

Диагностическая роль *Lactobacillus spp.* как представителей нормального микробиома нижних отделов урогенитального тракта

К.Р. Бахтияров, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

И.В. Игнатко, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Е.В. Сиякова, <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>, sinyakova.liza@yandex.ru

А.С. Зуева, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

Т.Д. Капырина, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, taty-kapyri@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

В настоящее время активно расширяются научные знания о различных *Lactobacillus spp.*, представителей резидентной флоры влагалища. Как известно, *Lactobacillus spp.* являются неотъемлемой составляющей женских половых путей. В настоящее время известно около 20 различных *Lactobacillus spp.* Большинство из уже изученных *Lactobacillus spp.* способствуют поддержанию здоровья влагалища, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов, развития состояния дисбиоза, осложнений беременности, в том числе преждевременных родов (ПР). Защитная функция обеспечивается в первую очередь за счет образования D- и L-форм молочной кислоты, поддерживающей оптимальный кислый pH среды, из гликогена вагинального эпителия. Также *Lactobacillus spp.* предотвращают адгезию и инвазию патогенов в эпителиальные клетки, синтезируют бактериоцины, ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако на сегодняшний день уже имеются сведения о том, что не все представители *Lactobacillus spp.* имеют положительное влияние на здоровье женского организма. Так, пациентки с морфотипом CSTIII, в котором доминируют *L. iners*, особенно предрасположены к развитию дисбиоза влагалища, а доминирование *L. acidophilus* у пациенток, вероятно, ассоциировано с бесплодием. В настоящее время не имеется достоверных доказательств положительного и/или отрицательного влияния на женский организм многих *Lactobacillus spp.*, а уже имеющиеся исследования по ряду бактерий ограничены и противоречивы. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение характеристик и свойств *Lactobacillus spp.*, колонизирующих влагалище, для более точного понимания их роли и применения полученных знаний в клинической практике для лечения и профилактики различных нарушений нормального микробиома влагалища.

Ключевые слова: *Lactobacillus*, микробиом влагалища, бактериоцин, *Lactobacillus crispatus*, пробиотик, нормоценоз, бесплодие, преждевременные роды

Для цитирования: Бахтияров КР, Игнатко ИВ, Сиякова ЕВ, Зуева АС, Капырина ТД. Диагностическая роль *Lactobacillus spp.* как представителей нормального нижних отделов урогенитального тракта. *Медицинский совет*. 2024;18(17):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-466>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The diagnostic role of *Lactobacillus spp.* as representatives of the normal microbiome of the lower urogenital tract

Kamil R. Bakhtiyarov, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

Irina V. Ignatko, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Elizaveta V. Siniakova, <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>, sinyakova.liza@yandex.ru

Alina S. Zueva, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

Tatyana D. Kapyrina, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, taty-kapyri@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Currently, scientific knowledge about various *Lactobacillus* species, which are representatives of the resident flora of the vagina, is actively expanding. We know, lactobacilli are an integral part of the female genital tract. Currently, about 20 different types of lactobacilli are known. Most of the lactobacilli already studied contribute to maintaining vaginal health by providing protection from pathogenic microorganisms, the development of dysbiosis, pregnancy complications, including premature birth. The protective function is provided primarily by the formation of D- and L-forms of lactic acid, which maintains an optimal

acidic pH, from the glycogen of the vaginal epithelium. *Lactobacillus spp.* also prevent adhesion and invasion of pathogens into epithelial cells, synthesize bacteriocins, and inhibit the release of proinflammatory cytokines. However, to date, there is already evidence that not all representatives of lactobacilli have a positive effect on the health of the female body. Thus, patients with the CSTIII morphotype, dominated by *L. iners*, are especially predisposed to the development of vaginal dysbiosis, and the dominance of *L. acidophilus* in patients is probably associated with infertility. Currently, there is no reliable evidence of the positive and/or negative effects of many lactobacilli on the female body, and existing studies on a number of bacteria are limited and contradictory. In this regard, it is relevant to further study the characteristics and properties of *Lactobacillus spp.*, colonizing the vagina, for a more accurate understanding of the role of lactobacilli in the vagina and the application of the knowledge gained in clinical practice for the treatment and prevention of various disorders of the normal vaginal microbiome.

Keywords: *Lactobacillus*, vaginal microbiome, bacteriocin, *Lactobacillus crispatus*, probiotic, normocenosis, infertility, premature birth

For citation: Bakhtiyarov KR, Ignatko IV, Siniakova EV, Zueva AS, Kapyrina TD. The diagnostic role of *Lactobacillus spp.* as representatives of the normal microbiome of the lower urogenital tract. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-466>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время благодаря применению все более современных методов и технологий, таких как полное метагеномное секвенирование, 16S-РНК секвенирование и др., появляются данные о новых представителях *Lactobacillus spp.*, колонизирующих влагалище. На сегодняшний день известно около 20 различных *Lactobacillus spp.* Однако данные о роли различных *Lactobacillus spp.* в поддержании состояния нормоценоза весьма ограниченные и противоречивые. Основная цель данного литературного обзора – систематизировать уже имеющиеся знания о *Lactobacillus spp.* и их роли во влагалище, что в дальнейшем может способствовать определению основных векторов более детального изучения каждого представителя как индивидуально, так и в комплексе с остальными представителями нормального микробиома влагалища.

Отдельный интерес для микробиологов представляет изучение различных видов *Lactobacillus spp.*, которые составляют около 95% от нормального микробиома влагалища. *Lactobacillus spp.* – грамположительные анаэробные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку влагалища. Они выполняют защитную функцию за счет специфической адгезии к клеткам влагалищного эпителия, которая обеспечивается присутствующими в их клеточной стенке липотейхоевыми кислотами, что предотвращает фиксацию условно-патогенных микроорганизмов к влагалищному эпителию [1]; продукции веществ с антимикробными свойствами: молочная кислота, бактериоцины, этанол, CO₂, сукцинат, ацетат. *Lactobacillus spp.* продуцируют L-форму молочной кислоты из гликогена, некоторые представители *Lactobacillus spp.* синтезируют D-форму молочной кислоты. Благодаря этим особенностям поддерживается необходимый кислый уровень pH = 3,5–4,5, обеспечивается защита от проникновения патогенных бактерий, активируется иммунный ответ организма [2, 3]. Роль перекиси водорода (H₂O₂) в поддержании здоровья влагалища обсуждается. В научном труде Ю.Э. Доброхотовой и соавт. указано, что перекись водорода в высоких концентрациях способна подавлять рост *Lactobacillus spp.* в большей степени, чем представителей

патогенной флоры [4]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования роли перекиси водорода во влагалище. Нарушение баланса микрофлоры влагалища приводит к возникновению и прогрессированию различных заболеваний, таких как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).

РАЗНООБРАЗИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРОБИОМА НИЖНИХ ОТДЕЛОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

В настоящее время известно, что в течение жизни женщины происходят колебания видового состава микрофлоры влагалища. Классификация, предложенная J. Ravel et al. в 2011 г., представляет собой результат исследования 4 этнических групп здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и объединение полученных бактериальных сообществ в 5 основных типов (community state type, CST). В CSTI, CSTII, CSTIII, CSTV преобладают *Lactobacillus spp.*, CSTIV характеризуется равномерным соотношением факультативных и облигатных анаэробов. Некоторые авторы выделяют в каждом типе несколько подтипов [3, 5]. При этом также отмечается, что для женщин в течение жизни характерен переход от одного типа бактериального сообщества в другое, при этом наиболее часто вероятен переход из CSTIII в CSTIV [6].

Возрастные колебания состава *Lactobacillus spp.* во влагалище связаны с изменением уровня стероидных половых гормонов, половой активностью, фазой менструального цикла, приемом синтетических препаратов. Так, в период менархе эстрогены способствуют накоплению в клетках вагинального эпителия гликогена, конечным продуктом метаболизма которого является молочная кислота, которая способствует поддержанию низких значений pH и росту *Lactobacillus spp.* [7, 8]. В исследовании S.D. Song et al. было показано, что у здоровых женщин во время менструации увеличивается разнообразие вагинальной микрофлоры, в том числе БВ-ассоциированных бактерий, при этом отмечается уменьшение количества

Lactobacillus spp. (в частности, *L. crispatus*) во время менструации. Обсуждается также взаимосвязь между микробиомом влагалища и уровнем эстрогена [9]. На основании этого можно сделать вывод, что микробный состав влагалища зависит от фазы менструального цикла. Однако данный вопрос в настоящий момент изучается, и необходимы дальнейшие исследования.

В данном литературном обзоре проанализирован ряд источников с целью описания представителей *Lactobacillus spp.*

НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ LACTOBACILLUS SPP.

Lactobacillus crispatus. *L. crispatus* являются грамположительными *Lactobacillus spp.*, доминирующими в CSTI, и представляют собой биомаркеры нормального влагалищного микробиома за счет активного синтеза молочной кислоты и поддержания самых низких значений pH влагалищной среды [7, 10, 11]. Это позволяет предупреждать развитие БВ и ИППП [12]. Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса 2-го типа и вирус папилломы человека реже встречаются у женщин, в вагинальном микробиоме которых преобладающим видом является *L. crispatus* [10]. Эти результаты могут быть крайне полезны в клинической практике для ряда пациентов, в связи с чем необходимо дальнейшее подтверждение вышеуказанной информации. В исследовании С. Argentini et al. был проведен скрининг генов, связанных продукцией бактериоцинов *L. crispatus*, и выделены 8 предполагаемых локусов бактериоцинов (LCB). Были проанализированы LCB3, LCB4, LCB5. Присутствие LCB3 и LCB5 ассоциировано с более высокой степенью ингибирования *Staphylococcus epidermidis*. Однако LCB3 и LCB5 имеют отрицательную корреляцию ингибирования *Gardnerella vaginalis*, а LCB4 – *Escherichia coli* [13]. *L. crispatus* способен *in vivo* и *in vitro* препятствовать адгезии *C. albicans* [14]. Однако под влиянием женских половых гормонов, особенно эстрогена, CSTI может переходить в CSTIII (с доминированием *L. iners*) или смешанное сообщество *Lactobacillus spp.*, но редко – в состояние дисбиоза [11]. В связи с имеющимися антимикробными свойствами *L. crispatus* очевидно, что этот вид лактобактерий играет значимую роль в предотвращении дисбиоза влагалища. В перспективе это может помочь применять имеющиеся знания в клинической практике.

Lactobacillus gasseri. *L. gasseri* является представителем нормального микробиома влагалища и доминирующим видом в CSTII. Штамм VHPb1 E09 обладает способностью продуцировать антибактериальный пептид гассерицин, подавлять адгезию к клеткам эпителия влагалища и рост *Candida albicans* и *Gardnerella vaginalis* [15, 16]. По результатам полного геномного анализа *L. gasseri* VHPb1 E09 содержит три гена, кодирующих бактериоцины, что указывает на его способность метаболизировать бактериоцин для подавления роста патогенных бактерий. Эта особенность может быть использована для дальнейшего применения этого штамма в качестве пробиотика в клинической практике для лечения заболеваний женских половых путей [16]. В исследовании F.Z. Qi et al. было показано, что *L. gasseri* способен восстанавливать микрофлору влагалища после лечения

БВ [17]. Присутствие *L. gasseri* указывает на наличие секторного регулятора транскрипции и синтезируемых рибосомами антимикробных пептидов, которые коррелируют с противовоспалительным состоянием влагалища. Эти данные свидетельствуют о защитной роли *L. gasseri* в снижении риска развития ПР [15]. Данные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении, и в перспективе это может использоваться в качестве индикатора благоприятных исходов беременности и для своевременной профилактики ПР, дисбиоза влагалища во время беременности. Исследование Q. Gao et al. показало, что *L. gasseri* LGV03, выделенные из шейки матки и влагалища женщин, не инфицированных ВПЧ, продемонстрировали способность модулировать врожденные иммунные реакции эпителия в виде усиления регуляции генов, связанных с противовирусными защитными механизмами, такими как интерфероны I и III типов, в эпителиальных клетках шейки матки человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что LGV03 обладает потенциалом усиления врожденного иммунного ответа шейки матки, что может способствовать защите от вирусных инфекций, таких как ВПЧ, что нуждается в дальнейшем подтверждении. Также исследование показало, что LGV03 обладает противораковыми свойствами, подавляя рост ВПЧ-положительных клеток рака шейки матки человека. Ингибирование пролиферации раковых клеток было связано с остановкой клеточного цикла и ускорением апоптоза раковых клеток [18]. Полученные данные могут служить доказательством сильного противоракового и иммуномодулирующего эффектов *L. gasseri*, что может быть значимым в клинической практике для профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки. Необходимо актуализация данного вопроса в связи с высокой заболеваемостью в наше время раком шейки матки.

