

Пробиотики для поддержания экосистемы влагалища

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

Нарушенная экосистема влагалища характеризуется снижением или отсутствием лактобациллярной флоры и поврежденным эпителием влагалища. Не всегда очевидно, что является первичной причиной нарушенной экосистемы влагалища – изменения эпителия или патогенные микроорганизмы. Эстриол играет ключевую роль в развитии и поддержании здорового эпителия влагалища, стимулируя рост и дифференцировку клеток, увеличивает толщину эпителия, а также способствует выработке гликогена, необходимого для поддержания кислой среды. Дефицит эстриола приводит к вульвовагинальной атрофии и развитию атрофического вагинита. В свою очередь, *Lactobacillus acidophilus* поддерживают здоровый микробиом, защищая от инфекций и создавая кислую среду, неблагоприятную для патогенов. В последние годы возрос интерес к применению пробиотиков для восстановления здоровья микробиоты влагалища. Был проведен обзор научных публикаций об использовании ультранизкой дозы эстриола 0,03 мг и *Lactobacillus acidophilus* для нормализации микробиоты влагалища и терапии вагинальных инфекций. Анализ опубликованных клинических исследований и метаанализов по применению пробиотиков при вагинальных инфекциях позволил показать механизмы действия пробиотиков, их биологическую роль и клинические эффекты. Интеграция пробиотиков в систему лечения и профилактики бактериального вагиноза становится все более актуальной. Их высокая эффективность и безопасность подтверждены многочисленными исследованиями и метаанализами. Добавление пробиотиков к стандартной антимикробной терапии улучшает показатели излечения, восстанавливает нормальную микрофлору влагалища и снижает риск рецидивов. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по применению пробиотиков, которые будут способствовать созданию более эффективных и персонализированных стратегий лечения, обеспечивающих долговременные результаты. Публикации новых данных сделают возможным внедрение передового опыта в клиническую практику, обеспечивая более здоровое будущее для пациенток во всем мире.

Ключевые слова: пробиотики, вагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, эстриол, *Lactobacillus acidophilus*, Гинофлор® Э

Для цитирования: Аполихина ИА, Тарнаева ЛА. Пробиотики для поддержания экосистемы влагалища. *Медицинский совет*. 2024;18(17):86–90. <https://doi.org/10.21518/ms2024-489>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of probiotics in maintaining vaginal ecosystem

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

A disturbed vaginal ecosystem is characterized by reduced or non-existing lactobacillary flora and damaged vaginal epithelium. It may not always be apparent whether alterations of the vaginal epithelium or pathogenic microorganisms are the primary cause of a disturbed vaginal ecosystem. Estriol plays a key role in developing and maintaining a healthy vaginal epithelium, stimulating cell growth and differentiation, increases epithelial thickness, and also promotes glycogen synthesis, which is required to maintain an acidic environment. Estriol deficiency results in the vulvovaginal atrophy and the development of atrophic vaginitis. In turn, *Lactobacillus acidophilus* maintains a healthy microbiome, protecting against infections and creating an acidic environment unfavourable for the growth of pathogens. In recent years, an increasing interest has been developed in probiotics with the belief that probiotics could be able to restore the vaginal microbiota health. A review of scientific articles on the use of an ultra-low-dose vaginal estriol 0.03 mg in combination with *Lactobacillus acidophilus* to normalize the vaginal microbiota and treat vaginal infections has been conducted. An analysis of published clinical studies and meta-analyses on the use of probiotics in vaginal infections showed the mechanisms of action of probiotics, their biological role and clinical effects. The integration of probiotics into the treatment and prevention of bacterial vaginosis is growing more urgent. The results of numerous studies and meta-analyses confirmed their high efficacy and safety. The supplementation of standard antibiotic therapy with probiotics improves cure rates, restores normal vaginal microflora and reduces the risk of relapse. Therefore, further studies on the use of probiotics to develop more effective and personalized treatment strategies providing long-term results are needed. The publication of new evidence will make it possible to introduce best practices into clinical practice and ensure a healthier future for patients worldwide.

Keywords: probiotics, vaginal infections, bacterial vaginosis, estriol, *Lactobacillus acidophilus*, Gynoflor® E

For citation: Apolikhina IA, Tarnaeva LA. The role of probiotics in maintaining vaginal ecosystem. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(17):86–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-489>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью организма хозяина [1]. Это определение, предложенное профессором Роем Фуллером и признанное во всем мире, подчеркивает необходимость жизнедеятельности пробиотиков и их положительного воздействия на организм. Пробиотиками являются только те штаммы, которые имеют научно обоснованный эффект на здоровье.

