

МИКРОБИОМ И ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается возрастающий интерес исследователей и клиницистов к естественной микробиоте, колонизирующей слизистые оболочки и кожные покровы человеческого тела. В 2007 году по инициативе США стартовал глобальный международный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), в рамках которого активно изучаются микробные сообщества человеческого организма и их изменения при болезнях [115]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о чрезвычайно важной роли микробиома в жизнедеятельности человека и необходимости поддержания физиологической микробиоты на протяжении всей жизни.

Термин «микробиом» был предложен в 2001 г. для обозначения суммы всех микробных сообществ, обитающих в организме человека [78]. Использование молекулярно-генетического анализа уже позволило выявить более 10 тысяч видов различных микробов. Полагают, что геномный пул человеческой микробиоты (метагеном), по крайней мере, в 150 раз больше эукариотического ядерного генома человека и вносит весомый вклад в реализацию различных функций его организма [23, 24, 28, 29, 97].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Состав и свойства вагинального микробиома

Сегодня микробиом человека рассматривается как дополнительный орган его тела, необходимый для поддержания гомеостаза [29, 115]. Микробные сообщества распределены по органам, которые имеют прямые или косвенные контакты с внешней средой. Пять ключевых локусов (биотопов) человеческого тела, а именно: полость рта, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный и урогенитальный тракт, а также кожные покровы обильно населены различными видами микробов. Благодаря выработке специфических адаптационных механизмов микробиом человека активно участвует в метаболических, регуляторных и генетических процессах его жизнедеятельности, а также создает мощную защиту макроорганизма от колонизации экзогенными чужеродными микроорганизмами.

Особое внимание исследователей привлекают приэпителиальные биопленки, ассоциированные со слизистыми оболочками. Они представляют собой специфическую целост-

ную структуру, в которой сконцентрированы многочисленные микробные популяции нормальной микрофлоры, ее метаболиты, а также продукты, синтезируемые эпителиоцитами, иммунные клетки, иммуноглобулины, цитокины, ферменты и др. Несмотря на незначительную толщину (от 10 до 50 мкм), физиологическая биопленка представляет собой мощнейший биологический заслон, специфический «микробный фильтр», предупреждающий колонизацию эпителия патогенными микроорганизмами и транслокацию их клеток и токсинов во внутреннюю среду организма. Биопленка является также важной метаболической и детоксицирующей системой, снабжающей организм ценными нутриентами и биологически активными соединениями, обезвреживающей токсины, аллергены, мутагены, канцерогены, ксенобиотики и другие опасные для него вещества [24, 28, 29].

Учитывая наиболее высокую плотность микробных популяций в толстой кишке (около 60% всей микробиоты), большая часть исследований нацелена на изучение кишечного микробиома, его связь с заболеваниями и методы восстановления нарушенного симбиоза. Однако для здоровья женщины не менее важным является вагинальный микробиом, который содержит около 10% женской микробиоты и играет исключительную роль в поддержании физиологической нормы мочеполового тракта, предупреждая развитие в нем патологических изменений. Необходимо также учитывать тесную взаимосвязь локальных биоценозов организма, объединенных в единую микробную экологическую систему, которая участвует в самых различных функциях и реакциях других органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз. Поэтому любые нарушения состава и функций в любом из биоценозов неизбежно вовлекают в патологический процесс всю микробную систему.

Тесная взаимосвязь вагинального и кишечного микробиомов определяется анатомической особенностью расположения влагалища и кишечника, наличием у этих органов общих лимфатических и кровеносных путей, что обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом. Нередко одни и те же штаммы микроорганизмов, которые рассматриваются как облигатные для одного микробиома, но не типичные для другого, выделяются с одинаковой частотой [14, 24].



Д.С. ЯНКОВСКИЙ

д. биол. н., профессор,
генеральный директор Научно-производственной компании
«О.Д. Пролисок», г. Киев



В.П. ШИРОБОВ

д. мед. н., профессор,
академик НАН Украины,
академик НАМН Украины,
заведующий кафедрой
микробиологии, иммунологии
и вирусологии Национального
медицинского университета им.
А.А. Богомольца



Ю.Г. АНТИПКИН

д. мед. н., профессор,
академик НАМН Украины,
директор Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН
Украины, президент Ассоциации
педиатров Украины

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр.
НАМН Украины, заместитель
директора по научной работе,
заведующая отделением
эндокринной гинекологии
Института педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины

Г.С. ДЫМЕНТ

к. техн. н., директор научного
центра НПК «О.Д. Пролисок»,
г. Киев

Повышенное внимание к вагинальному микробиому также объясняется его важной ролью в формировании микробиологического здоровья новорожденных, а следовательно, и человеческой популяции в целом. Известно, что вагинальные микроорганизмы при естественном протекании родов обильно контаминировать организм младенца и активно включаются в процесс формирования его микробной системы, начальные стадии которого, как было установлено недавно, протекают задолго до рождения за счет формирования особого плацентарного микробиома [21, 25, 30]. При этом контаминация вагинальными микроорганизмами не ограничивается желудочно-кишечным трактом младенца. Микрофлора здоровой матери способствует становлению нормальных микробиоценозов ротовой полости, верхних дыхательных путей, кожных покровов, мочеполового тракта, рационально дополняя несовершенные защитные механизмы новорожденного, и предупреждает колонизацию агрессивной микрофлорой не только естественных биотопов, но и стерильных органов и систем [14, 23–26, 29].

Вагинальный микробиом, содержащий не менее 50 видов микроорганизмов, находится в тесной симбиотической связи со структурными компонентами влагалища и другими биотопами микробной экологической системы, а также с функциональной активностью всей мочеполовой системы, особенно ее иммунной и эндокринной деятельностью. Его особенности определяются анатомическим строением влагалища, гистологической структурой слизистой оболочки, эндокринной функцией яичников, спецификой локального кровообращения, лимфотока и иннервации, биологическими и химическими характеристиками влагалищного секрета и другими эндогенными и экзогенными факторами [1, 10, 11].

Влагалище покрыто многослойным плоским неороговевающим эпителием, который подвержен циклическим изменениям в ответ на действие половых гормонов. Эстрогенные гормоны способствуют насыщению эпителия гликогеном, который используют в качестве основного питательного субстрата микроорганизмы, способные к его метаболизму [1, 10, 25, 26]. Это одна из причин доминирующего положения в составе вагинального микробиома здоровой женщины репродуктивного возраста специализированных штаммов лактобацилл, для которых гликоген является оптимальным субстратом для обеспечения жизнедеятельности. Упомянутые микроорганизмы эволюционно выработали механизмы адаптации к активной жизнедеятельности в условиях вагинального биотопа женщины.

При ферментации гликогена вагинальными лактобациллами образуется значительное количество молочной кислоты. Кислая среда с pH 3,8–4,5 препятствует колонизации биотопа условно-патогенными микроорганизмами, чувствительными к кислоте. Установлено, что повышение pH секрета выше 4,5 сопровождается снижением концентрации физиологических бактерий и заметным увеличением уровня условно-патогенной флоры, что вызывает риск развития патологических изменений в вагинальном микробиоме [1, 12, 14, 120, 123].

Дополнительными факторами селективных преимуществ вагинальных лактобацилл по сравнению с другими микроорганизмами является высокая скорость размножения во влагалищной слизи, адгезия к поверхности эпителиоцитов с формированием биопленки, синтез перекиси водорода, лизоцима, бактериоцинов, стимуляция местного иммунитета [12, 14, 24, 37, 88, 95, 119]. Благодаря этим свойствам лактобациллы в процессе эволюции оказались наиболее приспособлены к колонизации влагалища и конкурентному вытеснению из него других микроорганизмов. Об этом свидетельствует высокая концентрация лактобацилл в вагинальном секрете (до 10^9 КОЕ/см³) [1, 10, 26, 80, 120].

Синтезируемая лактобациллами молочная кислота в синергизме с половыми гормонами, преимущественно с участием эстрогенов, прогестерона и гонадотропных гормонов гипофиза, регулирует процесс созревания вагинального эпителия. Гормоны влияют опосредованно через фермент лактатдегидрогеназу, которая, активизируясь за их счет, воздействует на молочную кислоту, образуемую при бактериальном метаболизме гликогена, и превращает ее в пировиноградную кислоту – субстрат для неоглюкогенеза, обеспечивающего протекание цикла образования гликогена в клетках созревающего эпителия. Повышение активности фермента приводит к усилению пролиферации вагинального эпителия и накопления в нем значительного количества гликогена, что обеспечивает как физиологические параметры слизистой оболочки, так и оптимальные условия существования нормального микробиоценоза.

С момента первого описания А. Додерляйном (Albert Döderlein, 1892) молочнокислых бактерий как преобладающего микроба нормального вагинального биоценоза, их значимость в поддержании колонизационной резистентности женского урогенитального тракта и сегодня остается неоспоримой [1, 20, 46, 60, 76]. Известно также, что первыми признаками повреждения вагинального микробиома является снижение концентрации молочнокислой флоры или потеря ею важных биологических свойств.

С использованием метагеномного анализа установлено, что в вагинальном микробиоме встречается до 20 видов лактобацилл [34, 46, 75, 111]. Наиболее часто выделяются представители 4 видов: *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* [34, 88, 95, 109, 117]. Несколько реже обнаруживаются представители видов *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. vaginalis*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus* [33, 35, 36, 55, 65, 76, 82]. Каждая женщина имеет свой индивидуальный лактобациллярный набор, в котором зачастую преобладают штаммы одного вида. Однако одновременное присутствие во влагалище здоровой женщины нескольких видов лактобацилл с полезными свойствами способствует расширению спектра защитных биологических свойств биоценоза. Установлено также, что у здоровых женщин лактобациллы являются доминирующей микрофлорой не только влагалища, но и уретры, что предохраняет нижние отделы мочеполового тракта от колонизации уропатогенами и их восходящей транслокации [11, 14, 19].

Большое значение придается способности вагинальных лактобацилл синтезировать перекись водорода. В резуль-

тате взаимодействия данного метаболита с секретируемой нейтрофилами миелопероксидазой и хлоридами образуется гипохлорная кислота, обладающая высокой противомикробной активностью. Комплекс молочной и гипохлорной кислоты считается основным фактором обеспечения вагинальными лактобациллами колонизационной резистентности женского репродуктивного тракта [11, 46, 55, 80, 82, 119].

Наиболее активно перекись водорода продуцируют лактобациллы видов *Lactobacillus crispatus* и *L. jensenii*. Преобладание этих организмов в составе вагинального микробиома является эффективным фактором предупреждения патологических процессов в биотопе [55, 119]. Вместе с тем среди лактобацилл вида *L. iners* редко встречаются штаммы, способные к синтезу перекиси водорода. Характерно, что данные организмы часто увеличивают свое присутствие при нарушении микробиома, вступая в симбиоз с дисбиотической микрофлорой.

Иммуностимулирующая активность вагинального микробиома в значительной степени реализуется посредством мурамилдипептида клеточной стенки грамположительных бактерий, прежде всего лактобацилл. Этот микробный компонент активизирует макрофаги, повышает уровень секреторных иммуноглобулинов, стимулирует противоопухолевый иммунитет, индуцирует синтез ряда цитокинов [2, 14, 24].

Образуя биопленку на поверхности эпителия, лактобациллы препятствуют закреплению клеток потенциально патогенных микробов в биотопе, блокируя их адгезию к рецепторам слизистой оболочки. Рост нежелательных микробов также ограничивает способность лактобацилл к синтезу бактериоцинов, активных в отношении широкого спектра потенциальных патогенов [28, 90].

