

Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита

*Е. И. ЕРМОЛЕНКО¹, О. Е. ПУНЧЕНКО¹, Л. С. ВОРОПАЕВА¹,
А. В. СВАРВАЛЬ², М. П. КОТЫЛЕВА¹, А. Н. СУВОРОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Probiotics and Autoprobiotics in the Treatment of Experimental Vaginitis

*ELENA I. ERMOLENKO¹, OLGA E. PUNCHENKO¹, LYUBOV S. VOROPAIEVA¹,
ALENA V. SWARWAL², MARINA P. KOTYLEVA¹, ALEXANDER N. SUVOROV¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Широкая распространённость воспалительных заболеваний влагалища у женщин разных возрастных категорий, существенное ухудшение качества жизни при их наличии, а также неблагоприятное влияние на зачатие и течение беременности делают актуальным поиск путей для более эффективной и безопасной терапии вагинитов. В статье представлены результаты лечения экспериментального стафилококкового вагинита пробиотиками и аутопробиотиками на моделях крыс, в том числе с гормонизированным циклом после овариэктомии, доказана эффективность местного применения пробиотического штамма *E. faecium* L3 у крыс. Он оказался эффективным как у крыс с гормонизированным циклом, так и у крыс с сохранёнными яичниками. Среди испытанных аутопробиотических и гомологичных (крысиных) штаммов после введения бифидобактерий избавление от стафилококков происходило быстрее, но лактобациллы надёжнее защищают от рецидива инфекции. При этом гомологичные штаммы и лактобациллы, и бифидобактерии способствуют более быстрой элиминации патогена, чем аутоштаммы.

Ключевые слова: вагинит; пробиотик; аутопробиотик; бифидобактерии; лактобациллы; энтерококки; *Enterococcus faecium* L3

Для цитирования: Ермоленко Е. И., Пунченко О. Е., Ворopaева Л. С., Сварваль А. В., Котылева М. П., Суворов А. Н. Пробиотики и аутопробиотики в терапии экспериментального вагинита. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 29–35. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-29-35>.

Abstract

The wide prevalence of inflammatory vaginal diseases in women of different ages, a significant deterioration in the quality of life due to their presence, as well as an adverse effect on conception and the course of pregnancy make the search for more efficient and safe therapy of vaginitis an urgent issue. The article presents the results of experimental staphylococcal vaginitis treatment with probiotics and autoprobiotics in rat models, including hormonized animals after ovariectomy. The effectiveness of topical application of the probiotic strain *E. faecium* L3 in rats has been confirmed. The probiotic proved to be effective both in rats with a hormonized cycle and in rats with preserved ovaries. Among the tested autoprobiotic and homologous (rat) strains, the elimination of staphylococci occurred faster after the introduction of bifidobacterial. However, lactobacilli are more reliable in protection against the recurrence of infection. At the same time, homologous strains of both lactobacilli and bifidobacteria contribute to faster elimination of the pathogen compared to autostamps.

Keywords: vaginitis; probiotic; autoprobiotic; bifidobacteria; lactobacilli; enterococci; *Enterococcus faecium* L3

For citation: Ermolenko E. I., Punchenko O. E., Voropaeva L. S., Swarwal A. V., Kotyleva M. P., Suvorov A. N. Probiotics and autoprobiotics in the treatment of experimental vaginitis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 11–12: 29–35. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-29-35>.