Lactobacillus johnsonii. Одна из представителей *Lactobacillus spp.*, обладающая антимикробными свойствами и являющаяся представителем нормального микробиома кишечника и влагалища человека [19, 20]. В исследовании *in vitro* штамм *L. johnsonii* UBLJ01 продемонстрировал хорошую выживаемость в изменяющихся условиях кислотности среды (при pH 6,5) по сравнению со штаммами *L. crispatus* UBLCP01 и *L. gasseri* UBLG36 [20]. Кроме того, в ряде исследований показано, что *L. johnsonii* обладает противовоспалительным (снижение уровня интерлейкина-17 (IL-17) и гамма-интерферона (IFN-γ)), иммуномодулирующим свойствами и способностью предотвращать рост патогенных бактерий [19, 21], в частности *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Proteus mirabilis* и *Candida albicans*, за счет продукции D-формы и L-формы молочной кислоты [20]. В исследовании *in vivo*, проведенном на крысах женского пола, *L. johnsonii* показали значительный терапевтический эффект против вульвовагинального кандидоза (ВБК) вместе с *L. acidophilus*, предотвращая рост гриба как во время, так и после консервативного лечения. Также *L. johnsonii* способствует минимизации повреждения влагалищного эпителия грибами рода *Candida*, на что также стоит обращать внимание при выборе способа лечения ВБК [21]. Обобщая имеющуюся информацию по *L. Johnsonii*, можно сделать вывод, что этот вид

лактобактерий нуждается в дальнейших исследованиях и в перспективе может быть использован в качестве пробиотика для лечения БВК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с уже имеющимися способами лечения.

Lactobacillus rhamnosus. Является одним из представителей нормоценоза влагалища и достаточно хорошо изучен на предмет полезных свойств для здоровья влагалища. Штамм *L. rhamnosus* GR-1 в качестве пробиотика в комбинации со штаммом *L. reuteri* RC-14 и метронидазолом привели к излечению БВ в 88% случаев, тогда как монотерапия метронидазолом – лишь в 40% случаев [11]. Данные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к лечению БВ. Этот вид лактобактерий синтезирует бактериоцины (Lactocin-160), способный образовывать временные поры на цитоплазматической мембране *G. vaginalis*, снижая осмотический потенциал патогена, а также в условиях кислой среды влагалища препятствует развитию биопленок этого патогена с особенно сильным ингибирующим эффектом на начальном этапе их образования [11, 22]. *L. rhamnosus* обладает антимикробными свойствами не только по отношению к *G. vaginalis*, но и к *A. vaginae*, *S. aureus* и *E. coli*, препятствуя фиксации адгезина и дальнейшей адгезии патогенов к эпителиальным клеткам влагалища, а также к *C. albicans*, подавляя экспрессию генов, связанных с образованием биопленок [11, 23, 24].

Lactobacillus acidophilus. Вид грамположительных *Lactobacillus spp.*, не образующих споры. Этот *Lactobacillus spp.* входит в состав нормального микробиома ротовой полости, кишечника и влагалища. *L. acidophilus* способен, аналогично остальным *Lactobacillus spp.*, синтезировать D-форму молочной кислоты для поддержания кислого pH вагинальной среды [25, 26]. В 2021 г. F. Flaviani et al. выявили, что *L. acidophilus* играют важную роль в предотвращении ПР на сроке до 34-й нед. беременности [27]. Однако в настоящее время механизмы положительного влияния *L. acidophilus* на предотвращение ПР не описаны, в связи с чем необходима актуализация данного вопроса. *L. acidophilus* способны предотвращать развитие дисбиоза влагалища, в частности БВ и АВ [28]. Также этот вид лактобактерий, вероятно, предотвращает развитие рака шейки матки у женщин, инфицированных hrHPV. Было выявлено, что у женщин с hrHPV-негативными мазками содержание *L. acidophilus* в мазке выше, чем у женщин с интраэпителиальной неоплазией высокой степени, что может быть связано с кислой средой влагалища у здоровых пациенток, благоприятной для роста *L. acidophilus* [29]. Однако высокое содержание этого вида лактобактерий ассоциируется с бесплодием. У пациенток с бесплодием содержание *L. acidophilus* в фолликулярной жидкости, а также в шейке матки и влагалище выше, чем у здоровых пациенток, не имеющих нарушений репродуктивной функции [25]. Эти результаты требуют дальнейшего анализа и подтверждения. В частности, необходимо изучение свойств *L. acidophilus*, за счет которых этот вид лактобактерий присутствует в повышенных количествах у женщин с бесплодием. В перспективе понимание патогенетических механизмов бесплодия у женщин с высоким количеством *L. acidophilus* может служить важным аспектом для улучшения репродуктивной функции.

Lactobacillus reuteri. Представитель нормального микробиома влагалища, который, как и остальные *Lactobacillus spp.*, участвует в поддержании оптимального pH среды и препятствует патогенной инвазии. Штамм *L. reuteri* PBS072 при пероральном применении в комбинации с *L. acidophilus* PBS066 благоприятно влияет на численность представителей нормоценоза влагалища: на 7-й день применения было отмечено значительное увеличение бифидобактерий и *Lactobacillus spp.* во влагалище [11]. Эти *Lactobacillus spp.* в качестве потенциальных пробиотиков могут быть применимы в клинической практике для профилактики/лечения дисбиоза влагалища как вспомогательный метод. Также *L. reuteri in vivo* продемонстрировали профилактическую эффективность против АВ. Введение штамма *L. reuteri* MT180537 привело к снижению численности патогенных бактерий, ассоциированных с АВ, особенно *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Также было отмечено снижение количества провоспалительных цитокинов, которые могут усугублять АВ [30]. Безопасность применения, антибактериальный и противовоспалительный эффекты *L. reuteri* в перспективе могут помочь в лечении такого актуального в наше время заболевания, как АВ, в том числе у беременных женщин, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

Lactobacillus casei. Этот вид лактобактерий был впервые описан японским ученым Dr. Shirota в 1935 г. В совокупности с другими представителями рода *Lactobacillus spp.* *L. casei* участвует в поддержании кислой среды во влагалище, препятствуя тем самым развитию и прогрессированию дисбиоза [31]. Имеются также сведения об антимикробной активности *L. casei* против *G. vaginalis* за счет препятствования образованию биопленок патогена [22] и *Candida spp. in vitro*. Вероятно, такой эффект в отношении грибов рода *Candida* достигается за счет продукции молочной кислоты, а также препятствования первоначальной адгезии *Candida spp.* к клеткам эпителия путем подавления образования и роста гиф гриба, которые определяют степень патогенности. Таким образом, *L. casei* предотвращают развитие БВК и дальнейшее проникновение патогена в системный кровоток с развитием системной инфекции [31]. Учитывая уже имеющиеся данные о благоприятном влиянии *L. casei* на организм человека, необходимо дальнейшее изучение возможного влияния на здоровье женской репродуктивной системы *in vivo* для подтверждения имеющихся данных.