Несмотря на многие общие характеристики, каждая женщина обладает своим уникальным микробиомом. Его состав и функциональная активность поддерживаются генетическими, экологическими факторами и определяются законами микробной экологии. На состав микробиома влияют режим питания, окружающая среда, гигиена, использование медикаментозных средств, возраст, физиологическое состояние организма и многие другие факторы.

Появление молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов позволило установить интересную зависимость состава вагинального микробиома от этнического происхождения женщины.

Так, в результате изучения вагинального микробиома 396 женщин различных этнических групп с использованием метода пиросеквенирования¹ было выделено 5 основных типов вагинальных сообществ. В четырех из этих сообществ преобладали представители одного из следующих видов лактобацилл: *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*. При этом особый интерес исследователей вызвал пятый тип вагинального микробиома, который характеризовался низким уровнем лактобацилл при доминировании представителей условно-патогенных родов *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Streptococcus*. Соответственно у этих женщин, относящихся к латиноамериканской и негроидной этническим группам, вагинальный секрет характеризовался более высоким значением pH. Поскольку выраженных симптомов патологии у них не обнаружили, полученные результаты дали исследователям повод усомниться в обязательном доминировании лактобацилл в вагинальном микробиоме для предупреждения развития в нем патологических изменений [101]. Очевидно, что подобные выводы преждевременны и требуют подкрепления более глубокими дополнительными исследованиями.

Ранее X. Zhou и соавторы наряду с лактобациллами выявили в составе вагинального микробиома практически здоровых женщин высокие уровни популяций бактерий из родов *Megasphaera*, *Atopobium* и *Streptococcus* [122]. В связи с тем, что эти микроорганизмы также обладают способностью ферментировать гликоген, исследователи предположили, что в симбиозе с лактобациллами они могут обеспечить кислую среду вагинального секрета и поддержание колонизационной резистентности биотопа. Однако условно-патогенная природа выявленных видов увеличивает риск развития у этой группы женщин дисбиотических нарушений.

В 12% случаев в составе вагинального микробиома обнаруживают бифидобактерии, которые являются важным симбиотом вагинальных лактобацилл [14, 24]. Представительство бифидофлоры в составе вагинального микробиома значительно уступает лактобациллам, однако во время беременности и особенно в предродовом периоде популяционный уровень бифидобактерий во влагалищном биоценозе резко возрастает, что связано с эволюционно сформировавшейся функцией бифидофлоры как природного фактора защиты организма новорожденного от колонизации его потенциальными патогенами [25]. Уста-



Антибактериальное лечение нарушенного биоценоза, не учитывающее структуру микробиома, сопровождается частыми рецидивами болезни и имеет тенденцию к ее трансформации в хроническую форму

¹ Определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (прим. ред.)

новлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов [26].

Пропионовокислые бактерии, которые также встречаются в составе вагинального микробиома, синтезируют пропионовую и уксусную кислоты, эффективно подавляющие рост потенциальных патогенов, обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными, иммуностимулирующими и витаминсинтезирующими свойствами [14, 24, 25].

Помимо формирования в вагинальном биотопе физико-химических условий, неблагоприятных для размножения условно-патогенной флоры, лактобациллы и их сахаролитические симбионты способны стимулировать иммунитет и синтезировать метаболиты, улучшающие трофику эпителия уrogenитального тракта и активизирующие процессы обновления эпителиальной ткани. Вагинальные индигенные бактерии способствуют оздоровлению женской половой сферы также за счет освобождения ее от мутагенов, канцерогенов, токсинов, оксидантов и вредных ферментов.

Предположительно вагинальная микробиота участвует и в противовирусной защите данного биотопа. За счет механизма молекулярной мимикрии адгезированные на эпителии индигенные бактерии могут приобретать у эпителиальных клеток рецепторы, комплементарные вирусным лигандам, в результате этого сорбировать на своей поверхности вирусные частицы и выводить их из генитального тракта [26, 28]. В частности, предполагается, что метаболически активный вагинальный микробиом может препятствовать заражению ВИЧ-инфекцией [92].

Помимо облигатной микробиоты, в составе вагинального микробиома всегда присутствуют факультативные микроорганизмы. Их популяционный уровень в норме не превышает 3–4%, однако видовой состав достаточно разнообразен [18, 19, 122]. Все эти микроорганизмы являются условно-патогенными, и при снижении активности и популяционного уровня физиологических бактерий, а также других факторов колонизационной резистентности женского организма могут вызывать различные заболевания.

Транзиторная (случайная) микрофлора, основным источником которой является кишечник, преимущественно содержит условно-патогенные виды [18]. Однако эти микроорганизмы способны индуцировать патологический процесс только при глубоком нарушении состава и функций вагинального микробиома и значительном угнетении иммунной системы. При нормальном состоянии микробиома они непродолжительно персистируют в вагинальном биотопе, не увеличивая уровень своих популяций выше 10^4 КОЕ/см³ и не вызывая патологических изменений.

Аналогично микробиомам других органов вагинальное микробное сообщество объединено в весьма сложные биологические структуры – приэпителиальные биопленки, отличающиеся необыкновенной многофункциональностью. Биопленка состоит из бактериальных микроколоний, заключенных вместе с метаболитами и иммунными элементами в биополимерный матрикс. Этот барьер закрывает

путь живым клеткам вредной микрофлоры и ее токсинам к специфическим рецепторам на эпителии. В осуществлении вагинальной биопленкой защитной функции ключевая роль принадлежит синергичной деятельности популяций физиологической микрофлоры и иммунной системы, стимулируемой симбиотическими микроорганизмами. Важным фактором защиты эпителия от колонизации «нежелательными» микроорганизмами является его постоянное обновление, при котором верхний слой вместе с биопленкой удаляется и заменяется свежим слоем, насыщенным «молодыми» поколениями микробных симбионтов [24].

Среди биопленочных микроорганизмов много «некультивируемых» форм и клеток, находящихся в состоянии анабиоза, что в большой степени связано со сложностью роста популяций в условиях «перенаселения» биопленки, особенно в ее глубоких слоях. Это является одним из объяснений достаточно высокой резистентности биопленки к воздействию неблагоприятных факторов, поскольку не развивающиеся клетки практически не атакуются клетками иммунной системы и не разрушаются многими противомикробными факторами. Коммуникации между микроорганизмами внутри биопленки реализуются посредством регуляторной системы, получившей название *quorum sensing*, в которой механизм авторегуляции развития микробных популяций осуществляется при достижении развивающейся культурой определенной плотности популяции [6, 67]. Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества [67].

Матрикс вагинальной биопленки представляет собой слой слизи, которая выполняет важные защитные функции. Она связывает клетки вредных микроорганизмов, предотвращая их проникновение внутрь организма; способствует смыванию не типичных для данного биоценоза бактерий со слизистой оболочки и препятствует их адгезии к клеткам эпителия; увлажняет слизистую оболочку влагалища. Секреторные иммуноглобулины биопленочной слизи непосредственно могут связывать патогенные микроорганизмы, попадающие на слизистую оболочку влагалища.

Многочисленные преимущества коллективной организации вагинального микробиома определяют сложности в управлении им извне. Особенно четко это проявляется при попытках коррекции нарушенного биоценоза антибактериальными препаратами, активными против отдельных представителей условно-патогенной флоры. Такое лечение, не учитывающее структуру микробиома, как правило, сопровождается частыми рецидивами болезни и имеет тенденцию к ее трансформации в хроническую форму.

Таким образом, состав вагинального микробиома является намного более сложным, чем это представлялось ранее. Сегодня благодаря использованию новых генетически-молекулярных методов удается выявлять микроорганизмы, которые ранее невозможно было обнаружить из-за их неспособности развиваться на питательных средах *in vitro*. И, бесспорно, в ближайшее время появится много новой информации, которая позволит лучше понять роль вагинального микробиома в функционировании женского

организма при различных физиологических и патологических состояниях.

Возрастные изменения состава вагинального микробиома

Сразу же после появления на свет во влагалище новорожденной девочки уже обнаруживаются материнские микроорганизмы. В вагинальной экосистеме здоровых новорожденных очень быстро начинают преобладать бактерии, ферментирующие гликоген. Это во многом обусловлено получением от матери внутриутробно и из родовых путей активных индигенных бактерий, а также трансплацентарным приобретением эстрогенов, которые индуцируют синтез гликогена вагинальным эпителием. Пролиферация гликогенсбраживающих бактерий, сопровождающаяся накоплением короткоцепочечных жирных кислот, приводит к снижению pH вагинального секрета, что сдерживает размножение условно-патогенных микроорганизмов [1, 4, 14]. То есть в постнатальном периоде развития ребенка его вагинальный биотоп по своим свойствам значительно приближен к вагинальной микробной системе здоровых взрослых женщин. Данный период продолжается в течение 3–4 недель и является естественно сформированным механизмом своеобразной защиты урогенитального тракта ребенка от колонизации потенциальными патогенами в период наибольшей чувствительности к неблагоприятным факторам.

Несмотря на то, что в дальнейшем микробиота влагалища претерпевает закономерные изменения на разных этапах жизни, заложенные в период новорожденности микробиологические основы репродуктивного здоровья играют существенную роль в его поддержании на протяжении всей дальнейшей жизни женщины.

Через 3–4 недели после рождения материнские эстрогены почти полностью исчезают из организма девочек, концентрация гликогена также понижается, в результате чего pH вагинального секрета повышается до нейтральной и слабощелочной реакции. В связи с этим микробная колонизация вагинального биотопа резко снижается, и со второго месяца жизни до начала пубертатного периода микроорганизмы во влагалище здоровых девочек обнаруживаются лишь в незначительных концентрациях [14].

С момента активизации функции яичников и накоплением в организме девушек собственных эстрогенов наблюдается утолщение слоя вагинального эпителия и увеличение в нем концентрации гликогена. Начиная с этого вре-

мени, бактерии, ферментирующие гликоген, вновь приобретают доминирующее положение в составе вагинального микробиома и сохраняют его в течение всего репродуктивного периода здоровой женщины [14, 120].

Эстрогенозависимый механизм регуляции состава вагинального микробиома приводит к изменению условий существования различных групп микроорганизмов в разные фазы менструального цикла [59, 101]. Особенно высок риск дисбиотических нарушений во время менструации, когда влагалищный секрет ощелачивается, а концентрация гликогена снижается, что отрицательно сказывается на количестве и активности физиологической микрофлоры [14, 19].

Установлено, что в этот период на фоне снижения концентрации лактобациллярной флоры и понижения кислотности вагинального секрета значительно возрастает частота выделения из влагалища бактерий вида *Gardnerella vaginalis*, играющих большую роль в развитии бактериального вагиноза, что объясняют стимулирующим влиянием на эти микроорганизмы ионов железа, которые содержатся в гемоглобине эритроцитов [66, 113].

Наиболее благоприятные условия для поддержания высокого уровня физиологической вагинальной микрофлоры наблюдаются во время беременности. Значительное увеличение в эпителии концентрации гликогена способствует интенсивному развитию лактобацилл и их сахаролитических симбионтов, в частности, бифидобактерий. Причем популяционный уровень бифидобактерий повышается не только в вагинальном биотопе, но и в других микробных системах (желудочно-кишечном тракте, ротовой полости, кожных покровах, особенно в области молочных желез) [14, 24]. Изменения микробиома, происходящие у здоровых женщин во время беременности, являются одним из важнейших естественно сформировавшихся факторов защиты плода от патологической внутриутробной колонизации.