Введение

Эндогенная микробиота женской репродуктивной системы формирует сбалансированную экосистему, состоящую из бактерий, простейших, грибов и вирусов, и играет важную роль в защите от инфекций [1–4]. Это достигается в том числе и путём обеспечения колонизационной резистентности [1, 2]. В основе врождённых факторов иммунитета лежит ряд механизмов, одним из которых является препятствие адгезии аллохтонных микроорганизмов. К другим важным механизмам относится продукция лактата (молочной кислоты), перекиси водорода, ферментов, обладающих антимикробным эффектом, бактериоцинов, которые напрямую препятствуют жизнедеятельности аллохтонных микробов [2]. Тем не менее, бактериальный аэробный вагинит регистрируется у от 5 до 10% женщин в популяции [5]. Это чаще всего хронический клинически выраженный вагинит, этиологическим агентом которого является в том числе и *Staphylococcus aureus*. Как правило у пациентов имеются жалобы на выделения жёлтого цвета в течение нескольких лет и неоднократные попытки терапии с использованием антибиотиков и других антимикробных препаратов [6]. Нередко вагиниту предшествует дисбиоз влагалища, проявляющийся в снижении количества либо полном отсутствии лактобацилл и в увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [7, 8].

Замена антибиотиков альтернативными препаратами прописана в Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г., утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. В ней говорится, что «распространение антимикробной резистентности является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран». Основными направлениями реализации мероприятий, направленных на совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью, являются разработка и внедрение методов диагностики состояния микробиоты, методов её сохранения или восстановления, в том числе с помощью пробиотиков, нормализующих микробиоту.

Несмотря на активное исследование эффекта пробиотиков при лечении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, многие вопросы всё ещё остаются не решёнными. За последние десять лет количество публикаций, затрагивающих эту тематику, выросло в 1,5 раза. Обсуждаются пути и кратность введения препаратов, дозировки, штаммы микроорганизмов, входящие в их состав, комбинация пробиотиков

с химиопрепаратами [9–11]. Введение биопрепаратов может быть либо местным на слизистую влагалища в форме суппозиториев, влагалищных тампонов, либо *per os*. При этом микроорганизмы должны не только выживать, но и сохранять полезные свойства в желудочно-кишечном тракте. Чаще всего при назначении биопрепаратов предпочтение отдаётся местным формам, при применении которых пробиотик применяют локально [12]. Введение пробиотиков трансвагинально является более удобным и эффективным по сравнению с энтеральным введением [12, 13].

Эффект пробиотического препарата напрямую зависит от штамма микроорганизма и дозы воздействия. Так, например, в исследовании рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) были представлены доказательства неадекватного дозирования микроорганизмов в коммерческих препаратах, а также было обнаружено несоответствие функциональных свойств паспорту штамма и присутствие контаминирующей флоры [13].

Основными бактериями для коррекции дисбиотических состояний и местного лечения вагинита являются представители рода *Lactobacillus* [14–21], при этом незаслуженно мало внимания отводится пробиотическим энтерококкам [21]. В настоящее время проведено комплексное исследование пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, успешно использующегося в России и за рубежом для терапии самых различных заболеваний [22–24]. Изучение этого штамма включало исследование его генома, биологических свойств в системах *in vitro* и *in vivo* на моделях дисбиоза кишечника крыс Вистар и вагинита у мышей, вызванного стрептококком группы В [25, 26]. Отправной точкой для создания данной модели и выбора стратегии исследования послужила серия экспериментов, связанных с изучением антибактериальной активности штамма *E. faecium* L3 при экспериментальном вагините у беспородных белых мышей. Была выявлена антагонистическая активность *E. faecium* L3 по отношению к различным патогенным микроорганизмам. Используя методы двухслойного агара и культивирования индикаторных микроорганизмов в присутствии супернатантов в жидкой среде, показано, что штамм *E. faecium* L3 может ингибировать рост таких бактерий, как кишечная палочка, золотистый стафилококк, протей, стрептококки групп А, В, С, D и G. Авторами было доказано, что противовоспалительное и заживляющее действие препарата, содержащего *E. faecium* L3, было выражено сильнее, чем при приёме антибиотика (эритромицина). Однако исследований локального эффекта штамма при интравагинальном исследовании проведено недостаточно.