История использования живых микроорганизмов для улучшения здоровья восходит к древним культурам, использовавшим забродившие продукты. Еще в древности люди использовали ферментированные продукты для улучшения здоровья. В 1890 г. были открыты *Lactobacillus acidophilus*, а в 1899 г. – *Bifidobacterium*. И.И. Мечников в 1907 г. предположил, что молочнокислые бактерии могут противодействовать аутоинтоксикации и замедлять старение. В 1917 г. Альфред Ниссле выделил из фекалий солдата штамм *Escherichia coli*, который использовался для лечения желудочно-кишечных инфекций. В 1920-х были исследованы *Lactobacillus acidophilus* и сделан вывод, что бактерии из кишечника могут быть полезными для здоровья.

Чтобы сохранить здоровую экосистему влагалища или восстановить ее баланс, необходимо поддерживать оптимальный уровень эстрогенов, зрелость эпителия влагалища, а также естественную лактобациллярную микрофлору.

Факторы риска нарушения экосистемы влагалища могут быть эндогенными (гипоэстрогения, прием оральных контрацептивов, менструация, беременность и лактация, сахарный диабет, системные заболевания) или экзогенными. Экзогенные факторы связаны с образом жизни (курение, стресс, незащищенный секс, внутриматочные системы или влагалищные кольца), а также включать инфекционные или ятрогенные причины (антибактериальная терапия, облучение и т. д.). Снижение уровня лактобацилл и рост патогенных микроорганизмов остаются ключевым аспектом в развитии дисбиозов.

Важнейшим элементом нормоценоза является функциональное состояние эпителия. Колебания уровня половых гормонов, особенно эстрогенов, вызывают пролиферацию и созревание эпителия влагалища [2, 3]. При распаде пролиферируемых поверхностных эпителиоцитов высвобождается гликоген, который метаболизируется до глюкозы либо ферментами, выделяемыми клетками влагалища или шейки матки, либо лактобациллами.

Полезные лактобациллы производят антибактериальные соединения [4], обладают способностью колонизировать эпителий влагалища [3] и влияют на регуляцию местного иммунитета [5–7].

Колебания уровня эстрогенов, сопровождающиеся изменениями в пролиферации и созревании эпителия, могут изменять адгезию бактерий и другие свойства и, следовательно, влиять на состав микрофлоры влагалища [2]. Было показано, что адгезия лактобацилл к эпителиальным клеткам влагалища *in vitro* усиливается при нормальном уровне эстрогенов, а прием эстрогенов способен восстановить нормоценоз влагалища [8].

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS KS400

Пробиотики отличаются по роду, виду и штамму. Важно учитывать штамм и дозу, поскольку даже один и тот же вид микроорганизма может иметь разные эффекты в зависимости от этих факторов.

Пробиотические лактобациллы обладают множеством способов для колонизации микробиома и эффективно устраняют патогенов. Они подавляют рост патогенов, производя молочную кислоту, перекись водорода и другие антимикробные соединения, включая бактериоцины. Полезные штаммы лактобацилл конкурируют с другими микроорганизмами, такими как *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus hominis* и др., за адгезию к влагалищному эпителию и питательным веществам, тем самым предотвращая колонизацию влагалища патогенами путем конкурентного исключения [9, 10].

Не каждый штамм *Lactobacillus* оказывает благоприятное воздействие на микробиом влагалища, что подчеркивает важность тщательного отбора, изучения и оценки различных свойств конкретного штамма, чтобы рассматривать его для профилактического или терапевтического использования в качестве пробиотика у людей. Штамм *L. acidophilus* KS400 был первоначально выделен от человека и имеет доказательную базу в отношении его свойств *in vitro*. Эксперименты *in vitro* с *L. acidophilus* KS400 показали, что этот штамм способен вырабатывать значительное количество молочной кислоты и, соответственно, нормализовывать pH влагалища [11, 12].

C. Gaspar et al. [13] провели исследование с целью выявить и охарактеризовать бактериоцин, продуцируемый *L. acidophilus* KS400, и его антимикробную активность. Авторами было доказано, что *L. acidophilus* KS400 продуцирует бактериоцин с антимикробной активностью в отношении патогенов влагалищного микробиома, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Пробиотики влияют на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя

продукты метаболического обмена, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы позволяют противостоять потенциальным патогенам, улучшать микрофлору слизистой, укреплять эпителиальный барьер, уменьшать воспаление. Предположительно, эти феномены оказывают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести возникновения дисбиозов, которые являются одной из самых частых причин применения пробиотиков.

Функции пробиотиков пересекаются с микробами, колонизирующими человеческий организм. Взаимодействие между пробиотиками и клетками хозяина и/или присутствующими микробами представляет собой главное средство влияния на здоровье женщины.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ГИНЕКОЛОГИИ

В последнее десятилетие было проведено множество клинических исследований для оценки воздействия пробиотиков на профилактику и лечение широкого спектра заболеваний. Поиск в Medline через PubMed по запросу «пробиотики» выявил более 15 тыс. статей, опубликованных в период с 2007 по 2024 г. Хотя эти исследования гетерогенны в отношении штаммов тестируемых пробиотиков и включенных популяций, собранные доказательства подтверждают ту точку зрения, что положительные эффекты поддаются измерению при множестве различных конечных результатов.