Предполагается, что находящиеся во влагалище бактерии в ходе беременности имеют свойство меняться, возможно, для создания наиболее благоприятной здоровой среды при рождении ребенка [33, 106]. Результаты многих исследований показали, что микробиом детей, которые родились вагинальным путем, отличается от микробиома детей, рожденных с помощью кесарева сечения. Наблюдения показали, что кесарево сечение повышает риск заражения ребенка некоторыми инфекциями [10, 24, 112].

В послеродовой период, особенно в первые 4–5 недель после родов, защитные свойства



Возбудители бактериального вагиноза формируют поликомпонентные микробные сообщества, заключенные в биопленку, которая очень трудно поддается разрушению медикаментозными препаратами

вагинального микробиома минимальны. Это связано с повреждениями родового канала, снижением уровня эстрогенов, уменьшением концентрации гликогена и другими факторами. Обычно в этот промежуток времени на фоне снижения концентрации клеток лактобацилл и их физиологических симбионтов увеличивается уровень бактериоидов, эшерихий, энтерококков, стафилококков и других потенциальных патогенов. Такие нарушения представляют собой высокий риск развития послеродовых инфекционных осложнений. У здоровых женщин послеродовые изменения в микробиоме носят транзиторный характер и обычно восстанавливаются к шестой неделе послеродового периода [10, 12, 14].

Стабильные изменения во влагалищном биотопе наступают в период постменопаузы. Происходящие в это время возрастные гормональные и метаболические перестройки приводят к значительным морфологическим, функциональным и биохимическим изменениям в генитальном тракте. Влагалищная среда становится нейтральной или слабощелочной, снижается концентрация гликогена, создаются неблагоприятные условия для развития гликогенсбраживающих бактерий. На фоне снижения общего уровня микроорганизмов начинает доминировать условно-патогенная флора, количество которой контролируется собственными защитными механизмами организма женщины [14, 62].

Таким образом, существует целый ряд эндогенных факторов, прямо или косвенно влияющих на состав вагинального микробиома. В норме они компенсируются естественными защитными механизмами, и состав вагинальной биоты является относительно постоянным во время всего репродуктивного периода. Однако при пониженной резистентности организма в различные периоды жизни женщины, которые зависят от гормональных или метаболических изменений, не исключено возникновение глубоких микробиологических расстройств генитального тракта, которые могут послужить причиной развития достаточно серьезных вторичных патологических процессов в организме.

Нарушение вагинального микробиома и его роль в развитии гинекологической патологии

Вагинальный микробиом представляет собой весьма динамичную систему, которая претерпевает периодические изменения в силу ряда эндогенных причин. На его состав влияют физиологическое состояние организма женщины, ее возраст, фазы менструального цикла и другие факторы. Однако в норме эти изменения имеют временной характер и не оказывают отрицательного воздействия на здоровье.

Серьезной проблемой гинекологии и акушерства является патологическое нарушение вагинального микробиома, этиология которого может быть весьма разнообразной.

Поскольку состояние вагинального микробиома в значительной степени связано с гормональным статусом женщины, при эндокринных нарушениях создаются условия для развития нетипичной микрофлоры, часто ассоциированной с заболеваниями.

Анатомическая особенность расположения влагалища и ануса обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом. Поэтому нарушение кишечного микробиома обязательно сказывается и на состоянии вагинальной микробиоты. Установлено, что при дисбиозе кишечника в вагинальном биотопе заметно возрастает концентрация бактерий родов *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* и других представителей типичной кишечной микробиоты. Наряду с этим такие микроорганизмы, как *Mobiluncus*, *Gardnerella* и *Mycoplasma hominis*, считавшиеся ранее исключительно вагинальной дисбиотической флорой, достаточно часто выделяются из кишечника, причем не только у женщин, но также у мужчин и детей [14, 19]. Эти данные подтверждают тесную взаимосвязь различных локусов микробной системы человека и дисбиотических процессов, протекающих в различных биотопах.

Большое влияние на состав и функции вагинального микробиома оказывают и многие экзогенные факторы, в частности, прием антибактериальных, гормональных и иммунодепрессивных препаратов, цитостатиков, лучевой терапии, противозачаточных средств и устройств.

Нарушение гигиены или чрезмерное увлечение спринцеваниями, интравагинальное использование антисептиков, экологические факторы риска, курение и другие вредные привычки, нервно-эмоциональные стрессы могут явиться причиной стойких нарушений вагинального микробиома [63, 74, 108].

Несмотря на успехи медицины и фармакологии в области противомикробной терапии, ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости продолжает занимать инфекционная патология. При этом заболевания половых органов характеризуются увеличением роли в их развитии условно-патогенной флоры, ростом резистентности возбудителей болезни к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в лечении пациентов.

Нарушения состояния вагинального микробиома чаще всего ассоциируются с развитием бактериального вагиноза, неспецифического (аэробного) и микотического вагинитов.

Наиболее распространенным патологическим синдромом среди женщин репродуктивного возраста является бактериальный вагиноз, тесно связанный с нарушениями в вагинальном микробиоме и характеризующийся полимикробной этиологией.

Развитие бактериального вагиноза сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов видов, среди которых наиболее значимыми ранее считались *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др. [84, 93].

Используемые в последние годы молекулярно-генетические методы позволили уточнить спектр микроорганизмов, которые рассматриваются в качестве возбудителей бактериального вагиноза. К этой группе отнесены представители видов *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, BVAB1

(*Bacterial Vaginosis Associated Bacteria*), BVAB2, BVAB3, *Megasphaera* type 1, *Megasphaera* type 2, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisi*, *Eggerthella spp.*, *Leptotrichia amnionii*, *Mycoplasma hominis*, *Sneathia sanguinegenes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella buccalis-like*, *Prevotella spp.* [65, 66, 124].

Установлено, что возбудители бактериального вагиноза способны формировать поликомпонентные микробные сообщества, заключенные в биопленку. Эти патологические структуры очень трудно поддаются разрушению как противомикробными механизмами организма женщины, так и медикаментозными препаратами [98].

Полагают, что способность условно-патогенных микроорганизмов к формированию биопленок является одним из ключевых факторов патогенеза бактериального вагиноза, а также высокой частоты рецидивов болезни [114].

При изучении патологических вагинальных биопленок удалось выявить удивительный синергизм микроаэрофильных микроорганизмов вида *Gardnerella vaginalis*, которые обычно составляют 60–95% популяции, и облигатно анаэробных бактерий вида *Atopobium vaginae*, представительство которых в составе таких биопленок может составлять от 1% до 40% [43]. Ведущую роль в формировании биопленок отводят представителям вида *Gardnerella vaginalis*, первичная колонизация которыми влагалища создает условия для развития анаэробных бактерий [83].

Установлено, что при формировании биопленок у возбудителей бактериального вагиноза в 5 раз увеличивается резистентность к перекиси водорода, а устойчивость к молочной кислоте возрастает в 4–8 раз [98].

Большое место в повышении агрессивного потенциала гарднерелл занимает их способность синтезировать ваголизин, обладающий цитотоксическими свойствами относительно эпителиоцитов влагалища и клеток шейки матки. При этом активность продуцентов ваголизина может возрастать в 256 раз [68].

Использование противомикробных химиопрепаратов, в частности, метронидазола, является во многих случаях малоэффективным из-за неспособности этих медикаментозных средств проникать внутрь патологической биопленочной структуры. Оказалось, что разрушение биопленок более эффективно протекает в кислой среде, формируемой лактобациллами [90].

Большая роль в этиопатогенезе бактериального вагиноза отводится облигатным анаэробам. Согласно результатам отдельных исследований, до 44% всех облигатных анаэробов при бактериальном вагинозе могут занимать

грамтрицательные бактерии рода *Prevotella* [38]. Такое высокое представительство этих микроорганизмов сопровождается патологическим увеличением в цервико-вагинальном секрете концентрации бактериального липополисахарида (эндотоксина), который является неотъемлемым компонентом поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий, в том числе и превотелл.

В условиях нормального микробиома небольшие концентрации бактериального липополисахарида выполняют важную физиологическую функцию, стимулируя отдельные механизмы иммунной защиты. Однако при значительном повышении концентрации липополисахарид проявляет характерную для него исключительно сильную способность индуцировать воспаление посредством толл-подобных рецепторов 2-го (TLR2) и 4-го (TLR4) типа [81].

Как известно, на первой стадии заболевания бактериальный вагиноз протекает без признаков воспалительной реакции. Это объясняют иммунопатологическим воздействием избыточных доз липополисахарида на нейтрофилы, что проявляется в снижении их функциональной активности и незавершенности фагоцитоза [12]. Вместе с тем при длительном течении болезни вероятность развития воспалительной реакции повышается в связи с нарушением адаптационных возможностей организма [60].

При бактериальных вагинозах снижается продукция иммуноглобулинов классов А и М, что является одной из причин развития и поддержания патологического процесса [5, 47].

На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является фактором риска возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Уменьшение в составе вагинального микробиома физиологических бактерий и увеличение количества потенциально вредной микрофлоры специалисты связывают с риском внутриутробного инфицирования плода, преждевременного прерывания беременности, осложнения родов [64, 93, 100, 108].

В 2002 г. G.G. Donders и соавторы предложили термин «аэробный вагинит» для идентификации еще одного патологического состояния вагинального микробиома, которое сопровождается увеличением уровня условно-патогенных бактерий видов *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и грамотрицательных энтеробактерий, преимущественно вида *Escherichia coli* [53]. Все эти микроорганизмы имеют кишечное происхождение, и аэробный вагинит тесно ассоциирован с дисбиозом кишечника. В отличие от бактериального вагиноза аэробный вагинит сопровожда-



Большинство лактобациллярных пробиотиков, рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают риск развития или осложнения микозов

ется воспалительными процессами в слизистой оболочке и активным иммунным ответом, высоким уровнем провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8 и др.). Возбудители аэробного вагинита формируют поливидовые биопленки, чем определяется их высокая устойчивость к антибактериальной терапии. Полагают, что аэробный вагинит превосходит бактериальный вагиноз в отношении риска развития таких акушерских осложнений, как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [10, 53, 54].

Весьма распространенной проблемой гинекологии является микотический вагинит. Сегодня микоз занимает второе место после бактериального вагиноза среди всех инфекций, ассоциированных с нарушением микробной экологии вагинального биотопа. Широкое распространение микотической патологии в высокой степени связано с биологическими особенностями возбудителя и его адаптации к развитию в вагинальном биотопе.

Возбудителем заболевания чаще всего являются дрожжеподобные грибы вида *Candida albicans*. Значительно реже этиологическим фактором микотического вагинита служат представители видов *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*. Грибы рода *Candida* широко распространены в природе, они присутствуют в продуктах питания, окружающей среде, на коже, слизистых оболочках ротовой полости, желудочно-кишечного и генитального тракта значительной части здоровых женщин, не вызывая заболевания.

Факторами риска развития вагинального кандидоза являются неблагоприятные изменения состава и функциональной активности вагинального микробиома и ассоциированный с ними иммунодефицит, высокий уровень половых гормонов, бесконтрольное использование антибиотиков, пероральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, других медикаментозных средств, неправильное питание, стрессы, экологическое неблагополучие, неконтролируемый сахарный диабет и др. [24, 63, 84].