Подходом, направленным на преодоление низкой адаптации пробиотиков к организму, является применение аутопробиотиков — индигенных облигатных представителей микробиоты человека, выделенных из организма и повторно введённых в него после накопления биомассы полезных бактерий. Этот вариант имеет бесспорные преимущества. Длительная персистенция вследствие высокой адаптации к условиям существования в конкретном организме, наряду с антагонистической активностью к патогенным микроорганизмам, иммуномодулирующими свойствами, объясняют успехи, достигнутые при использовании аутопробиотиков для терапии синдрома раздражённого кишечника, болезни Паркинсона и коррекции дисбиоза, возникшего после антибиотикотерапии [26]. Следует подчеркнуть, что технология использования компонентов собственной микробиоты для коррекции дисбиоза была впервые предложена отечественными учёными под руководством Б. А. Шендерова [27] и позже модифицирована в работах руководителя проекта и сотрудников отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ» под руководством А. Н. Суворова [26]. Важно, что терапия аутопробиотиками, в отличие от недостаточно безопасных технологий гетерологичной и гомологичной трансплантации микробиоты и использования пробиотиков, активно развивается в России и относится к приоритетным.

Цель исследования — оценка эффективности пробиотических и аутопробиотических штаммов для местной эрадикации *S.aureus* на различных моделях экспериментального вагинита у крыс.

Материал и методы

Экспериментальный стафилококковый вагинит воспроизводили на крысах породы Вистар (масса 180–200 г), полученных из Раполово. Были использованы две модели экспериментальных животных: первая учитывала фазу гормонального цикла и включала введение золотистого стафилококка в критический период после течки, которая обычно способствует быстрому выведению транзитных микроорганизмов; для второй модели использовали крыс той же породы, но без овариоэктомии.

Животные содержались в условиях вивария. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Эксперименты проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при ФГБНУ «ИЭМ» в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики, предусматривающими приведение всех доклинических, клинических и экспертных исследований в соответствие с международными стандартами GLP.

Для создания инфекции был использован штамм *S.aureus* LV (коллекция отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»). Заражали крыс интравагинально двукратно с интервалом 24 ч, в дозе 10,5 lg КОЕ /мл.

В качестве гетерологичного (не крысиного) пробиотического штамма использовали *E.faecium* L3 (ООО «Авена», г. Санкт-Петербург). Штамм был депонирован в коллекции Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной микробиологии и в международной коллекции Лаборатории микробиологии, Университет Гента (LMG P-27496). Геном штамма *E.faecium* L3 полностью секвенирован (GenBank № SUB167269): его размер составляет 2 629 318 пар оснований и содержит 2 717 генов. Анализ генома *E.faecium* L3 позволил установить в нём наличие генов, кодирующих четыре бактериоцина: EntA, EntB, EnxA и EnxB.

Лактобациллы и бифидобактерии, выделенные из влагалища крыс, после изучения на отсутствие факторов вирулентности использовали в качестве аутопробиотиков и пробиотиков (гомологичных, крысиных).

Все использованные в эксперименте культуры бактерий хранили при –72°C в жидких питательных средах, в которых они выращивались, с добавлением глицерина до 25%.

Часть животных была выделена в контрольную группу; им вместо биопрепаратов вводили аналогичное количество фосфатного буфера.

Модель с синхронизированным циклом. Для возобновления половых циклов крысам с удалёнными яичниками вводили по 5 мкг эстрадиол-дипропионата в 0,5 мл масляного раствора. В дальнейшем 1 раз в день готовили влажалошечные мазки. Препараты фиксировали спиртом, окрашивали по методу Романовского-Гимза и исследовали при помощи световой микроскопии с увеличением в 400 и 900 раз. По изменению картины влажалошечных мазков определяли фазы полового цикла животных. Заражение крыс проводили через 7 дней после гормональной стимуляции. Этот период соответствовал периоду «после течки».