В акушерстве и гинекологии пробиотики, вводимые как перорально, так и вагинально, в основном использовались для профилактики и лечения вагинальных инфекций и преждевременных родов [14, 15]. Обоснование применения пероральных пробиотиков при лечении гинекологических заболеваний связано со способностью этих микроорганизмов выживать в ЖКТ и проникать во влагалище после их выведения из прямой кишки (ввиду анатомических особенностей), тогда как вагинальное введение обеспечивает прямое и целенаправленное колонизирующее действие пробиотиков для восстановления микробиоты влагалища.

Постепенно расширяются возможности использования пробиотиков в гинекологии. Рассмотрим более подробно основные области применения пробиотиков в практике гинеколога с учетом доказательности данных.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Вагинальные инфекции – одна из основных причин обращения женщин репродуктивного возраста к гинекологу.

Бактериальный вагиноз (БВ) – широко распространенный невоспалительный клинический синдром, связанный с повышенным риском воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекций, передаваемых половым путем, передачи ВИЧ и преждевременных родов. Бактериальный вагиноз является полимикробным заболеванием, возникающим в результате снижения *Lactobacillus spp.* – представителей нормальной микробиоты, и чрезмерным

ростом облигатно-факультативных условно-патогенных микроорганизмов *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *G. vaginalis* и других патогенных бактерий [16]. Основная роль нормальной микрофлоры, представленной лактобациллами, состоит в продукции молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, которые поддерживают pH влагалища в пределах 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Соответственно, предполагаемый положительный эффект пробиотиков, содержащих виды *Lactobacillus*, – восстановление и поддержание физиологической микробиоты влагалища.

Положительный эффект приема пробиотиков для лечения БВ оценивался в различных метаанализах [17–19]. Кокрановский обзор 2009 г. [18] показал многообещающие результаты, полученные при использовании пероральных и вагинальных пробиотиков в сочетании с метронидазолом или в качестве монотерапии. В 2022 г. метаанализ [20] подтвердил потенциальный положительный эффект пробиотиков для лечения БВ. R. Chen et al. [20] включили в свой анализ 20 РКИ (n = 2093), где сравнивали эффективность антибиотикотерапии + пробиотики с монотерапией антибиотиками и/или + плацебо, а также эффективность пробиотиков с плацебо при лечении БВ. Объединенный анализ показал, что добавление пробиотиков способно значительно улучшить показатель излечения у взрослых пациентов с БВ. Наконец, в другом метаанализе [17] авторы сравнили использование метронидазола в комбинации с пробиотиками и без них. Было отобрано 5 РКИ (n = 1186). Общий коэффициент риска 0,98 (95% ДИ 0,91–1,06; P = 0,57) наблюдался для показателя излечения, достигнутого при комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией метронидазолом. Результаты исследования не демонстрируют статистически значимых различий между двумя методами лечения.

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [21], включавшее 90 женщин с трихомонадозом и бактериальным вагинозом. Авторами установлено, что добавление пробиотиков к антимикробной терапии снижает воспалительную реакцию и значительно влияет на физико-химические параметры влагалища (снижение pH, повышение окислительно-восстановительного потенциала) уже на четвертый день терапии. Изменения в реализации антимикробного действия метронидазола при добавлении пробиотика являются причиной повышения эффективности терапии.

В клинических рекомендациях РОАГ по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, вторым этапом лечения БВ показано вагинальное применение пробиотиков [16]. Доказаны целесообразность и эффективность применения живых лактобацилл для терапии БВ с целью восстановления микробиоценоза влагалища. Используют различные штаммы лактобацилл в виде вагинальных капсул, суппозиториев, растворов, таблеток, содержащих не менее 106 живых микроорганизмов.

Согласно новейшим рекомендациям международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), биологически обосновано предполагать, что

пробиотики, пребиотики и синбиотики способны улучшить лечение и профилактику бактериального вагиноза, особенно в случаях, не поддающихся стандартной антибиотикотерапии. Тем не менее еще не достигнуто консенсуса относительно оптимального вида, дозировки, состава, метода введения и продолжительности подобного лечения [22].

