эстрогенов, следовательно, прием эстрогенов способствует восстановлению колонизации влагалища у женщин в постменопаузе.

Уникальное сочетание *L. acidophilus* KS400 и низкая доза 0,03 мг эстриола обладают синергическим действием в улучшении состояния эпителия влагалища

и восстановлении лактобациллярной микрофлоры, что положительно влияет на качество жизни и сексуальную активность женщин с ГУМС.



Поступила / Received 07.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2023

Принята в печать / Accepted 28.08.2023

Список литературы / References

1. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87–94. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>.
3. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 2010;17(1):194–203. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a95581>.
4. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(6):1270–1275. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70345-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70345-4).
5. Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S, Ortmann O. Effect of ultra-low-dose estradiol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2023–2028. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2447-1>.
6. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estradiol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140–147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>.
7. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ*. 2007;31(1):26–33. <https://doi.org/10.1152/advan.00086.2006>.
8. Kanne B, Jenny J. Lokale Anwendung von schwachdosiertem Oestril und lebensfähigen Döderlein-Keimen in der Postmenopause. *Gynakol Rundsch*. 1991;31(1):7–13. <https://doi.org/10.1159/000271609>.
9. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):347–354. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004>.
10. Buchholz S, Mögele M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V, Ortmann O et al. Vaginal estradiol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric*. 2015;18(2):252–259. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.991301>.
11. Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):101–106. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02170-c](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02170-c).
12. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):157–163. <https://doi.org/10.14341/probl13198>.
13. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med*. 2000;51:349–356. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.349>.
14. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
15. Reid G, Bruce AW. Selection of lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis*. 2001;183(Suppl. 1):S77–80. <https://doi.org/10.1086/318841>.
16. Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by Lactobacillus whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun*. 1985;47(1):84–89. <https://doi.org/10.1128/iai.47.1.84-89.1985>.
17. Fitzsimmons N, Berry DR. Inhibition of Candida albicans by Lactobacillus acidophilus: evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios*. 1994;80(323):125–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7898374/>.
18. Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. *J Exp Med*. 1991;174(1):289–292. <https://doi.org/10.1084/jem.174.1.289>.
19. Ocaña VS, Pesce de Ruiz Holgado AA, Nader-Macias ME. Selection of vaginal H2O2-generating Lactobacillus species for probiotic use. *Curr Microbiol*. 1999;38(5):279–284. <https://doi.org/10.1007/pl00006802>.
20. Strus M, Brzychczy-Włoch M, Gosiewski T, Kochan P, Heczko PB. The in vitro effect of hydrogen peroxide on vaginal microbial communities. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;48(1):56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00120.x>.
21. Ringvold H, Moum T. On the genus Crossaster (Echinodermata: Asteroidea) and its distribution. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227223>.
22. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Bacteriocin production of the probiotic Lactobacillus acidophilus KS400. *AMB Express*. 2018;8(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>.
23. Feiks A, Grünberger W. Therapie der atrophischen Kolpitis – Ist eine Reduktion der Östrogendosis bei lokaler Anwendung möglich? *Gynakol Rundsch*. 1991;31(Suppl. 2):268–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1790951/>.
24. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. Triple therapy with Lactobacilli acidophilus, estradiol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):601–608. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3030-6>.
25. Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estradiol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(4):239–246. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2011.57>.
26. Jaisamram U, Tiratanachai S, Chaikittisilpa S, Grob P, Prasauskas V, Teachakraichana N. Ultra-low-dose estradiol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347–355. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.769097>.
27. Kaiser RR, Michael-Hepp J, Weber W. Absorption of estradiol from vaginal tablets after single and repeated application in healthy, postmenopausal women. *Therapiewoche*. 2000;(5):2–8.
28. Donders G, Neven P, Moegle M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V et al. Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):371–379. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2930-x>.
29. Moegle M, Buchholz S, Seitz S, Lattich C, Ortmann O. Vaginal Estrogen Therapy for Patients with Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(10):1017–1022. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350876>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; apolikhina@inbox.ru

Тарнаева Лиана Александровна, врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; li.tarnaeva@ya.ru

Information about the authors:

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru.

Liana A. Tarnaeva, Resident Physician, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; li.tarnaeva@ya.ru