Lactobacillus delbrueckii. Вид лактобактерий, которые подразделяются на 6 подвидов: *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. delbrueckii subsp. lactis*, *L. delbrueckii subsp. jakobsenii*, *L. delbrueckii subsp. delbrueckii*, *L. delbrueckii subsp. sunkii* и *L. delbrueckii subsp. indicus* [32]. Этот вид лактобактерий, как и другие представители *Lactobacillus spp.*, поддерживает оптимальные значения pH влагалищной среды. При этом *L. delbrueckii* продемонстрировали выживаемость и рост культуры в условиях повышенных значений pH влагалищной среды (pH 6–7) в течение 6 ч инкубации. При инкубации в условиях пониженной кислотности pH = 3 и pH = 3,5 в течение первых 6 и 24 ч наблюдалось замедление роста культур со стабилизацией в течение 12 ч [33].

На основании таких результатов можно сделать вывод, что *L. delbrueckii* могут приспосабливаться к изменяющимся условиям влагалищной среды и, вероятно, даже в условиях нарушения кислотной среды влагалища способны обеспечивать защиту от патогенных микроорганизмов. Этот вид лактобактерий обладает протективной активностью против ряда патогенных бактерий, персистенция которых приводит к дисбиозу влагалища. *L. delbrueckii* способны эффективно подавлять рост грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Gardnerella*. Также этот вид лактобактерий способен подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов, участвуя в регуляции местного иммунитета [33]. Присутствие *L. delbrueckii* во влагалищных мазках ассоциируется с благоприятными исходами беременности [34]. Также было показано, что *L. delbrueckii* оказывают благоприятное влияние на пациенток с гинекологическим раком, получающих лучевую терапию. Радиация повреждает здоровые клетки слизистой оболочки и снижает эстроген-индуцированную секрецию гликогена, который является важным источником углерода для *Lactobacillus spp.* Это приводит к снижению численности *Lactobacillus spp.*, создает благоприятную среду для роста патогенных бактерий. Применение *L. delbrueckii* у пациенток, получающих лучевую терапию, предотвращает нарушение состава нормального микробиома влагалища, вызванное лучевой терапией, за счет ингибирования роста *G. vaginalis*, *Prevotella* и *Streptococcus* у пациенток. Предположительно, это связано с продукцией антимикробных веществ, таких как молочная кислота, перекись водорода. В исследовании *in vitro* на клетках SiHa было показано, что этот вид лактобактерий обладает противоопухолевыми свойствами за счет снижения экспрессии HPV16-E6, HPV16-E7, IL-6 и MAP7 и повышения регуляции BAX, Caspase-3, Caspase-9 и IF [35]. Эти результаты указывают на то, что данный *Lactobacillus spp.* действительно может оказывать противоопухолевое действие, подавляя пролиферацию клеток и способствуя апоптозу, а также препятствует развитию дисбиоза влагалища. Однако данные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении в исследованиях и могут иметь большое значение в лечении различных видов гинекологического рака, восстановлении состава влагалищного микробиома и качества жизни пациенток в перспективе.

Lactobacillus helveticus. Вид лактобактерий, который демонстрирует способность предотвращать и подавлять рост патогенных бактерий, способствующих развитию БВ и ВБК за счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (индуцируемая NO-синтаза) и COX-2, а также за счет усиления синтеза провоспалительных цитокинов IL-10 [36, 37]. В исследовании J.Y. Kim et al. были описаны механизмы предотвращения развития БВ у пациенток: штамм *L. helveticus* HY7801 (HY7801) при пероральном применении демонстрирует хорошую выживаемость в желудочно-кишечном тракте [36]. Попадая во влагалище, прикрепляется к эпителиальным клеткам, выделяет органические кислоты и H₂O₂ для подавления колонизации и роста патогенных бактерий. *L. helveticus* также в 80%

случаев подавляла формирование биопленок *G. vaginalis* за счет предотвращения синтеза вагинолизина и сиалидазы. Однако имеется ограничение данного исследования ввиду того, что был изучен лишь 1 штамм в отношении только *G. vaginalis*. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования других штаммов этого вида лактобактерий для изучения их влияния как на различные виды урогенитальных патогенов, так и на организм человека в целом. В исследовании D. Vasundhara et al. изучалось разнообразие влагалищного микробиома у беременных женщин с БВ и здоровых беременных женщин, в результате чего было выявлено, что у здоровых беременных женщин имеется высокая численность *L. helveticus*, в то время как женщины с положительным результатом на БВ отличались более высоким α -разнообразием и меньшим количеством *L. helveticus* [37]. Это может быть использовано в дальнейшем как фактор предрасположенности к изменению нормального состава влагалищного микробиома у беременных женщин. Полученные в данном исследовании результаты должны быть подтверждены в новых исследованиях.

Lactobacillus iners. Являются доминирующими *Lactobacillus spp.* в CSTIII. Они выполняют защитную функцию, предупреждая развитие ИППП, БВ, ВБК, за счет продукции молочной кислоты, бактериоцинов, экспрессии цитокинов. Этот вид лактобактерий предотвращает рост патогенной флоры за счет активации врожденного иммунитета. *L. iners* хорошо приспосабливаются к изменяющимся условиям и обладают хорошими адаптационными способностями. Было обнаружено, что три гена (инеролизин, ZnuA и hsdR) тесно связаны со специфической адаптацией *L. iners* к условиям влагалищной среды. Инеролизин – порообразующий белок, который активен в кислой среде влагалища. Благодаря ему *L. iners* получают необходимые для жизнедеятельности нутриенты от организма-хозяина. ZnuA – связывающий цинк белок, необходимый для ионного гомеостаза. hsdR, по ряду предположений, участвует в защите от бактериофагов при БВ [23]. Однако *L. iners* отличаются от других *Lactobacillus spp.* тем, что не только присутствуют в здоровом влагалище, но и обнаруживаются в значительных количествах при БВ и поэтому могут служить специфическим маркером этого заболевания [11, 28, 38]. *L. iners* синтезируют цитолизин – инеролизин, схожий по своим свойствам с вагинолизином, производимым *G. vaginalis*. *L. iners* резистентны к метронидазолу и поэтому могут быть обнаружены в определенных количествах после курса лечения БВ метронидазолом [39]. *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* могут производить D- и L-формы молочной кислоты путем ферментации гликогена, тогда как *L. iners* могут производить только L-форму молочной кислоты ввиду отсутствия соответствующего гена, кодирующего синтез D-лактатдегидрогеназы [11, 23]. H.N. Basavarabhu et al. показали, что L-форма молочной кислоты имеет более низкую эффективность в предупреждении инвазии патогенных бактерий [38]. В другом исследовании было указано, что *L. iners* не способны производить как D-, так и L-форму молочной кислоты [6]. Отсутствие D-молочной