Вагинальный кандидоз, как правило, развивается на фоне нарушенного микробиома, поэтому во многих случаях участвует в патологическом процессе в ассоциации с бактериальными и вирусными патогенами. Он часто присоединяется к бактериальному вагинозу, усложняя течение болезни и лечение пациентки [54]. Формирующиеся при этом полимикробные ассоциации возбудителей болезни отличаются чрезвычайно высокой резистентностью к терапии. Проведение курса терапии бактериального вагиноза антибактериальными препаратами зачастую приводит к усилению агрессивных свойств дрожжеподобных грибов и развитию микоза [110].

Вагинальный кандидоз приобретает особое значение в акушерской практике, поскольку может стать фактором риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, рождения детей с малой массой тела, развития хронической гипоксии, внутриутробной инфекции, хориоамнионита, эндометрита в послеродовом периоде, возникновения раневой инфекции родовых путей [39].

Во время беременности частота возникновения вагинального кандидоза значительно возрастает, что обуслов-

лено изменениями гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами.

Как известно, беременность является периодом физиологического иммунодефицита, что создает условия для роста ряда представителей факультативной микробиоты, в частности, грибов. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных [24, 50, 107].

Клетки *C. albicans* способны проникать в глубокие слои вагинального эпителия и длительно в них сохраняться [50]. Проникновение внутрь эпителиальных клеток позволяет грибам противостоять факторам защиты организма женщины [106]. Нередко вагинальный кандидоз приобретает рецидивирующее течение, трудно поддающееся терапии. Одной из причин рецидивов болезни является возрастающая устойчивость возбудителей к современным антимикотическим препаратам [39, 54].

Практически любая форма патологии женской уrogenитальной системы неразрывно ассоциирована с нарушениями в функционировании микробиома.

Весьма распространенным урологическим заболеванием, тесно связанным с нарушением вагинального и кишечного микробиома, является цистит [32, 61]. Вторичные осложнения широко распространенных у женщин циститов приводят к бесплодию или повышению риска преждевременных родов.

Урогенитальные инфекции – значительный фактор риска восходящего инфицирования матки с развитием ряда серьезных осложнений, в частности, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, внутриутробного заражения плода, хориоамнионита, послеродового эндометрита и др. [11, 14, 40, 118]. Как сообщают J.M. Orendi и соавторы, возникающая при усложнении дисбиоза беременной внутриутробная инфекция является одним из механизмов генеза 25–40% преждевременных родов [96].

Результаты исследований австралийских ученых показали, что амниотическая жидкость родивших преждевременно, в отличие от женщин, родивших в срок, содержит большое разнообразие условно-патогенных микроорганизмов (не менее 18 таксонов). Среди микроорганизмов, выявленных культивированием и методом полимеразной цепной реакции, кроме бактерий оказались также условно-патогенные грибы вида *C. albicans*. По мнению исследователей, выявленное ими бактериально-грибковое сообщество является серьезным фактором осложнения беременности, поскольку количество видов условно-патогенной флоры ассоциировалось с тяжестью патологических процессов [52].

В послеродовом периоде нарушения в балансе микробиоты влагалища могут стать причиной серьезных инфекционных осложнений у родильниц, в том числе сепсиса. Кроме того, микроорганизмы родовых путей матери являются одним из главных факторов колонизации организма

новорожденных [12]. Поэтому оздоровление микробиома и поддержание его во время всего периода беременности является одним из важных факторов предупреждения этих рисков.

Несмотря на большую значимость инфекций уrogenитального тракта, подходы к их терапии в последние годы не претерпели значительных изменений. Основными препаратами в их лечении остаются антибиотики и противогрибковые препараты, однако с ростом резистентности к ним микрофлоры эффективность этих средств заметно снижается, а при беременности их использование не всегда возможно. Способность условно-патогенных микроорганизмов формировать полимикробные биопленочные структуры определяет их высокую устойчивость к лекарственной терапии и хроническое рецидивирующее течение болезни.

В то же время появляется все больше сообщений о связи вагинальных дисбиозных нарушений с развитием неопластических процессов в шейке матки [32, 69]. Одно из объяснений этой связи основывается на способности многих условно-патогенных микроорганизмов синтезировать метаболиты и ферменты, потенцирующие канцерогенез [32, 48, 69, 77].

Целесообразность использования пробиотиков в акушерстве и гинекологии

Несмотря на постоянное расширение арсенала противомикробных препаратов, которые продолжают занимать ведущее место в акушерско-гинекологической практике, частота «женских болезней» не проявляет тенденции к снижению. Одной из причин сложившейся ситуации является недостаточное внимание к микробиому, нарушения которого нередко играют ключевую роль в возникновении, поддержании или купировании симптомов патологического процесса. Во многих случаях тактика лечения направлена на уничтожение возбудителя, что невозможно без восстановления нормально функционирующего микробиома.

Проблема антибактериальной терапии гинекологических больных остается одним из самых сложных вопросов клинической медицины. В связи с тем, что этиология практически всех инфекционных заболеваний женской репродуктивной системы характеризуется наличием смешанной флоры, больным назначают антибиотики широкого спектра действия, которые в ряде случаев приходится дополнять противогрибковыми и противовирусными средствами. Массивное противомикробное воздействие на организм является фактором риска серьезных повреждений микробиома, а также может привести к формированию мультирезистентных биопленок условно-патогенных микроорганизмов, которые все чаще вовлекаются в процесс развития инфекционно-воспалительной патологии.

Еще одной особенностью антибактериальной терапии гинекологических больных является ее направленность против анаэробных бактерий, поскольку большое этиологическое значение в развитии большинства заболеваний половых органов приписывается анаэробам. Однако интенсивный прессинг на анаэробную флору значительно усложняет дисбиотические расстройства, причем не только

во влагалище, но и в кишечнике, где анаэробы составляют основное физиологическое звено микробиома.

Осознание важности микробиома в формировании и поддержании женского репродуктивного здоровья в значительной степени определило возрастающий интерес к вопросу сохранения и восстановления микробной экологии женщины. Поэтому в современных условиях многие специалисты предлагают использование комплексного подхода к лечению больных, нацеленного не только на устранение возбудителя заболевания, но и на восстановление нарушенного микробиома. В вопросе восстановления и поддержания микробиома в последние годы большие надежды возлагаются на пробиотики – средства на основе жизнедеятельных клеток физиологических бактерий, оказывающих оздоровительное воздействие на микробиом человека [22, 24, 29].

Целесообразность использования пробиотиков в лечении инфекций уrogenитального тракта была обоснована в 70-х годах прошлого века канадским урологом A.W. Bruce [42, 44, 102]. Позже эффективность пробиотической терапии в лечении пациентов с различными формами урологической и акушерско-гинекологической патологии была убедительно подтверждена многочисленными исследованиями.

Большая часть гинекологических пробиотиков содержит лактобациллы, что определяется их преобладающим представительством в составе вагинального микробиома. Установлено, что отдельные виды лактобацилл оказывают терапевтическое действие при назначении их как *per vaginam*, так и *per os* [49, 51, 55, 61, 86, 102].

Пробиотические лактобациллы могут воздействовать на вагинальный биоценоз посредством восстановления его состава, а также путем модуляции иммунных механизмов. Показана способность этих микроорганизмов проникать через дисбиотическую биопленку и разрушать ее за счет синтеза бактериоцинов, жирных кислот, перекиси водорода и других биологически активных метаболитов [105].

По данным клиницистов, при комплексной терапии больных бактериальным вагинозом терапевтическая эффективность применения пробиотиков на основе лактобацилл проявляется в уменьшении частоты реинфекций и повышении уровня в цервикальной слизи секреторного IgA [51, 72, 73, 89].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование орального применения пищевой добавки, содержащей лактобациллы видов *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus fermentum*, у 64 женщин на протяжении 60 дней показало восстановление нормального вагинального микробиома у 37% пациенток с бессимптомным течением бактериального вагиноза. В группе плацебо при этом биоценоз был восстановлен только у 13% женщин [104].

В другом исследовании, где после проведения трехдневного курса свечами с клиндамицином использовались вагинальные свечи с живыми клетками молочнокислых бактерий вида *Lactobacillus acidophilus* или тампоны, пропитанные суспензией лактобацилл видов *L. rhamnosus*, *L. fermentum* и *L. gasseri*, восстановление биоценоза было отмечено у 57% женщин, однако эффект оказался кратковременным [58].

Долговременный эффект восстановления биоценоза после лечения метронидазолом получен при вагинальном использовании штамма лактобацилл вида *L. rhamnosus*. Пробиотик вводили 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Это позволило избежать рецидивов болезни на протяжении 12 месяцев наблюдения за пациентками [85].

Показано, что интравагинальное введение бактериально-пробиотиков способствует снижению роста патогенных микроорганизмов, оказывая благоприятное влияние на течение бактериального вагиноза и инфекций урогенитального тракта. В некоторых исследованиях отмечено значительное снижение колонизации слизистой влагалища грибковой флорой и грамотрицательными палочками, а также повышение количества молочнокислых бактерий при включении бактериальных препаратов в схему лечения больных [11, 12, 16, 57]. На фоне приема пробиотика на основе лактобацилл достоверно снижалась частота инфекций урогенитального тракта [86, 103, 104, 107].

Исследования итальянских ученых показали целесообразность одновременного использования пероральных и вагинальных лактобациллярных пробиотиков. Комплексное воздействие на состояние кишечного и вагинального микробиома значительно улучшало результативность лечения и сокращало частоту рецидивов болезни [51].

Существует мнение, что благодаря анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища лактобациллы, сумевшие сохранить жизнеспособность при транзите через желудок и кишечник, достигают влагалища вертикально уже после выведения из прямой кишки и проявляют в нем пробиотическую активность [51, 72, 94, 102].

Одновременная санация наиболее важных резервуаров микрофлоры женского организма, которыми являются кишечная и влагалищная микробные экосистемы, способствует повышению эффективности профилактики и лечения гинекологической патологии [4, 27].

P. Mastromarino и соавторы наблюдали негативное влияние штамма лактобацилл вида *L. brevis* на элементарные тельца хламидий, процессы внутриклеточной репликации и адгезивные свойства возбудителя хламидиоза [87].

Попытки длительной колонизации пробиотическими лактобациллами вагинального биотопа женщин с нарушенным микробиомом не увенчались успехом [70]. Это обусловлено тем, что любой экзогенный штамм, даже очень полезный для организма, не может надолго приживаться в микробном сообществе, индивидуальном для каждого человека. Роль пробиотика следует рассматривать как функцию регулятора индигенного микробиома, который способствует восстановлению физиологического баланса между представителями здорового биоценоза, свойственного конкретному индивидууму.

Пробиотическая терапия гинекологических заболеваний, связанных с нарушениями микробиома, приобретает особое значение во время беременности. Многие исследователи указывают на прямую связь между нарушениями вагинального микробиома и неблагоприятным исходом беременности [4, 9, 11, 14, 25, 26, 40, 118].

Поскольку лечение или профилактика заболеваний пробиотиками на основе физиологической микрофлоры яв-

ляется наиболее безопасным методом поддержания биоценоза беременной и защиты плода от инфицирования опасной микрофлорой, своевременное выявление беременных из группы риска и проведение курса профилактической или лечебной пробиотической терапии имеет большое значение для предупреждения побочных эффектов дисбиотических нарушений [1, 11].

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения пробиотиков с целью профилактики и устранения дисбиотических нарушений у женщин во время беременности и в послеродовой период [1, 11, 14, 15, 21, 41, 45, 58, 72, 91].