Предварительно исследовали влияние молочнокислой закваски *E.faecium* L3 $5,5 \times 10^8$ КОЕ/мл, использованной *per vaginum* у овариоэктмированных крыс после введения им эстрадиола и интактным крысам. Закваски вводили спустя 14 дней после операции, когда наступало состояние покоя, а затем стимулировали длительную течку в течение 7 дней введением эстрадиола. Животным вводили пробиотические закваски в течение 7 и 14 дней. Ежедневно проводилось наблюдение за клиническим состоянием животных и делались мазки из влагалища крыс. На фоне введения пробиотиков (на 2-й и 3-й дни) у крыс наблюдался умеренный лейкоцитоз до 10 клеток в поле зрения. Токсического действия на эпителий слизистой влагалища и матки крыс не обнаружено.

Модель без учёта цикла. Перед началом эксперимента у крыс были взяты мазки из влагалища для получения штаммов лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков с целью их дальнейшего использования для лечения вагинита в качестве пробиотических гомологичных штаммов и аутопробиотиков.

Культуры лактобацилл выращивали на жидкой среде MRS (Lactobacillus MRS Broth, «Himedia», Индия) или на плотной среде MPC-4 («НИЦФ», Россия). Энтерококки культивировали в бульоне BHI (Brain Heart Infusion Broth, «Gibco Diagnostics», США) и на триптозном агаре («FERAK», Германия). Для выращивания бифидобактерий использовали Бифидум-среду (Оболонск). Чашки с лактобациллами и бифидобактериями инкубировали в Anoxomat® (производство Advanced Instruments Inc., США).

Так как энтерококки удалось получить менее, чем у 5% животных, у этой группы в качестве лечения использовали *E.faecium* L3. В результате всех животных разделили на группы по 7–8 особей в каждой в зависимости от дальнейшего проводимого лечения.

На четвёртый день после индуцирования вагинита и затем в течение 3 дней крысам вводили аутопробиотики — собственные лактобациллы и бифидобактерии; тем животным, от которых не удалось получить аутопробиотические штаммы, вводили лактобациллы и бифидобактерии от крыс-доноров.

Контрольные смывы брали в течение 10 дней после начатого лечения; выросшие колонии изучали классическим бактериологическим методом. Дважды в течение эксперимента (перед заражением и на 6-й день после начатого лечения) мазки исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Коммерческий набор Фемофлор-16 позволяет из одной биопробы выполнить количественную оценку как урогенитальной нормобиоты, так и микроорганизмов, участвующих в развитии дисбиотических процессов — *Lactobacillus* spp., Enterobacteriaceae, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Megasphaera* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma genitalis*.

Статистические методы. Сравнительный анализ проводили с помощью дисперсионного анализа с апостериорным тестом HSD для неравных N в программе Statistica-8. Для сравнения долей использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса. Для установления статистических взаимосвязей исследуемых параметров использовали корреляцию Спирмена. Достоверными при всех статистических анализах считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Синхронизированная модель. К четвёртому-пятому дню исследования у крыс со стафилококковым вагинитом, получавших лечение пробиотиком *E.faecium* L3, была отмечена полная элиминация *S.aureus*. В это же время у крыс контрольной группы до шестого дня исследования продолжалось выделение *S.aureus*. Результаты лечения стафилококкового вагинита пробиотическим штаммом *E.faecium* L3 с использованием овариоэктомизированных крыс с синхронизированным путём введения гормональных препаратов циклом представлены на рис. 1.

Обращала на себя внимание способность пробиотических энтерококков заселять влагалище крыс опытной группы не ранее 3-го дня наблюдений, когда патогенные бактерии элиминировали или находились в количестве менее 2 lg KOE /мл (рис. 2).

Следует отметить, что через 24 ч после заражения титры условно-патогенных микроорганизмов были высокими у крыс из всех групп и для *S.aureus* составили от 4,52 до 6,44 lg KOE/мл. В следующие дни во всех группах наблюдалось снижение инфицированности, но в опытной группе эта тенденция была выражена сильнее. К 4-5 дню исследования у крыс, получавших лечение пробиотиком, была отмечена полная элиминация стафилококков. В это же время у крыс контрольных групп до 6 дня исследования наблюдалась контаминация вагины *S.aureus* в количестве от 2,2 до 2,9 lg KOE /мл.