кислоты ассоциировано с разрушением внеклеточного матрикса и, следовательно, с миграцией патогенных бактерий. Вероятно, неспособность *L. iners* продуцировать именно D-форму молочной кислоты является предпосылкой к развитию дисбиоза влагалища и трансформации в CSTIV у женщин с морфотипом CSTIII [34]. В настоящее время до сих пор актуален вопрос о том, патогенными или полезными микроорганизмами являются *L. iners*. В исследовании K. Yoshimura et al. отмечено, что *L. iners* не следует относить к *Lactobacillus spp.*, поскольку они являются относительно грамотрицательными бактериями и не всегда могут быть идентифицированы как *Lactobacillus spp.* по шкале Ньюджента (Nugent score). В клинической практике *L. iners* чаще относят к патогенной флоре и лечат антибактериальными препаратами по схеме, как при БВ [12]. В связи с такими противоречивыми и неоднозначными данными необходимо дальнейшее изучение этого вида лактобактерий и его влияния на организм.

МАЛОИЗУЧЕННЫЕ LACTOBACILLUS SPP.

Lactobacillus curvatus. Представители *Lactobacillus spp.*, способные синтезировать бактериоцины II класса: Curvacin A и Sakacin P, ингибирующие рост патогенных бактерий, таких как *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* [40]. *Listeria monocytogenes* является возбудителем урогенитальных инфекций, ее персистенция во влагалище у беременных приводит к невынашиванию беременности [41]. *S. aureus* способен вызывать АВ, неблагоприятные исходы родов, связанные с восходящим инфицированием, и неонатальные инфекции, связанные с фактором вирулентности Panton – Valentine Leukocidin (PVL) у ряда штаммов [42, 43]. Однако способность *L. curvatus* продуцировать бактериоцины на данный момент времени получила широкое применение лишь в пищевой промышленности. Применение *L. curvatus* HY7601 снижает интенсивность адипогенеза благодаря регуляции факторов транскрипции, ассоциированных с адипогенезом, что в результате приводит к снижению массы тела [40]. *L. curvatus* KU15003 в качестве парапробиотика продемонстрировал высокую иммуномодулирующую активность и потенциальную антиоксидантную активность у макрофагов RAW 264.7. Этот же штамм стимулирует выброс таких провоспалительных цитокинов, как TNF, IL-6 и IL-1 β [44]. Однако этих данных недостаточно для четкого понимания роли *L. curvatus* в микробиоме влагалища, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований для более подробного описания этого вида лактобактерий и определения целесообразности его применения в клинической практике, а также необходимо подтверждение уже имеющихся данных о пользе *L. curvatus* для регуляции массы тела, процессов воспаления, показателей липидограммы и уровня холестерина.

Lactobacillus fermentum. Вид лактобактерий, представляющий собой часть нормального микробиома влагалища и кишечника человека [45, 46]. Способен поддерживать оптимальный pH влагалища, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов. В настоящее время имеется

ограниченное число научных трудов, в которых подробно описывается этот *Lactobacillus spp.* и его роль во влагалищном микробиоме. В исследовании F. Deidda et al. [46] показано, что *L. fermentum* имеют противогрибковые свойства, в особенности в отношении представителей грибов рода *Candida*, за счет способности поддерживать уровень pH влагалища = 4,5 путем ферментативного метаболизма. Эти значения pH предотвращают рост *Candida*. Авторы определили, что протестированные штаммы *L. fermentum* LF5, LF09, LF10 и LF11 способны значительно ингибировать рост 5 видов *Candida in vitro* по сравнению с применяющимися в широкой клинической практике лекарственными препаратами из группы азолов, за исключением *C. parapsilosis*. В исследовании S.J. Jang et al. [47] был также продемонстрирован значительный противогрибковый эффект *L. fermentum* в отношении *Candida*: применение *L. fermentum* SNUV175 в комбинации с *L. crispatus* SNUV220 значительно снижает концентрацию *C. albicans* во влагалище при интравагинальном введении в течение 2 нед., что подтверждает терапевтический потенциал этих лактобактерий в борьбе с кандидозными инфекциями. Данные результаты нуждаются в подтверждении, и в случае успеха дальнейших исследований *L. fermentum* может стать важной составляющей при лечении ВВК. Также имеется подтвержденная экспериментальным путем информация, что *L. fermentum*, продуцируя H₂O₂, бактериоцины и образуя биопленки, способен ингибировать рост патогенной флоры в кишечнике (*Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium* и *Klebsiella pneumoniae*). Также этот вид лактобактерий может служить в качестве пробиотика с антимикробными свойствами за счет способности снижать уровень провоспалительных медиаторов, TNF- α в клетках кишечника, что было доказано *in vivo*. *In vitro* *L. fermentum* продемонстрировал способность к коагрегации с желудочно-кишечными патогенными микроорганизмами [45]. Эти свойства *L. fermentum* также нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Lactobacillus paracasei. Вид лактобактерий, который находится в стадии изучения. В настоящее время имеются научные труды, в которых описано благоприятное влияние *Lactobacillus paracasei* на поддержание здоровья влагалища [48, 49]. В исследовании E.C. Moon et al. имеются данные о том, что интравагинальное введение *L. paracasei* CH88 способствует снижению уровня IL-1 β , IL-6, и TNF- α , а также отмечено, что интравагинальное введение этого штамма в комбинации с метронидазолом способствует снижению уровня колониеобразующих единиц *G. vaginalis* в образце влагалищной жидкости [49]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что пероральное применение штамма *L. paracasei* LPC-S01 способствует изменениям влагалищного микробиома женщин в положительную сторону за счет увеличения количества бактерий, которые являются важной составляющей нормальной микробиоты влагалища, а также этот вид лактобактерий снижает численность *Gardnerella*, *Prevotella* и *Atopobium*, которые ассоциированы с БВ. Однако эффект от применения *L. paracasei* сохранился только в период перорального применения капсул,

при переходе на плацебо состав вагинального микробиома возвращался к исходному [48]. Учитывая благоприятное влияние *L. paracasei* на микробиом влагалища, необходимо дальнейшее исследование свойств этого вида лактобактерий и поиск новых форм применения в клинической практике с длительным позитивным эффектом.