Большая часть научных публикаций в этой области посвящена пробиотическому лечению женщин с бактериальным вагинозом, поскольку данная форма дисбиотической патологии является серьезным риском осложнения беременности и родов [2, 11, 15, 17, 26, 36, 40, 121]. Вагинальный дисбиоз, в ряде случаев протекающий бессимптомно, может не только оказать негативное влияние на здоровье самой женщины, течение ее беременности и послеродового периода, но и привести к формированию патологического микробиома младенца и развитию ассоциированных с этим заболеваний [17, 21, 33, 79]. Как отмечает В. Anderson [33], у 84,6% беременных с задержкой развития плода был обнаружен бактериальный вагиноз в сочетании с инфекциями, передающимися половым путем, что подтверждает важность пробиотической подготовки женщин к беременности и родам.

Пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки к зачатию, профилактики осложненной беременности и родов, а также реабилитации после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиологическими нарушениями. Своевременное восстановление нормальной микробной системы урогенитального тракта может предупредить развитие многих опасных заболеваний или повысить эффективность их лечения.

Вместе с тем механизм положительного воздействия вагинальных пробиотиков изучен еще недостаточно. Несомненно, он имеет многофакторный характер и, в частности, обусловлен продукцией жирных кислот, бактериоцинов и перекиси водорода, модуляцией иммунного ответа (индукция синтеза IgA и противовоспалительных цитокинов) и рядом других факторов [2, 3, 12, 24, 55, 56, 71]. Некоторые исследователи полагают, что положительное воздействие на организм вагинальных пробиотиков основано на продукции соединений, подавляющих адгезию к эпителию уропатогенных бактерий [61, 71, 116, 119]. Существует мнение о способности пробиотических лактобацилл блокировать процесс патологического пленкообразования [90].

Весьма обнадеживающими являются результаты исследования по коррекции местного и общего иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки с помощью лактобациллярного пробиотика. Женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки при наличии папилломавирусной инфекции получали препарат перорально в дозе 7×10^{11} клеток в течение 10 дней. После проведения терапии у пациенток в слизи цервикального канала

отмечалось значительное повышение количества иммуноглобулинов: секреторного IgA, IgA и IgG. В периферической крови восстанавливалось до уровня нормы количество лейкоцитов и лимфоцитов, повышалось содержание CD4⁺ и CD8⁺, Т-лимфоцитов [69]. Продолжение исследований в данном направлении представляет большой интерес, поскольку онкологическая патология органов женской репродуктивной системы не прекращает тенденцию к росту.

Пробиотическая терапия приобретает большое значение в климактерическом периоде, когда в связи с нарастающим дефицитом эстрогенов и развитием возрастных атрофических изменений слизистой оболочки урогенитального тракта происходят неизбежные нарушения микробиома. Это способствует развитию генитальных инфекций, в частности, бактериального вагиноза и микозов. Установлено, что отдельные пробиотики оказывают влияние на стероидный профиль женщин в период менопаузы [53, 62]. При этом наиболее существенно изучаемые пробиотики воздействовали на повышение концентрации в организме тестостерона, дегидроэпиандростерона и на восстановление их нормального соотношения к другим гормонам. Поскольку концентрация данных стероидов с возрастом существенно изменяется, то увеличение их уровня под действием пробиотиков может положительно влиять на общий обмен веществ организма. Таким образом, некоторые пробиотики могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии для женщин в период менопаузы.

Следует отметить, что в ряде исследований по изучению эффективности пробиотиков при лечении урогенитальных инфекций у женщин положительный эффект выявлен не был [41, 49, 58, 61, 99]. В большинстве случаев отрицательные результаты получены при попытке лечения микозов. Вероятно, это обусловлено использованием в качестве пробиотика штаммов лактобацилл, стимулирующих рост дрожжеподобных грибов. Следует учитывать, что большинство представителей рода *Lactobacillus* в аэробных условиях вступают в симбиоз с грибами. Поэтому для успешного лечения вагинального микоза требуется тщательный отбор и использование в составе пробиотиков штаммов лактобацилл и других физиологических бактерий, обладающих антимикотической активностью.

Одним из проблематичных вопросов применения пробиотиков в комплексном лечении пациенток с инфекционной урогенитальной патологией является чувствительность большей части пробиотических штаммов к антибиотикам. Кроме того, показано, что применение широко используемых противомикробных препаратов, в частности, метронидазола, способствует селекции устойчивых к терапии штаммов *Gardnerella vaginalis*, которые также приобретали устойчивость к антагонистически активным лактобациллам [89, 98].

Поэтому пробиотическое лечение, в ряде случаев в комплексе с гормональной терапией, рекомендуется проводить после курса приема противомикробных препаратов [31, 53, 102]. В этой связи вопрос создания пробиотиков, резистентных к антибиотикам, становится все более актуальным.

Таким образом, в настоящее время вопрос использования пробиотиков в гинекологии является достаточно про-

тиворечивым. Наряду с получением большого количества положительных результатов некоторые исследования показали низкую эффективность терапии пробиотиками или ее отсутствие. Прогресс в области пробиотического лечения невозможен без уточнения механизмов воздействия различных пробиотиков на микробную экологию урогенитального тракта, обоснования оптимального состава пробиотика, продолжительности курса лечения, дозировки препаратов и других параметров с целью разработки эффективных схем лечения и их широкого внедрения в клиническую практику.

Исходя из современных научных данных, касающихся особенностей микробной системы урогенитального тракта, несложно понять причины недостаточной эффективности большинства используемых в гинекологии пробиотиков.

Ограничение состава пробиотика одним или несколькими штаммами микроорганизмов не позволяет сконцентрировать в нем весь биологический потенциал, необходимый для поддержания или восстановления многокомпонентного вагинального микробиома. Вызывает сомнения и эффективность лиофилизированной формы пробиотиков, особенно при местном применении. Известно, что лиофилизированная микрофлора достаточно длительно восстанавливает свою активность (8 ч и более, в зависимости от условий реактивации). Очевидно, что введение лиофилизованного пробиотика во влагалище, насыщенное большим количеством активных клеток вагинальной микробиоты и ее противомикробных метаболитов, будет сопровождаться интенсивной гибелью вводимых бактерий и резким снижением их концентрации еще до начала восстановления жизнеспособности.

Весьма важным требованием к составу вагинальных пробиотиков является использование только тех видов микроорганизмов, которые являются безопасными для здоровья женщины и при этом обладают достаточным биологическим потенциалом для эффективного восстановления состава и структуры физиологического микробиома.

Большинство рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей лактобациллярных пробиотиков при местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают риск развития или осложнения микозов, получивших в последние годы широкое распространение. Это требует особой осторожности при выборе препарата для пробиотической терапии гинекологических больных, особенно в период беременности.

Вагинальный биотоп женщины легко колонизируется кишечной микрофлорой. Поэтому интравагинальная пробиотикотерапия не может способствовать достижению стойкого клинического эффекта без параллельного восстановления кишечного микробиома. Пробиотическое лечение также необходимо половому партнеру пациентки, поскольку обмен микрофлорой между ними неизбежен.

Два десятилетия назад мы начали работу по созданию, организации производства и внедрению в практику отечественных пробиотиков нового поколения, в том числе для гинекологии. Благодаря многочисленным исследованиям удалось достичь значительного прогресса в развитии представлений в области микробной экологии и достаточ-

но успешно использовать научные достижения при разработке принципиально новых пробиотиков, эффективность которых убедительно доказана клиникой. Разработанная нами серия мультипробиотиков Симбитер® в настоящее время широко используется в различных областях медицины [15, 17, 21, 22, 24–29].

Центральное место в предложенной нами концепции мультипробиотиков занимает методология искусственного биоконструирования многокомпонентного микробно-метаболического комплекса, который можно рассматривать как модель естественного симбиоза физиологической, заключенной в биопленку нормобиоты человека.

Учитывая особое значение в современных условиях вопроса безопасности пробиотиков, отбор симбиотических бактерий проводился нами с особой серьезностью. Поиск перспективных микроорганизмов был ограничен видами, которые характеризуются доказанной безопасностью для здоровья человека: представителями родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, «молочных» видов рода *Propionibacterium* и уксуснокислых бактерий рода *Acetobacter*. Эти бактерии не способны при длительном использовании повредить индивидуальную микробиоту пациента, но создают условия для ее активного восстановления. Мультипробиотики группы Симбитер® состоят из 14–24 штаммов бактерий, характеризующихся различными механизмами биологической активности. Пробиотический потенциал каждого штамма суммируется в препаратах с синергизмом наиболее важных видов активности. Благодаря многокомпонентному составу мультипробиотики отличаются полифункциональностью, что способствует эффективному оздоровлению эндогенной микробиоты.

Серия мультипробиотиков Симбитер® содержит средства, способствующие формированию, поддержанию и восстановлению здорового микробиома на всех стадиях онтогенеза человека:

- «гинекологические» мультипробиотики, предназначенные для поддержания и восстановления микробиологического здоровья женщины;
- «детские» варианты мультипробиотиков, используемые для оптимизации процесса формирования физиологической микрофлоры у новорожденных, в комплексном лечении перинатальных инфекций, для профилактики и устранения дисбиозов у детей в возрасте до 3 лет;
- мультипробиотики для детей среднего и старшего возраста и взрослых всех возрастов для лечебных и профилактических целей.

Мультипробиотик Симбитер-2® является специализированной пробиотической композицией для использования в акушерстве и гинекологии. Согласно результатам клинических исследований, его применение перорально и интравагинально женщинами с бактериальным вагинозом позволяет устранить у $93 \pm 2,05\%$ ($p < 0,05$) пациенток нарушения состава микробиома вагинального и толстокишечного биотопов, что позитивно отражается на динамике купирования симптомов заболевания [25].

Введение мультипробиотика в схему лечения урогенитальных инфекций у супружеских пар способствует более ранней элиминации инфекционного агента, ускоренной

регрессии клинических проявлений болезни, восстановлению кишечного и урогенитального микробиома [24].

Использование мультипробиотика Симбитер-2® беременными с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с нарушениями кишечного и вагинального микробиомов, способствовало улучшению состояния здоровья женщин и их младенцев. Пациентки принимали мультипробиотик интравагинально и *per os*. Как показало 3-месячное наблюдение, у детей, матери которых прошли комплекс пробиотической подготовки, легче протекал период неонатальной адаптации, быстрее формировался физиологический микробиом, значительно реже развивались инфекционные и неврологические заболевания [21].

Место энтеросорбентов в гинекологической практике

В последние годы в схемы лечения больных с патологией урогенитального тракта все чаще включают сорбенты различной природы. Их рекомендуют применять как для купирования интоксикации, сопровождающей воспалительные процессы малого таза, так и местно, с целью лечения бактериального вагиноза, эрозии шейки матки и других форм патологии [7, 8, 13, 20].

Интравагинальное использование сорбента с соответствующими свойствами может способствовать очистке отделяемого из половых путей от микробных токсинов и других вредных соединений, повышая эффективность естественных механизмов противостояния инфекции, а также результативность лечения в целом.

Установлено повышение эффективности лечения пациенток с вагинальным кандидозом при использовании отдельных энтеросорбентов [8].

Энтеросорбенты с доказанной безопасностью целесообразно использовать в комплексном лечении беременных, страдающих гестозом. Это позволит понизить уровень эндогенной интоксикации организма.

Получены положительные результаты применения энтеросорбентов при плацентарной дисфункции и послеродовом эндометрите [7].

Согласно результатам некоторых исследований, использование энтеросорбентов при лечении беременных с урогенитальными инфекциями позволяет достичь более длительной ремиссии во время беременности и предупредить развитие рецидивов болезни в послеродовом периоде [13].