В результате гистологических исследований влагалища овариоэкта-

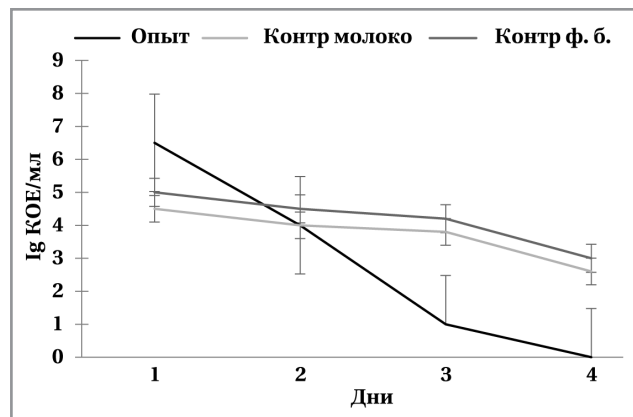


Рис. 1. Динамика выделения *S.aureus* у крыс с синхронизированным циклом.

Fig. 1. Dynamics of *S.aureus* excretion in rats with a synchronized cycle.

мированных крыс после введения эстрадиола и пробиотиков в течение 10 дней патоморфологические изменения слизистой оболочки влагалища крыс обнаружить не удалось. Она была выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием, среди клеток которого патологические перестройки отсутствовали. В собственной пластинке слизистой оболочки, располагающейся сразу под эпителием и представленной волокнистой соединительной тканью, обнаруживались немногочисленные лимфоциты, макрофаги и плазматические клетки. Гранулярные лейкоциты — нейтрофилы и эозинофилы, присутствие которых в виде скоплений характерно для острой фазы воспалительного процесса, в слизистой оболочке и вообще в стенке вагины не обнаружены. Численность кровеносных капилляров не была увеличена, а в их просветах избыточных клеточных скоплений не наблюдалось. Мышечная

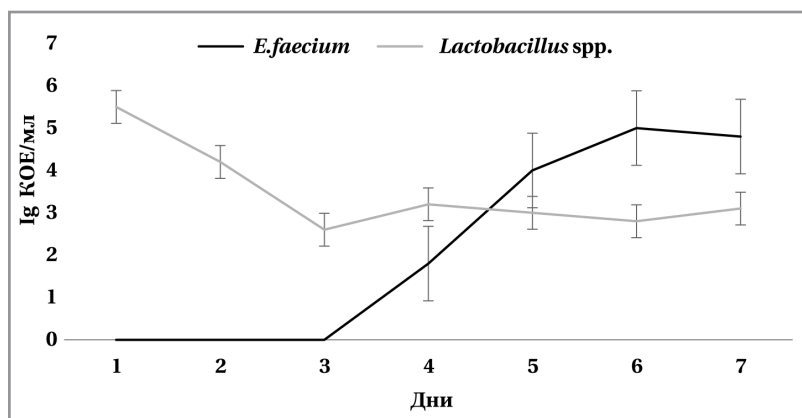


Рис. 2. Выделение пробиотических энтерококков L5 и индигенных лактобацилл на фоне лечения вагинита *E.faecium* L3.

Fig. 2. Isolation of probiotic enterococci L5 and indigenous lactobacilli during the treatment of vaginitis with *E.faecium* L3.