Lactobacillus coleohominis. *L. coleohominis* – малоизученный в настоящее время немногочисленный представитель рода *Lactobacillus spp.* [50]. Первые упоминания об этом виде лактобактерий представлены в научном труде N. Nikolaitchouk et al. *L. coleohominis* представляют собой палочковидные грамположительные факультативные анаэробы, отличающиеся от других бактерий как филогенетически, так и фенотипически [51]. *Lactobacillus coleohominis* демонстрирует значительное генетическое отличие от других *Lactobacillus spp.* со значением дивергенции последовательности 16S рННК, равным 4, что указывает на классификацию как новый вид. В 2011 г. в работе N.A.M. Ayala указано, что *Lactobacillus coleohominis* продемонстрировали сходство с *Lactobacillus iners* с точки зрения морфологии клеток, моделей агрегации и характеристик белков клеточной мембраны. Это указывает на то, что *L. coleohominis* не может обеспечивать надежную защиту от патогенных микроорганизмов. Однако присутствие гена белка S-слоя, CbsA, у *L. coleohominis*, выявленное при проведении ПЦР и подтвержденное результатами инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), предполагает потенциальную роль этого вида лактобактерий в механизмах противомикробной защиты [52]. Не имеется более современных литературных источников с более подробным описанием этого вида лактобактерий, что требует актуализации данного вопроса.

Lactobacillus jensenii. Вид лактобактерий, который является доминирующим в CSTV и имеет большое значение в предотвращении роста урогенитальных патогенов, таких как кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterobacter aerogenes*, *G. vaginalis* [11, 53]. Микробиом, в котором преобладает *L. jensenii*, является одним из наименее охарактеризованных CST. Он характеризуется как стабильная (рН 4,2), без переходов в другие CST [20]. Предполагается, что именно этот

вид лактобактерий за счет интенсивного синтеза D-формы молочной кислоты играет важную роль в поддержании кислой среды во влагалище, что является проявлением противомикробного свойства *L. jensenii*. Значительное усиление роста этого вида лактобактерий отмечается во время беременности под влиянием женских половых гормонов, в частности эстрогенов [6]. Также *L. jensenii*, ввиду генетических особенностей строения различных штаммов, могут служить своеобразными предикторами ПР. В научном труде S.R.C. Nori et al. было определено, что разные штаммы *L. jensenii* могут оказывать влияние на исходы беременности. Штаммы, полученные при ПР, генетически отличаются от штаммов, полученных от женщин с доношенной беременностью. В случае преждевременных родов были выявлены уникальные генетические признаки, включая гены, участвующие в синтезе клеточной стенки, метаболизме лактата и ацетата, что может указывать на возможную роль в патофизиологии преждевременных родов [54]. На эту взаимосвязь также стоит обратить внимание и подтвердить в исследованиях.

ВЫВОДЫ

Таким образом, большинство из описанных *Lactobacillus spp.* имеют важное значение для поддержания здоровья влагалища, профилактики дисбиоза и подавления роста патогенных микроорганизмов как индивидуально, так и в комбинации с другими лактобактериями. Перспективными являются исследования по внедрению лактобактерий в широкую врачебную практику. Вероятно, комбинации из лактобактерий и уже используемых в настоящее время лекарственных препаратов смогут показать более широкий терапевтический эффект по сравнению с монотерапией у женщин разных возрастных групп, у беременных и небеременных женщин. Однако не все лактобактерии имеют положительное влияние на здоровье женского организма и репродуктивные исходы, что также должно учитываться в широкой клинической практике.



Поступила / Received 12.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2024
Принята в печать / Accepted 20.10.2024

Список литературы / References

1. Тихомиров АЛ, Казенасhev ВВ. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
2. Tikhomirov AL, Kazenashv VV. Restoration of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
3. Юсупова НА, Негмаджонов ББ, Бердиярова ШШ. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища. *Достижения науки и образования*. 2020;14(68):73–76. Режим доступа: <https://scientifictext.ru/images/PDF/2020/68/DNO-14-68-.pdf>.
4. Yusupova NA, Negmadzhonov BB, Berdiyeva SHSH. The role of balanced microflora in maintaining vaginal homeostasis. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2020;14(68):73–76. (In Russ.) Available at: <https://scientifictext.ru/images/PDF/2020/68/DNO-14-68-.pdf>.
5. Бахарева ИВ. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 2). *Репродуктивная медицина*. 2022;2(51):45–54. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>.
6. Bahareva IV. The role of vaginal microbiota in maintaining women's reproductive health: literature review (part 2). *Reproductive Medicine*. 2022;2(51):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>.
7. Доброхотова ЮЭ, Казанцева ВД, Озолина ЛА. Бактериальный вагиноз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2023;10(3):209–218. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>.
8. Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Ozolina LA. Bacterial vaginosis: modern aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(3):209–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>.
9. France MT, MaB, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>.
10. Созонова ЕА, Чапова НЕ, Буданова ЕВ. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):106–114. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
11. Sozonova EA, Chapova NE, Budanova EV. Dynamic changes in the women's

- vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4): 106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
7. Доброхотова ЮЗ, Шадрова ПА, Комогооров ВИ. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. *Гинекология*. 2021;23(3):214–221. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905>. Dobrokhotova YuE, Shadrova PA, Komogorov VI. Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli. *Gynecology*. 2021;23(3): 214–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905>.
 8. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:467. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>.
 9. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, Chia N. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>.
 10. Доброхотова ЮЗ, Бондаренко КР, Шадрова ПА. Роль лактобактерий в восстановлении нормальной микробиоты влагалища. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):126–132. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-126-132>. Dobrokhotova YuE, Bondarenko KR, Shadrova PA. The role of lactobacilli in restoring normal vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(2):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-126-132>.
 11. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>.
 12. Yoshimura K, Ogawa M, Saito M. In vitro characteristics of intravaginal Lactobacilli; why is L. iners detected in abnormal vaginal microbial flora? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):671–677. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05634-y>.
 13. Argentin C, Fontana F, Alessandri G, Lugli GA, Mancabelli L, Ossiprandi MC et al. Evaluation of Modulatory Activities of Lactobacillus crispatus Strains in the Context of the Vaginal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0273321. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02733-21>.
 14. De Gregorio PR, Parolin C, Abruzzo A, Luppi B, Protti M, Mercolini L et al. Bi osurfactant from vaginal Lactobacillus crispatus BC1 as a promising agent to interfere with Candida adhesion. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5>.
 15. Kumar S, Kumari N, Talukdar D, Kothidar A, Sarkar M, Mehta O et al. The Vaginal Microbial Signatures of Preterm Birth Delivery in Indian Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:622474. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.622474>.
 16. Zhang J, Li K, Cao T, Duan Z. Characterization of a Lactobacillus gas-seri strain as a probiotic for female vaginitis. *Sci Rep*. 2024;14(1):14426. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65550-y>.
 17. Qi F, Fan S, Fang C, Ge L, Lyu J, Huang Z et al. Orally administrated Lactobacillus gasseri TM13 and Lactobacillus crispatus LG55 can restore the vaginal health of patients recovering from bacterial vaginosis. *Front Immunol*. 2023;14:1125239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125239>.
 18. Gao Q, Fan T, Luo S, Zheng J, Zhang L, Cao L et al. Lactobacillus gasseri LGV03 isolated from the cervico-vagina of HPV-cleared women modulates epithelial innate immune responses and suppresses the growth of HPV-positive human cervical cancer cells. *Transl Oncol*. 2023;55:101714. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101714>.
 19. Zhang Z, Zhao L, Wu J, Pan Y, Zhao G, Li Z, Zhang L. The Effects of Lactobacillus johnsonii on Diseases and Its Potential Applications. *Microorganisms*. 2023;11(10):2580. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102580>.
 20. Ahire JJ, Sahoo S, Kashikar MS, Heerekar A, Lakshmi SG, Madempudi RS. In Vitro Assessment of Lactobacillus crispatus UBLCP01, Lactobacillus gas-seri UBLG36, and Lactobacillus johnsonii UBLJ01 as a Potential Vaginal Probiotic Candidate. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15(2):275–286. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09838-9>.
 21. ElFeky DS, Awad AR, Shamseldien AM, Mowafy HL, Hosny SA. Comparing the therapeutic potentials of Lactobacillus johnsonii vs. Lactobacillus acidophilus against vulvovaginal candidiasis in female rats: an in vivo study. *Front Microbiol*. 2023;14:1222503 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1222503>.
 22. He Y, Na R, Niu X, Xiao B, Yang H. Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei Affect Various Stages of Gardnerella Species Biofilm Formation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:568178. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.568178>.
 23. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of Lactobacillus iners to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:792787. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.792787>.
 24. He Y, Niu X, Wang B, Na R, Xiao B, Yang H. Evaluation of the Inhibitory Effects of Lactobacillus gasseri and Lactobacillus crispatus on the Adhesion of Seven Common Lower Genital Tract Infection-Causing Pathogens to Vaginal Epithelial Cells. *Front Med*. 2020;7:284. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00284>.
 25. Dong YH, Fu Z, Zhang NN, Shao JY, Shen J, Yang E et al. Urogenital tract and rectal microbiota composition and its influence on reproductive out-comes in infertile patients. *Front Microbiol*. 2023;14:1051437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1051437>.
 26. Molina MA, Melchers WJG, Núñez-Samudio V, Landires I. The emerging role of Lactobacillus acidophilus in the cervicovaginal microenvironment. *Lancet Microbe*. 2024;5(1):e6–e7. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00315-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00315-4).
 27. Flaviani F, Hezelgrave NL, Kanno T, Prosdociimi EM, Chin-Smith E, Ridout AE et al. Cervicovaginal microbiota and metabolome predict preterm birth risk in an ethnically diverse cohort. *JCI Insight*. 2021;6(16):e149257. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.149257>.
 28. Pacha-Herrera D, Erazo-García MP, Cueva DF, Orellana M, Borja-Serrano P, Arboleda C et al. Clustering Analysis of the Multi-Microbial Consortium by Lactobacillus Species Against Vaginal Dysbiosis Among Ecuadorian Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:863208. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863208>.
 29. Andralojc KM, Molina MA, Qiu M, Spruijtenburg B, Rasing M, Pater B et al. Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome. *BMC Biol*. 2021;19(1):267. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01204-z>.
 30. Shazadi K, Ahmad SZ, Ahmad SS, Arshad N. In vivo prophylactic efficacy of Lactobacillus reuteri MT180537 against aerobic vaginitis. *Microb Pathog*. 2021;160:105197. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105197>.
 31. Paniagua AL, Correia AF, Pereira LC, de Alencar BM, Silva FBA, Almeida RM, de Medeiros Nóbrega YK. Inhibitory effects of Lactobacillus casei Shirota against both Candida auris and Candida spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03405-z>.
 32. Baek MG, Kim KW, Yi H. Subspecies-level genome comparison of Lactobacillus delbrueckii. *Sci Rep*. 2023;13(1):3171. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29404-3>.
 33. Bnfaga AA, Lee KW, Than LTL, Amin-Nordin S. Antimicrobial and immunoregulatory effects of Lactobacillus delbrueckii 45E against genitourinary pathogens. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00913-7>.
 34. Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, Palini S, Buccheri M, Primiterra M et al. The Impact of the Female Genital Microbiota on the Outcome of Assisted Reproduction Treatments. *Microorganisms*. 2023;11(6):1443. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>.
 35. Bi Z, Wang Q, Yang T, Liu Y, Yuan J, Li L, Guo Y. Effect of Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis on vaginal radiotherapy for gynecological cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):10105. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37241-7>.
 36. Kim JY, Moon EC, Kim JY, Kim HJ, Heo K, Shim JJ, Lee JL. Lactobacillus helveticus HY7801 ameliorates bacterial vaginosis by inhibiting biofilm formation and epithelial cell adhesion of Gardnerella vaginalis. *Food Sci Biotechnol*. 2022;32(4):507–515. <https://doi.org/10.1007/s10068-022-01208-7>.
 37. Vasundhara D, Raju VN, Hemalatha R, Nagpal R, Kumar M. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: An exploratory study. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):492–502. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_350_19.
 38. Basavaprabhu HN, Sonu KS, Prabha R. Mechanistic insights into the action of probiotics against bacterial vaginosis and its mediated preterm birth: An overview. *Microb Pathog*. 2020;141:104029. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104029>.
 39. Lee S, Oh KY, Hong H, Jin CH, Shim E, Kim SH, Kim BY. Community State Types of Vaginal Microbiota and Four Types of Abnormal Vaginal Microbiota in Pregnant Korean Women. *Front Public Health*. 2020;8:507024. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.507024>.
 40. Chen Y, Yu L, Qiao N, Xiao Y, Tian F, Zhao J et al. Latilactobacillus curvatus: A Candidate Probiotic with Excellent Fermentation Properties and Health Benefits. *Foods*. 2020;9(10):1366. <https://doi.org/10.3390/foods9101366>.
 41. Skowron K, Katarzyna, Grudlewska-Buda K, Wiktorczyk-Kapischke N, Watecka-Zacharska E, Kraszewska Z et al. Effect of intimate hygiene fluids on the number of Listeria monocytogenes isolated from women. *Med Res J*. 2022;7(1):24–31. <https://doi.org/10.5603/mrj.a2022.0005>.
 42. Lyon LM, Doran KS, Horswill AR. Staphylococcus aureus Fibronectin-Binding Proteins Contribute to Colonization of the Female Reproductive Tract. *Infect Immun*. 2023;91(1):e0046022. <https://doi.org/10.1128/iai.00460-22>.
 43. Bwanga F, Mukashyaka C, Kateete DP, Tumuhameye J, Okeng A, Aboce E et al. Vaginal colonization with virulent and methicillin resistant Staphylococcus aureus among Ugandan women in Labour. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03460-9>.
 44. Hyun JH, Woo IK, Kim KT, Park YS, Kang DK, Lee NK, Paik HD. Heat-Treated Paraprobiotic Latilactobacillus sakei KU15041 and Latilactobacillus curvatus KU15003 Show an Antioxidant and Immunostimulatory Effect. *J Microbiol Biotechnol*. 2024;34(2):358–366. <https://doi.org/10.4014/jmb.2309.09007>.
 45. Tajdorian H, Seo H, Kim S, Rahim MA, Lee S, Song HY. Efficacy of Lactobacillus fermentum Isolated from the Vagina of a Healthy Woman against Carbapenem-Resistant Klebsiella Infections In Vivo. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31(10):1383–1392. <https://doi.org/10.4014/jmb.2103.03014>.
 46. Deidda F, Amoruso A, Nicola S, Graziano T, Pane M, Allesina S et al. The In Vitro Effectiveness of Lactobacillus fermentum Against Different