Следует отметить, что широкий ассортимент энтеросорбентов требует осторожного отношения к выбору препаратов для гинекологии, особенно для применения в период беременности. Некоторые энтеросорбенты могут оказаться травматичными для слизистых оболочек. Они также могут приводить к потере организмом витаминов, гормонов, микроэлементов и других полезных соединений, связывать микробные клетки, нарушая микробный баланс в биотопах. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов энтеросорбции является нарушение перистальтики кишечника, которое преимущественно проявляется в форме запоров.

Перспективными для использования в гинекологии являются разработанные в Украине энтеросорбенты се-

рии Сметковит® на основе глинистых минералов группы смектита (бентонита). Технология Сметковита позволяет эффективно очистить природный минерал от загрязняющих веществ, тяжелых металлов, радионуклидов, микроорганизмов, и при этом не только сохранить структуру минерала, но и наделить ее дополнительными полезными характеристиками. Сметкит переводится в форму геля, содержащего наиболее активную и физиологически ценную фракцию минерала. Важно, что гель смектита эффективно связывает микробные и пищевые токсины, продукты гниения, вирусы, тяжелые металлы и другие вредные соединения. Вместе с тем он не связывает бактериальные клетки, поэтому не способен нарушать микробный баланс в биотопах и вызывать метаболические нарушения. Напротив, Сметковит® выполняет функцию специфического минерального пребиотика, который стимулирует физиологическую микробиоту и улучшает условия ее жизни в естественных условиях биотопов человека. В связи с этим очень эффективным является комплексное применение данного энтеросорбента с мультипробиотиками на основе анаэробных сахаролитических бактерий [23].

Разработанные смектитовые препараты сочетают в себе качества мультиминерального средства; энтеросорбента с высокими ионообменными и адсорбционными свойствами; цитомукопротектора, оказывающего защитное воздействие на слизистые оболочки; протектора индигенных микробиоценозов, создающего условия для оптимизации состава и функций симбиотической микробиоты.

Среди минералов смектита особый интерес вызывает кремний, который относится к числу эссенциальных для человека элементов. Интересно, что в онтогенезе человека наибольшая концентрация кремния содержится в плоде, причем на начальных этапах его развития, что свидетельствует о важной роли этого микроэлемента в протекании антенатальных физиологических процессов. Поэтому беременные женщины, кормящие матери и дети раннего возраста больше всех нуждаются в кремнии [23].

Стерильная гелевая форма Сметковита удобна как для перорального, так и для интравагинального применения.

Несмотря на недостаточное количество исследований в области использования энтеросорбентов для восстановления и поддержания вагинального микробиома, с нашей точки зрения, сочетание эфферентной и пробиотической терапии является весьма эффективным и перспективным направлением в гинекологии.

ВЫВОД

Прогресс в области изучения вагинального микробиома и понимания важнейшей роли симбиотической микрофлоры в поддержании здоровья женщины создал все предпосылки для более активного внедрения современных пробиотиков, энтеросорбентов и других средств оздоровления микробиома в акушерско-гинекологическую практику, поскольку данная область медицины наиболее тесно связана с сохранением здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анкирская, А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 10–13.
Ankirskaia, A.S. "Bacterial vaginosis." *Obstetrics and Gynecology*, 3(2005): 10–13.
2. Бондаренко, В.М. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков / В.М. Бондаренко, Э.И. Рубакова, В.А. Лаврова // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 1998. — № 5. — С. 107–112.
Bondarenko, V.M., Rubakova, E.I., Lavrova, V.A. "Immunostimulatory effects of lactic acid bacteria that are used as the basis for preparations of probiotics." *Microbiology, Epidemiology and Immunology Journal*, 5(1998): 107–112.
3. Бухарин, О.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции / О.В. Бухарин, О.Д. Константинова, Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 1999. — № 4. — С. 63–65.
Bukharin, O.V., Konstantinova, O.D., Kremleva, E.A., Cherkasov, S.V. "Characteristics of the vaginal microflora in intrauterine contraception." *Microbiology, Epidemiology and Immunology Journal*, 4(1999): 63–65.
4. Венцовский, Б.М., Товстановская, В.А., Гуцуляк, Р.В. и др. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод. реком. — К., 2001. — 28 с.
Ventskovsky, B.M., Tovstanskaya, V.A., Gutsulyak, R.V., et al. *The use of probiotics in the treatment of and prevention of inflammatory diseases in obstetrics and gynecology: Method. Recommendation.* Kyiv (2001): 28 p.
5. Воропаева, Е.А. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов / Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, А.А. Воробьев и др. // Вестн. Рос. АМН. — 2006. — № 1. — С. 3–5.
Voropaeva, E.A., Afanasyev, S.S., Aleshkin, V.A., Vorobyov, A.A., et al. "Microbiological and immunological characteristics dysbiotic habitat violations of the mucous membranes of the respiratory and urogenital tracts." *Herald of the Russian AMS*, 1(2006): 3–5.
6. Гинцбург, А.Л. "Quorum sensing" или социальная жизнь бактерий / А.Л. Гинцбург, Т.С. Ильина, Ю.М. Романова // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2003. — № 5. — С. 86–93.
Ginzburg, A.L., Ilyina, T.S., Romanova, Y.M. "Quorum sensing" or social lives of bacteria." *Microbiology, Epidemiology and Immunology Journal*, 5(2003): 86–93.
7. Гусак, Ю.К. Значение энтеросорбции в комплексной терапии плацентарной дисфункции / Ю.К. Гусак, В.Н. Морозов, В.Г. Чикин, В.Н. Дармограй // Сборник работ по применению препарата «Энтеросгель» в медицине. — М., 2002. — С. 50–57.
Gusak, Y.K., Morozov, V.N., Chikin, V.G., Darmogray, V.N. "Role of the enterosorption in treatment of placental dysfunction." *Collection of works on the use of the drug "Enterogel" in medicine.* Moscow (2002): 50–57.
8. Ильенко, Л.Н. Оценка эффективности применения сорбента «Энтеросгель» в комплексном лечении рецидивирующих форм вагинального кандидоза / Л.Н. Ильенко, Е.В. Иванова // Сборник работ по применению препарата «Энтеросгель» в медицине. — М., 2002. — С. 26–34.
Ilyenko, L.N., Ivanova, E.V. "Evaluating the effectiveness of the sorbent "Enterogel" in the complex treatment of relapsing forms of vaginal candidiasis." *Collection of works on the use of the drug "Enterogel" in medicine.* Moscow (2002): 26–34.
9. Кира, Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье / Е.Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — Вып. 2. — Т. XVII. — С. 71–78.
Kira, E.F. "Infections and Reproductive Health." *Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases*, Issue 2 (Vol. XVII) (1999): 71–78.
10. Кира, Е.Ф. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища / Е.Ф. Кира, И.В. Берлев, О.Л. Молчанов // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — Вып. 2. — Т. XLVII. — С. 8–11.
Kira, E.F., Berlev, I.V., Molchanov, O.L. "Features of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with vaginal dysbiotic disorders." *Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases*, Issue 2 (Vol. XLVII) (1999): 8–11.
11. Кира, Е.Ф. Пробиотики в гинекологической практике / Е.Ф. Кира // Журнал РОАГ. — 2008. — № 3. — С. 6–11.
Kira, E.F. "Probiotics in gynecological practice." *Journal ROAG*, 3(2008): 6–11.
12. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — М.: МИА. — 2012. — 472 с.
Kira, E.F. *Bacterial vaginosis.* Moscow. MIA (2012): 472 p.
13. Котибенко, Е.Н. Оптимизация терапии урогенитальной инфекции у беременных с применением сорбентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, «Акушерство и гинекология» /