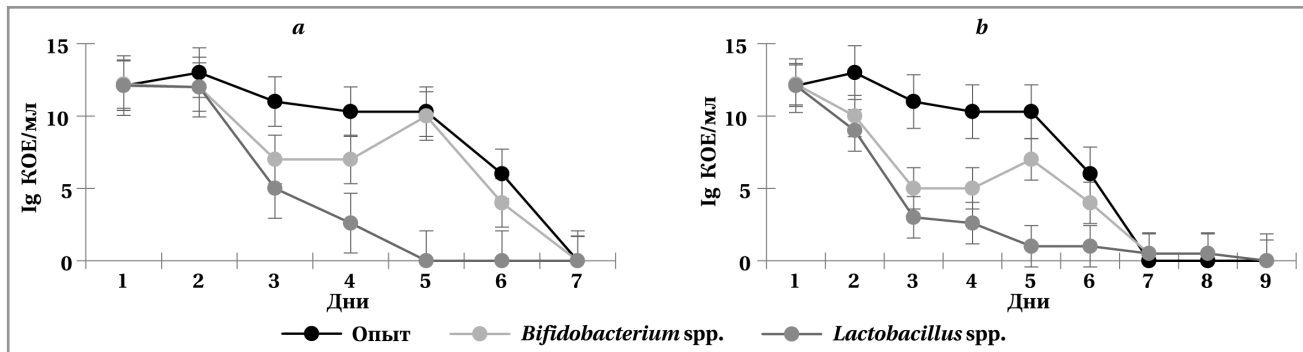


Рис. 3. Динамика количественного содержания *Staphylococcus aureus* во влагалище крыс, получавших аутопробиотические (а) или гомомологичные (б) лактобациллы и бифидобактерии.

Fig. 3. Dynamics of the quantitative content of *Staphylococcus aureus* in the vagina of rats treated with autoprobiotic (a) or homologous (b) lactobacilli and bifidobacteria.

и адвентициальная оболочка вагины также без патологических изменений.

Таким образом, на модели крыс с синхронизированным половым циклом доказана антистафилококковая эффективность местного действия пробиотических энтерококков, которые начинали оказывать влияние на рост *S. aureus* после трёхдневной адаптации к новым условиям существования *in vivo*. Выявленное нежелательное снижение популяции лактобацилл предполагало дальнейшее изучение микробиоты влагалища и рассмотрение новых вариантов пробиотических и аутопробиотических средств при локальной терапии вагинита.

Несинхронизированная модель. На следующем этапе исследования была использована более простая модель экспериментального вагинита, которая несмотря на отсутствие синхронизации полового цикла животных, позволила избежать травматичной операции и введения синтетических гормонов. Для лечения стафилококкового вагинита более эффективным оказалось использование аутолактобацилл: 75% крыс освобождались от инфекции на четвёртый день после начала лечения, а после пятого дня от начала лечения происходила полная элиминация возбудителя. Часть крыс, пролеченных аутобифидобактериями, переставали выделять стафилококк уже на третий день после терапии, но на пятый день у 47% животных стафилококк появлялся снова.

Наиболее антагонистически активные в отношении стафилококков штаммы лактобацилл и бифидобактерий были использованы как гомологичные крысиные штаммы. В системе *in vivo* они оказывали более выраженный терапевтический эффект по сравнению с аутоштаммами. Уже к третьему дню происходила элиминация стафилококков у 83% крыс в обеих группах. Однако к пятому дню у 14% крыс, получавших бифидобактерии, был зафиксирован рецидив инфекции, который сопровождался выделением стафило-

кокков. К восьмому дню в каждой группе остались по одной крысе, не избавившиеся после лечения от стафилококковой инфекции. После девятого дня наблюдения стафилококк выделить не удалось. В контрольной группе на третий и четвёртый день сохранялось стойкое массивное выделение стафилококков у 85,5% крыс. Полная элиминация патогена была зафиксирована к десятому дню от начала эксперимента.

Результаты элиминации стафилококка на фоне лечения аутопробиотиками и пробиотиками на несинхронизированной модели представлена на рис. 3.

Пробиотический штамм *E. faecium* L3 оказался самым эффективным в лечении вагинита у крыс. В этом случае полная эрадикация инфекции наблюдалась на третьи сутки после начала терапии.