- Candida Species Compared With Broadly Used Azoles. *J Clin Exp Gastroenterol*. 2016;50(Suppl. 2):S171–S174. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000686>.
47. Jang SJ, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019;9(1):8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>.
 48. Koirala R, Gargari G, Arioli S, Taverniti V, Fiore W, Grossi E et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol*. 2020;96(6):fiae084. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiae084>.
 49. Moon EC, Park MS, Lim T, Kim RH, Ji GE, Kim SY, Hwang KT. Antibacterial effect of cell-free supernatant fraction from *Lactobacillus paracasei* CH88 against *Gardnerella vaginalis*. *Sci Rep*. 2022;12(1):4763. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08808-7>.
 50. Pramanick R, Nathani N, Warke H, Mayadeo N, Aranha C. Vaginal Dysbiotic Microbiome in Women With No Symptoms of Genital Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:760459. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.760459>.
 51. Nikolaitchouk N, Wachter C, Falsen E, Andersch B, Collins MD, Lawson PA. *Lactobacillus coleohominis* sp. nov., isolated from human sources. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51(6):2081–2085. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-6-2081>.
 52. Ayala NAM. Characterization of an S-Layer-Like Protein and Select Antimicrobial Factors of the Novel Species *Lactobacillus Coleohominis*. *Theses & Dissertations*. 2011;63. Режим доступа: https://athenaeum.uiw.edu/uiw_etds/63.
 53. Navarro S, Abia H, Colmer-Hamood JA, Ventolini G, Hamood AN. Under conditions closely mimicking vaginal fluid, *Lactobacillus jensenii* strain 62B produces a bacteriocin-like inhibitory substance that targets and eliminates *Gardnerella* species. *Microbiology (Reading)*. 2023;169(11):001409. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001409>.
 54. Nori SRC, McGuire TK, Lawton EM, McAuliffe FM, Sinderen DV, Walsh CJ et al. Profiling of vaginal *Lactobacillus jensenii* isolated from preterm and full-term pregnancies reveals strain-specific factors relating to host interaction. *Microb Genom*. 2023;9(11):001137. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001137>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.Р. Бахтияров, Т.Д. Капырина, И.В. Игнатко

Написание текста – Е.В. Синякова, А.С. Зуева

Обзор литературы – Т.Д. Капырина, Е.В. Синякова

Анализ материала – Т.Д. Капырина, А.С. Зуева, Е.В. Синякова

Редактирование – К.Р. Бахтияров, И.В. Игнатко

Утверждение окончательного варианта статьи – К.Р. Бахтияров, И.В. Игнатко

Contribution of authors:

Concept of the article – Kamil R. Bakhtiyarov, Tatyana D. Kapyrina, Irina V. Ignatko

Text development – Elizaveta V. Siniakova, Alina S. Zueva

Literature review – Tatyana D. Kapyrina, Elizaveta V. Siniakova

Material analysis – Tatyana D. Kapyrina, Alina S. Zueva, Elizaveta V. Siniakova

Editing – Kamil R. Bakhtiyarov, Irina V. Ignatko

Approval of the final version of the article – Kamil R. Bakhtiyarov, Irina V. Ignatko

Информация об авторах:

Бахтияров Камил Рафаэлевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; doctorbah@mail.ru

Игнатко Ирина Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Синякова Елизавета Владиславовна, студент предпринимательского трека индивидуальной образовательной программы в рамках специализации «врач-исследователь» Института клинической медицины имени И.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; sinyakova.liza@yandex.ru

Зуева Алина Сергеевна, студент исследовательского трека индивидуальной образовательной траектории, реализуемой на базе Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; alina-zueva02@mail.ru

Капырина Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; tatya-kapyri@yandex.ru

Information about the authors:

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; doctorbah@mail.ru

Irina V. Ignatko, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Elizaveta V. Siniakova, Student of the Entrepreneurial Track of an Individual Educational Program within the Framework of the Specialization "Research Physician", Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; sinyakova.liza@yandex.ru

Alina S. Zueva, Student of the Research Track of an Individual Educational Trajectory, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; alina-zueva02@mail.ru

Tatyana D. Kapyrina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; tatya-kapyri@yandex.ru