- Е.Н. Котибенко; Московский государственный медико-стоматологический университет. — М., 2000. — 24 с. Kotibenko, E.N.
- “Optimizing treatment of urogenital infections in pregnant women with sorbents.” Thesis abstract on the degree of PhD, Obstetrician and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow (2000): 24 p.
14. Коршунов, В.М., Володин, Н.Н., Ефимов, Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах // Учебное пособие. — М., 1999. — 79 с. Korshunov, V.M., Volodin, N.N., Efimov, B.A., et al. Vaginal Microecology. Correction of vaginal microflora dysbiosis. Tutorial. Moscow (1999): 79 p.
15. Кравченко, О.В. Застосування пробіотика «Симбітер» в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів / О.В. Кравченко, Р.В. Гуцуляк, Д.С. Янковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 5. — С. 100–102. Kravchenko, O.V., Gutsuliak, R.V., Yankovskiy, D.S. “Probiotic “Symbiter” in the treatment of bacterial vaginosis.” Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, 5(2002): 100–102.
16. Мартикайнен, З.М. Формирование вагинального микробиоценоза в послеродовом периоде при использовании различных эубиотических препаратов / З.М. Мартикайнен, О.И. Деркач, С.Н. Головачева и др. // Ж. акуш. и жен. болезней. — 2001. — № 2. — Т. XLX. — С. 58–61. Martikaynen, Z.M., Derkach, O.I., Golovacheva, S.N., et al. “Formation of vaginal microbiocenosis at postpartum using different eubiotic drugs.” Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases, 2 (Vol. XLX) (2001): 58–61.
17. Отт, В.Д. Системні порушення мікробіоценозу, їх профілактика та лікування із застосуванням мультикомпонентних пробіотиків у вагітних, годуючих матерів і дітей / В.Д. Отт, Т.Л. Марушко, Л.І. Тутченко, О.М. Мукович // Мат. Міжнарод. науково-практ. конф. «Пробіотики XXI століття. Біологія. Медицина. Практика». — Тернопіль, 2004. — С. 127–132. Ott, V.D., Marushko, T.L., Tutchenko, L.I., Mukvich, A.M. “Systemic microbiota disorders, their prevention and treatment with multicomponent probiotics in pregnant women, breastfeeding mothers and children.” Materials of International Scientific and Practical Conference “Probiotics of XXI century. Biology. Medicine. Practice.” Ternopil (2004): 127–132.
18. Плотко, Е.Э. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е.Э. Плотко, А.Е. Донников, Е.С. Ворошилина, Л.В. Хаютин, Л.В. Тумбинская // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 66–70. Plotko, E.E., Donnikov, A.E., Voroshilina, E.S., Hayutin, L.V., Tumbinskaya, L.V. “Vaginal biocenosis from point of PCR view: what is the norm?” Obstetrics and Gynecology, 1(2011): 66–70.
19. Савицкая, К.И. Нормальная микрофлора генитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, В.А. Молочков, Н.В. Зур // Вестн. Рос. АМН. — 2003. — № 9. — С. 48–52. Savitskaya, K.I., Vorobyov, A.A., Molochkov, V.A., Zur, N.V. “The normal flora of the genital tract of healthy women of reproductive age.” Herald of Russian AMS, 9(2003): 48–52.
20. Титова, С.И. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации пребиотика и энтеросорбента в терапии бактериального вагиноза / С.И. Титова, Н.Г. Гончарова // Лечащий врач. — 2008. — № 10. — С. 74–76. Titova, S.I., Goncharova, N.G. “Evaluation of the clinical efficacy, safety and tolerability of the combination of prebiotic and enterosorbent in therapy of bacterial vaginosis.” Attending Physician, 10(2008): 74–76.
21. Тутченко, Л.І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених і немовлят та шляхи його оптимізації /
- Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко та ін. // Журн. практичного лікаря. — 2001. — № 5. — С. 24–30. Tutchenko, L.I., Ott, V.D., Marushko, T.L., et al. “Features of formation system microbiota in neonates and infants and ways to optimize.” Journal of Practical Doctor, 5(2001): 24–30.
22. Ширококов, В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармації. — 2010. — № 2. — С. 18–30. Shyrobokov, V.P., Yankovskiy, D.S., Dyment, H.S. “New strategies in the development and clinical use of probiotics.” Pharmacology and Pharmacy Herald, 2(2010): 18–30.
23. Ширококов, В.П., Янковский, Д.С., Дымент, Г.С. Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества. — К.: ФОП Верес О.И. — 2014. — 464 с. Shyrobokov, V.P., Yankovskiy, D.S., Dyment, H.S. The microbes in biogeochemical processes, the evolution of the biosphere and the existence of mankind. Kyiv. SP Veres O.I. (2014): 464 p.
24. Янковский, Д.С., Дымент, Г.С. Микрофлора и здоровье человека. — К.: ТОВ «Червона Рута-Турс». — 2008. — 552 с. Yankovskiy, D.S., Dyment, H.S. Microflora and human health. Kyiv. “Red Ruta-Tours” LLC (2008): 552 p.
25. Янковский, Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и уrogenитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. — 2007. — № 3. — С. 148–154. Yankovskiy, D.S., Dyment, H.S. “Improving women’s reproductive health by optimizing microecology of digestive and urogenital tract.” Reproductive Women’s Health, 3(2007): 148–154.
26. Янковский, Д.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. — 2008. — № 2 (34). — С. 161–170. Yankovskiy, D.S., Dyment, H.S. “The use of probiotics to improve the reproductive health of women.” Women’s Health, 2(34) (2008): 161–170.
27. Янковский, Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 154–167. Yankovskiy, D.S., Moiseenko, R.A., Dyment, H.S. “Dysbiosis place in human pathology.” Contemporary Pediatrics, 1(29) (2010): 154–167.
28. Янковский, Д.С., Ширококов, В.П., Дымент, Г.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. — К.: ТОВ «Червона Рута-Турс». — 2011. — 169 с. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., Volosovets, A.P., Moiseenko, R.A., Dyment, H.S. “Human microbes and modern methods of its improvement.” Journal of the NAMSU (2014).
30. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K.M., Ganu, R., Petrosino, J., Versalovic, J. “The Placenta Harbors a Unique Microbiome.” Sci Transl Med, 6(2014): 237–265.
31. Abad, C.L., Safdar, N. “The role of Lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infection – a systematic review.” J Chemother, 21(3) (2009): 243–252.
32. Afrakhteh, M., Mahdavi, A. “Bacterial vaginosis and urinary tract infection.” J Obstet Gynecol India, 57(2007): 513–516.
33. Anderson, B.L., Cu-Uvin, S., Raker, C.A., et al. “Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women.” Acta Obstet Gynecol Scand, 5 (Vol. 90) (2011): 510.
34. Antonio, M.A., Hawes, S.E., Hillier, S.L. “The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species.” J Infect Dis, 180(6) (1999): 1950–1956.
35. Anukam, K.C., Osazuwa, E.O., Ahonkhai, I., Reid, G. “16S rRNA gene sequence and phylogenetic tree of Lactobacillus species from the vagina of healthy Nigerian women.” African Journal of Biotechnology, 4(11) (2005): 1222–1227.
36. Anukam, K., Osazuwa, E., Ahonkhai, I., Ngwu, M., Osemene, G., Bruce, A.W. “Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial.” Microb Infect, 8(2006): 1450–1454.
37. Aroutcheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J.A. “Defense factors of vaginal lactobacilli.” Am J Obstet Gynecol, 185(2001): 375–379.
38. Aroutcheva, A., Ling, Z., Faro, S. “Prevotella bivia as a source of lipopolysaccharide in the vagina.” Anaerobe, 14(5) (2008): 256–260.
39. Arzeni, D., Del Poeta, M., Simonetti, O., Offidani, A.M., Lamura, L., et al. “Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy.” Eur J Epidemiol, 13(4) (1997): 447–450.
40. Aruna, K., Jyoti, K. “Role of bacterial vaginosis in preterm labor.” J Obstet Gynecol India, 57(2007): 413–416.
41. Barrons, R., Tassone, D. “Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review.” Clin Ther, 30(3) (2008): 453–468.
42. Bodean, O., Munteanu, O., Cirstoiu, C., et al. “Probiotics a helpful additional therapy for bacterial vaginosis.” J Med Life, 4 (Vol. 6) (2013): 434–436.
43. Bradshaw, C.S., Tabrizi, S.N., Fairley, C.K. “The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy.” J Infect Dis, 194(2006): 828–836.
44. Bruce, A.W., Reid, G. “Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections.” Can J Microbiol, 34(1988): 339–343.
45. Burton, J.P., Cadieux, P.A., Reid, G. “Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation.” Appl Environ Microbiol, 69(2003): 97–101.
46. Cadieux, P., Burton, J.C., Gardiner, I. “Lactobacillus strains and vaginal ecology.” JAMA, 287(2002): 1940–2041.
47. Cauci, S., Monte, R., Driussi, S. “Impairment of the mucosal immune-system: IgA and IgM cleavage detected in vaginal washings of subgroup of patients with bacterial vaginosis.” J Infect Dis, 6 (Vol. 178) (1998): 1698–1706.
48. Christensen, J. “Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics Gynecology Scandinavia, 73(1994): 586–588.

49. Colodner, R., Edelstein, H., Chazan, B., Raz, R. "Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG." *Isr Med Assoc J*, 5(2003): 767–769.
50. Corrigan, E.M., Clancy, R.L., Dunkley, M.L., Eysers, F.M., Beagley, K.W. "Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis." *Clin Exp Immunol*, 111(3) (1998): 574–578.
51. Delia, A., Morgante, G., Rago, G., Musacchio, M.C., Petraglia, F., De Leo, V. "Effectiveness of oral administration of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 in association with vaginal suppositories of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis." *Minerva Ginecol*, 58(2006): 227–231.
52. Di Giulio, D.B., Romero, R., Amogan, H.P., Kusanovic, J.P., Bik, E.M., et al. "Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation." *PLoS ONE*, 3(2008): e3056.
53. Donders, G.G., Vereecken, A., Bosmans, E., et al. "Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis." *BJOG*, 1 (Vol. 109) (2002): 34–43.
54. Donders, G., Bellen, G., Ausma, J., Verguts, L., Vaneldere, J., Hinoul, P., et al. "The effect of antifungal treatment on the vaginal flora of women with vulvo-vaginal yeast infection with or without bacterial vaginosis." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30(2011): 59–63.
55. Dover, S.E., Aroutcheva, A.A., Faro, S., Chikindas, M.L. "Natural antimicrobials and their role in vaginal health: A short review." *Int J Probiotics Prebiotics*, 3(2008): 219–230.
56. Edlund, C., Nord, C.E. "Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection." *J Antimicrob Chemother*, 46(2000): 41.
57. Ehrström, S., Daroczy, K., Rylander, E., Samuelsson, C., et al. "Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis." *Microbes Infect*, 12(2010): 691–699.
58. Eriksson, K.L., Carlsson, B., Forsum, U., et al. "A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal: clindamycin ovules." *Acta Derm Venereol*, 1 (Vol. 85) (2005): 42–46.
59. Eschenbach, D.A., Thwin, S.S., Patton, D.L., Hooton, T.M., et al. "Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora." *Clin Infect Dis*, 30(2000): 901–917.
60. Eschenbach, D.A., Hiller, S.L. "Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis." *Am J Obstet Gynecol*, 158(2002): 819–828.
61. Falagas, M.E., Betsi, G.I., Tokas, T., Athanasiou, S. "Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies." *Drugs*, 66(9) (2006): 1253–1261.
62. Farage, M., Maibach, H. "Lifetime changes in the vulva and vagina." *Arch Gynecol Obstet*, 273(2006): 195–202.
63. Farage, M., Bramante, M., Otaka, Y., Sobel, J. "Do panty liners promote vulvovaginal candidiasis or urinary tract infections? A review of the scientific evidence." *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol*, 132(2007): 8–19.
64. Fortner, K.B., Grotegut, C.A., Ransom, C.E., Bentley, R.C., Feng, L., et al. "Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes." *PLoS One*, 9(1) (2014): 8.
65. Fredricks, D.N., Fiedler, T.L., Marrazzo, J.M. "Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis." *N Engl J Med*, 353(2005): 1899–1911.
66. Fredricks, D.N., Fiedler, T.L., Thomas, K.K., Oakley, B.B., Marrazzo, J.M. "Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis." *J Clin Microbiol*, 45(2007): 3270–3276.
67. Fuqua, W.C., Winans, S.C., Greenberg, E.P. "Quorum sensing in bacteria: the LuxR – LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators." *J Bacteriol*, 176(2) (1994): 269–275.
68. Gelber, S.E., Aquilar, J.L., Lewis, K.L.T., Rather, A.J. "Functional and phylogenetic characterization of vaginolyisin, the human-specific cytolyisin from *Gardnerella vaginalis*." *J Bacteriol*, 190(2008): 3896–3903.
69. Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., Verhelst, R., De Sutter, P., et al. "Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis." *PLoS One*, 7(10) (2012): e45201.
70. Hillier, S. "The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis." *N Engl J Med*, 353 (2005): 1886–1887.
71. Hoel, C.E., Altwein, J.E. "The probiotic approach: an alternative treatment option in urology." *Eur Urol*, 47(2005): 288–296.
72. Homayouni, A., Bastani, P., Ziyadi, S., et al. "Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review." *J Low Genit Tract Dis*, 18(1) (2014): 79–86.
73. Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N.L., et al. "Lactobacillus rhamnosus GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV." *Int J Gynecol Obstet*, 111(2010): 245–248.
74. Klebanoff, M.A., Nansel, T.R., Brotman, R.M., Zhang, J., et al. "Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis." *Sex Transm Dis*, 37(2010): 94–99.
75. Krauss-Silva, L., Moreira, M.E., Alves, M.B., et al. "Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol." *Reproductive health*, 7(2010): 14.
76. Lamont, R.F., Sobel, J.D., Akins, R.A., Hassan, S.S., et al. "The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques." *BJOG*, 118(5) (2011): 533.
77. Lechtovirta, P. "Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women." *Int Journal STD AIDS*, 1(2008): 37–41.
78. Lederberg, J., McCray, A.T. "Ome sweet 'omics – A genealogical treasury of words." *Scientist*, 15(7) (2001): 8.
79. Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., et al. "Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol*, 189(2003): 139–147.
80. Lepargneur, J.P., Rousseau, V. "Protective role of the Doderlein flora." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 31(2002): 485–494.
81. Leung, K.W., Barnstable, C.J., Tombran-Tink, J. "Bacterial endotoxin activates retinal pigment epithelial cells and induces their degeneration through IL-6 and IL-8 autocrine signalling." *Molecular Immunology*, 46(2009): 1374–1386.
82. Linhares, I.M., Giraldo, P.C., Baracat, E.C. "New findings about vaginal bacterial flora." *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 3 (Vol. 56) (2010): 370–374.
83. Machado, A., Jefferson, K., Cerca, N. "Interaction between *Lactobacillus crispatus* and BV-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation." *Int J Mol Sci*, 14(6) (2013): 12004–12012.
84. Malazy, O.T., Shariat, M., Heshmat, R., Majlesi, F., et al. "Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women." *Taiwan J Obstet Gynecol*, 46(4) (2007): 399–404.
85. Marcone, V., Rocca, G., Lichtner, M., Calzolari, E. "Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis." *Int J Gynecol Obstet*, 110(2010): 223–226.
86. Mastromarino, P., Vitali, B., Mosca, L. "Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics." *New Microbiol*, 36(3) (2013): 229–238.
87. Mastromarino, P., Di Pietro, M., Schiavoni, G., Nardis, C., Gentile, M., Sessa, R. "Effects of vaginal lactobacilli in Chlamydia trachomatis infection." *International Journal of Medical Microbiology*, 5–6 (Vol. 304) (2014): 654–661.
88. Matu, M.N., Orinda G.O., Njagi, E.N., Cohen, C.R., Bukusi, E.A. "In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women." *Anaerobe*, 16(2010): 210–215.
89. McLean, N.W., Rosenstein, I.J. "Characterization and selection of a *Lactobacillus* species to recolonize the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis." *J Med Microbiol*, 4 (Vol. 49) (2000): 543–552.
90. McMillan, A., Dell, M., Zellar, M.P., Cribby, S., Martz, S., Hong, E., et al. "Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli." *Colloids Surf B Biointerfaces*, 86(2011): 58–64.
91. Miller, L., Thomas, K., Hughes, J.P. "Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication." *BJOG*, 9 (Vol/ 11) (2004): 982–988.
92. Mirmonsef, P., Gilbert, D., Veazey, R.S., Wang, J., Kendrick, S.R., Spear, G.T. "A comparison of lower genital tract glycogen and lactic acid levels in women and macaques: Implications for HIV and SIV susceptibility." *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28(2012): 76–81.
93. Money, D. "The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis." *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 16(2005): 77–79.
94. Morelli, L., Zonenenschain, D., Del Piano, M., et al. "Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics." *J Clin Gastroenterol*, 38(6) (2004): 107–110.
95. Neeser, J.R., Granato, D., Rouvet, M., Servin, A., et al. "Lactobacillus johnsonii La 1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria." *Glycobiology*, 10(2000): 1193–1199.
96. Orendi, J.M., Coetzee, N., Ellington, M.J., et al. "Community and nosocomial transmission of Pantone-Valentine leucocidin-positive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for healthcare." *The Journal of hospital infection*, 4 (Vol. 75) (2010): 258–264.
97. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., et al. "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium." *Nature*, 464(7285) (Vol. 4) (2010): 59–65.
98. Patterson, J.L., Girerd, P.H., Karjane, N.W., Jefferson, K.K. "Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid." *Am J Obstet Gynecol*, 197(2007): 170.
99. Pirodda, M., Gunn, J., Chondros, P. "Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial." *BMJ*, 329(2004): 548.
100. Prince, A.L., Antony, K.M., Chu, D.M., et al. "The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers." *J Reprod Immunol*, 10(2014): 104–105.
101. Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S., McCulle, S.L. "Vaginal microbiome of reproductive-age women." *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(2011): 4680–4687.
102. Reid, G., Bruce, A.W., Fraser, N. "Oral probiotics can resolve urogenital infection." *FEMS Immunol Med Microbiol*, 30(2001): 49–52.
103. Reid, G., Burton, J. "Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria." *Microbes Infect*, 4(2002): 319–324.
104. Reid, G., Bocking, A. "The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor." *Am J Obstet Gynecol*, 189(2003): 1202–1208.