Таким образом, у крыс без синхронизации гормонального цикла периодически происходит снижение выделяемых стафилококков, что связано с физиологическими процессами в организме животных. Но через день-два патогенные бактерии снова появляются в материале, что требует более длительного наблюдения.

У животных, получавших для лечения вагинита аутоштаммы, перед началом эксперимента и на 6 день после начала терапии мазки из влагалища были исследованы в ПЦР-РВ. Общая бактериальная масса у крыс, получавших аутобифидобактерии, увеличилась на два порядка (с 10^5 до 10^7 по нижней границе), у получавших лактобациллы — не изменилась. Также у леченных аутобифидобактериями крыс увеличилось количество *Streptococcus* spp. и *Eubacterium* spp. до 10^5 (до эксперимента — 10^3 – 10^4), при этом стрептококки и анаэробные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp.) обнаружены в два раза чаще, чем у крыс, леченных аутолактобациллами. У всех крыс, леченных аутопробиотиками, произошла элиминация микоплазм, а количество грибов рода *Candida* оста-

лось без изменений. Данные по ПЦР-РВ представлены рис. 4.

Изменения аутохтонных условно-патогенных бактерий во влагалище крыс на шестой день после введения аутопробиотических штаммов представлено на рис. 4.

Аутопробиотические бифидобактерии оказывают значимые изменения на микробиоту влагалища крыс: достоверно чаще стали обнаруживаться *Streptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. В то время как введение аутолактобацилл приводит к снижению частоты стрептококков и не влияет на выделение других бактерий.

Заключение

1. Доказана перспективность местного применения пробиотического штамма *E.faecium* L3, оказывающего эрадикационное действие при терапии стафилококкового вагинита у крыс как с синхронизированным циклом, так и с сохранёнными яичниками.

2. Аутопробиотические и гомологичные крысиные штаммы бифидобактерий при введении снижали популяцию стафилококков быстрее, чем в случае использования лактобацилл, но при этом отмечался рецидив инфекции.

3. Введение аутопробиотических и гомологичных крысиных штаммов лактобацилл приводило к полной эрадикации стафилококковой инфекции и уменьшению количественного содержания аутохтонных стрептококков.

4. При отсутствии аутопробиотических штаммов бактерий можно использовать гомологичные штаммы, которые в случае их селекции по антагонистической активности вызывают более быструю элиминации патогена.

Литература/References

1. Ling Z., Liu X., Chen X., Zhu H., Nelson K., Xia Y., Li L. et al. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microbial Ecol.* 2011; 61 (3): 704–714. doi: 10.1007/s00248-011-9813-z.
2. Ришук С. В., Пунченко О. Е., Малышева А. А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. *Бюллетень Оренбургского научного центра.* 2013; 4: 15. [Rishuk S., Puchenko O., Malysheva A. Endogennaya mikrobiota vlagalishha i eyo regulyaciya. *Byulleten` Orenburgskogo Nauchnogo Czentra.* 2013; 4 (15). (in Russian)]
3. Пунченко О. Е., Березницкая Е. А., Ермоленко Е. А. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>. [Puchenko O., Berezniatskaya E., Ermolenko E. Female genital microbiota: health, pathology, ways of correction. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2021; 3: 18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>. (in Russian)]
4. Buck G. Diversity of the human vaginal microbiome. *J Bacteriol Parasitol.* 2014; 05 (04): 5.
5. Дамарад А. Л., Гончар О. А. Диагностика бактериального вагиноза и аэробного вагинита методом амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени (ПЦР). *Дерматовенерология. Косметология.* 2016; 2 (1): 60–65. [Damarad A. L., Gonchar O. A. Diagnostika bakterial'nogo vaginoza i aerobnogo vaginita metodom amplifikatsii nukleinovykh kislot v rezhime real'nogo vremeni (PCR). *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya.* 2016; 2 (1): 60–65. (in Russian)]