В нескольких зарубежных исследованиях провели клиническую оценку микробиологической эффективности вагинального применения комбинации лактобацилл с ультранизкой дозой эстриола для восстановления нормальной микрофлоры. Перспективным представляется применение комбинированного пробиотика Гинофлор Э, содержащего лиофилизированную культуру *L. acidophilus* и эстриол 0,03 мг, особенно в случаях возникновения БВ на фоне нарушения гормонального статуса. В исследовании G. Donders et al. [23] оценивали эффективность *L. acidophilus* с 0,03 мг эстриола по сравнению с метронидазолом для лечения бактериальных вагинальных инфекций. Сорок шесть женщин были разделены на группу приема Гинофлор Э (группа 1) и метронидазола (группа 2). Клиническое излечение было одинаковым в обеих группах, так же как и частота рецидивов. Авторы делают вывод, что эффективность препарата Гинофлор Э эквивалентна метронидазолу в краткосрочной перспективе.

В 2021 г. было проведено РКИ (n = 340), в котором оценивалось влияние добавления *L. acidophilus* KS400 с 0,03 мг эстриола (Гинофлор Э) перед ВРТ. Клинические и биохимические показатели беременности были сопоставимы между группами (39,9 и 34,2% в исследуемой группе против 41,8 и 31,7% – в контрольной). Частота выкидышей значительно снизилась в группе приема Гинофлор Э (9,5% против 19,1%), частота живорождения была выше в исследуемой группе (42,31% против

26,09%) [24]. В метаанализе С. Unlu et al. [12] изучено 16 РКИ (n = 1715), посвященных применению комбинации *L. acidophilus* KS400 и эстриола 0,03 мг при нарушении микробиоценоза влагалища. Авторы делают вывод, что данная комбинация является эффективной для создания и поддержания здоровой экосистемы влагалища, а также обладает высоким уровнем безопасности, в т. ч. во время беременности.

ВЫВОДЫ

Пробиотики играют фундаментальную роль в поддержании здоровья женской репродуктивной системы. Богатая история их использования доказывает, что живые микроорганизмы могут служить важными составляющими в борьбе с различными заболеваниями. На примере лактобацилл мы видим, что баланс микрофлоры влагалища тесно связан с уровнем эстрогенов и состоянием эпителия.

Понимание важности пробиотиков и сохранение оптимального уровня эстрогенов становятся критически значимыми для микробиома влагалища. Объединение усилий научного сообщества и медицинской практики в этой области обещает значительные результаты в профилактике и лечении вагинальных инфекций, а также в обеспечении общего здоровья женщин.

Таким образом, лечение комбинацией *Lactobacillus acidophilus* и эстриола 0,03 мг (Гинофлор Э) для поддержания восстановления экосистемы влагалища на уровне эпителия и микробиоты является перспективным методом лечения и профилактики вагинальных инфекций.

Поступила / Received 12.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2024
Принята в печать / Accepted 18.10.2024

Список литературы / References

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis*. 1990;12(5):856–872. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.856>.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
- Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev*. 1998;3(2):101–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577246>.
- 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>.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533–549. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x>.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1899–1911. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043802>.
- 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>.
- Reid G, Younes JA, van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(1):27–38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2473>.
- Barbes C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDs*. 1999;13(12):747–751. <https://doi.org/10.1089/apc.1999.13.747>.
- Schöni M, Graf F, Meier B. Behandlung von Vaginalstörungen mit Döderlein-Keimen. *SAZ*. 1988;126:139–142.
- Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol 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>.
- 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>.
- Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Women's Health*. 2019;19(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
- Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H, Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):241–247. <https://doi.org/10.1111/jog.13497>.
- Прилепская ВН, Кира ЕФ, Аполихина ИА, Байрамова ГР, Гомберг МА, Минкина ГН и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Rek/>.
- Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1331–1339. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4366-0>.
- Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2>.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials.

- Arch Gynecol Obstet. 2014;289(6):1225–1234. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3117-0>.
20. Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health*. 2022;19(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01449-z>.
 21. Sgibnev A, Kremleva E. Probiotics in addition to metronidazole for treatment Trichomonas vaginalis in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(2):345–351. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03731-8>.
 22. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds.). *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis*. Lisbon: Admedic; 2023. Available at: https://www.issvd.org/application/files/4916/7897/2719/ISSVD_recommendations_for_the_diagnosis_and_treatment_of_vaginitis.pdf.
 23. Donders GG, Van Bulck B, Van de Walle P, Kaiser RR, Pohlig G, Gonser S et al. Effect of lyophilized lactobacilli and 0.03 mg estriol (Gynoflor®) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):264–272. <https://doi.org/10.1159/000314016>.
 24. Thanaboonyawat I, Pothisan S, Petyim S, Laokirkkiat P. Pregnancy outcomes after vaginal probiotic supplementation before frozen embryo transfer: a randomized controlled study. *Sci Rep*. 2023;13(1):11892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39078-6>.

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, заведующая 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, аспирант, врач – акушер-гинеколог, 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 at the 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, Postgraduate Student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; li.tarnaeva@ya.ru