105. Reid, G., Devillard, E.
"Probiotics for mother and child." *J Clin Gastroenterol*, 38(2004): 94–101.
106. Roberts, C.L., Morris, J.M., Rickard, K.R., et al.
"Protocol for a randomised controlled trial of treatment of asymptomatic candidiasis for the prevention of preterm birth." *BMC pregnancy and childbirth*, 11(2011): 19.
107. Rode, M.E., Morgan, M.A., Rucelli, E.A., et al.
"Candida chorioamnionitis after serial therapeutic amniocenteses: a possible association." *J Perinatol*, 20(5) (2000): 335–337.
108. Ryckman, K.K., Simhan, H.N., Krohn, M.A., Williams, S.M.
"Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes." *Mol Hum Reprod*, 15(2009): 131–137.
109. Shi, Y., Chen, L., Tong, J., Xu, C.
"Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods." *J Obstet Gynaecol Res*, 35(2009): 525–532.
110. Sobel, J.D., Ferris, D., Schwabke, J., Nyirjesy, P., Wiesenfeld, H.C., et al.
"Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis." *Am J Obstet Gynecol*, 194(2006): 1283–1289.
111. Stoyancheva, G., Danova, S., Boudakov, I.Y.
"Molecular identification of vaginal lactobacilli isolated from Bulgarian women." *Antonie Van Leeuwenhoek*, 90(2006): 201–210.
112. Srinivasan, U., Misra, D., Marazita, M.L., Foxman, B.
"Vaginal and oral microbes, host genotype and preterm birth." *Med Hypotheses*, 73(2009): 963–975.
113. Srinivasan, U., Liu, C., Mitchell, C.M., Fiedler, T.L., Thomas, K.K., Agnew, K.J.
"Temporal variability of human vaginal bacteria relationship with bacterial vaginosis." *PLoS One*, 5(2010): e10197.
114. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., Ladnoff A., et al.
"Adherent biofilms in bacterial vaginosis." *Obstet Gynecol*, 106(2005): 1013–1023.
115. Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C.M., et al.
"The human microbiome project." *Nature*, 449(7164) (2007): 804–810.
116. Vallor, A.C., Antonio, M.A., Hawes, S.E., Hiller, S.L.
"Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production." *J Infect Dis*, 184(2001): 1431–1436.
117. Vázquez, A., Jakobsson, T., Ahrné, S., Forsum, U., Molin, G.
"Vaginal Lactobacillus flora of healthy Swedish women." *J Clin Microbiol*, 40(2002): 2746–2749.
118. Walther-Antonio, M., Jeraldo, P., Berg Miller, M.E., et al.
"Pregnancy's Stronghold on the Vaginal Microbiome." *J List PLoS One*, 9(6) (2014): e98514.
119. Wilks, M., Wiggins, R., Whiley, A.
"Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome." *J Clin Microbiol*, 42(2004): 13–17.
120. Yamamoto, T., Zhou, X., Williams, C.J., Hochwalt, A., Forney, L.J.
"Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women." *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 22(2009): 11–18.
121. Ya, W., Reifer, C., Miller, L.E.
"Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study." *Am J Obstet Gynecol*, 203(120) (2010): 1–6.
122. Zhou, X., Bent, S.J., Schneider, M.G., Davis, C.C., Islam, M.R., Forney, L.J.
"Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods." *Microbiology*, 150(2004): 2565–2573.
123. Zdzicka, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., et al.
"Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1 (Vol. 90) (2011): 41–46.
124. Zozaya-Hinchliffe, M., Lillis, R., Martin, D.H., Ferris, M.J.
"Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis." *J Clin Microbiol*, 48(5) (2010): 1812–1819. □

МИКРОБИОМ І ЗДОРОВ'Я ЖЕНЩИНИ (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ)

Д.С. Янковський, д. біол. н., професор, генеральний директор НПК «О.Д. Пролісок», г. Київ
В.П. Широбоков, д. мед. н., професор, академик НАНУ, академик НАМНУ, зав. кафедрою мікробіології, імунології та вірусології НМУ ім. А.А. Богомольця
Ю.Г. Антипкін, д. мед. н., професор, академик НАМНУ, директор ІПАГ НАМН України, президент Асоціації педіатрів України
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корр. НАМНУ, зам. директора по науковій роботі, зав. відділенням ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України
Г.С. Дымент, к. техн. н., директор наукового центру НПК «О.Д. Пролісок», г. Київ

В последние десятилетия повысился интерес к естественному микробиому – микробным сообществам, колонизирующим слизистые оболочки и кожные покровы человека. Микробиом участвует в метаболических, регуляторных и генетических механизмах жизнедеятельности, а также создает мощную защиту макроорганизма от колонизации чужеродными микроорганизмами. Различными видами микробов обильно населены полость рта, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, кожные покровы.

Установлено, что нарушения вагинального микробиома ассоциируются с развитием бактериального вагиноза, неспецифического (аэробного) и микотического вагинитов. Многочисленные исследования подтвердили эффективность в лечении пациенток с различными формами урологической и акушерско-гинекологической патологии пробиотической терапии, направленной на восстановление естественного микробиома.

Ключевые слова: микробиом, биопленка, микробные сообщества, пробиотики, энтеросорбенты, Симбитер®, Смектовит®.

МІКРОБІОМ І ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Д.С. Янковський, д. біол. н., професор, генеральний директор НПК «О.Д. Пролісок», м. Київ
В.П. Широбоков, д. мед. н., професор, академик НАНУ, академик НАМНУ, зав. кафедрою мікробіології, імунології та вірусології НМУ ім. О.О. Богомольця
Ю.Г. Антипкін, д. мед. н., професор, академик НАМНУ, директор ІПАГ НАМН України, президент Асоціації педіатрів України
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корр. НАМНУ, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України
Г.С. Дымент, к. техн. н., директор наукового центру НПК «О.Д. Пролісок», м. Київ

В останні десятиліття підвищився інтерес до природного микробиому – микробних спільнот, що колонізують слизові оболонки і шкірні покриви людини. Микробиом бере участь у метаболічних, регуляторних та генетичних механізмах життєдіяльності, а також створює потужний захист макроорганізму від колонізації чужорідними мікроорганізмами. Різними видами микробів рясно населені порожнина рота, верхні дихальні шляхи, шлунково-кишковий і урогенітальний тракты, шкірні покриви.

Встановлено, що порушення вагінального микробиому асоціюються з розвитком бактеріального вагінозу, неспецифічного (аеробного) і микотичного вагінітів. Численні дослідження підтвердили ефективність у лікуванні пацієнток із різними формами урологічної та акушерсько-гінекологічної патології пробиотичної терапії, спрямованої на відновлення природного микробиому.

Ключові слова: микробиом, біоплівка, микробні спільноти, пробиотики, ентеросорбенти, Симбітер®, Смектовіт®.

MICROBIOME AND WOMEN'S HEALTH (LITERATURE REVIEW)

D.S. Yankovskiy, MD, professor, general director of the science production company "O.D. Prolisok", Kyiv
V.P. Shyrobokov, MD, professor, academician of the NAS of Ukraine, academician of the NAMS of Ukraine, head of the Microbiology, Immunology and Virology Department, National Medical University named after O.O. Bogomolets
Y.G. Antypkin, MD, professor, academician of the NAMS of Ukraine, director of the Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the NAMS of Ukraine, president of the Association of Pediatricians of Ukraine
T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine
H.S. Dyment, PhD, director of the science centre SPC "O.D. Prolisok", Kyiv

In recent decades increased interest in natural microbiome - microbial communities colonizing the mucous membranes and skin of human. Microbiome is involved in metabolic and genetic regulatory mechanisms of human life, and also creates a powerful defense of microorganism from colonizing alien microorganisms. Mouth, upper respiratory tract, gastrointestinal and urogenital tract, skin are populated by different types of microorganisms.

It was found that the breach of the vaginal microbiome associated with the development of bacterial vaginosis, nonspecific (aerobic), vaginitis and mycotic vaginitis. Numerous studies have confirmed the effectiveness of probiotic therapy in the treatment of patients with various forms of urological and obstetrical and gynecological pathology, aimed at restoring the natural microbiome.

Keywords: microbiome, biofilm, microbial communities, probiotics, chelators, Symbiter®, Smectovit®.