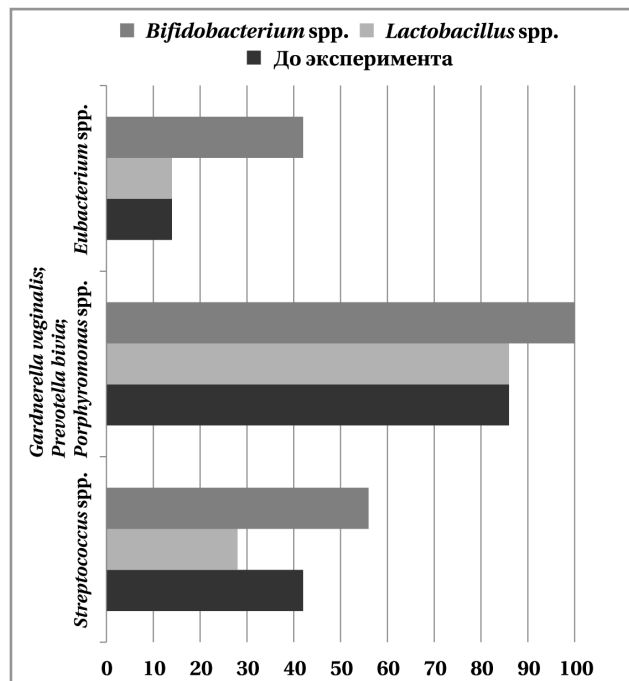


Рис. 4. Изменения частоты обнаружения условно-патогенных бактерий во влагалище крыс после введения аутопробиотических лактобацилл и бифидобактерий.

Примечание. Количество условно-патогенных бактерий > 5 lg КОЕ/мл.

Fig. 4. Changes in detection frequency of opportunistic bacteria in the vagina of rats after the introduction of auto-probiotic lactobacilli and bifidobacteria.

Note. The number of opportunistic bacteria > 5 lg CFU/ml.

Целесообразно продолжение исследований эффективности местного и перорального применения пробиотических и аутопробиотических средств. Полученные данные нужно учитывать при разработке местной терапии вагинитов у женщин.

6. Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2019; 57. [Rossijskoe obshchestvo akushevrov-ginekologov, FGBU «Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni akademika V. I. Kulakova» Ministerstva zdrazvoohraneniya Rossijskoj Federacii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie zabolevanij, soprovozhdayushchihsy patologicheskimi vydeleniyami iz polovyh putej zhenshchin. 2019; 57. (in Russian).]
7. Rubins A. Bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases.* 2011; 203–206.
8. Bautista C., Wurapa E., Sateren W., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016; 3: 4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
9. Tan H., Fu Y., Yang C., Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295 (6): 1331–1339. doi: 10.1007/s00404-017-4366-0.
10. Kolaček S., Hojsak I., Berni Canani R., Guarino A., Indrio F., Orel R. et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 117–24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001603.

11. De Seta F., Parazzini F., De Leo R., Banco R., Maso G., De Santo D. et al. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 182: 136–139. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018.
12. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? BMC Womens Health. 2019; 19 (1). doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
13. Ma L., Su J., Su Y., Sun W., Zeng Z. Probiotics administered intravaginally as a complementary therapy combined with antibiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review protocol. BMJ Open. 2017; 7 (10): e019301. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019301.
14. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? BMC Womens Health. 2019; 19 (1): 25–31. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
15. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Trans Res. 2017; 179: 168–182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
16. Brotman R., He X., Gajer P., Sharma E., Mongodin E.F., Ravel J. et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. BMC Infect Dis. 2014; 28 (14): 471–482. doi: 10.1186/1471-2334-14-471.
17. Gille C., Böer B., Marschal M., Urschitz M.S., Heinecke V., Hund V. et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215 (5): 608–615. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.021.
18. Li C., Wang T., Li Y., Zhang T., Wang Q., Heet J. al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Pharmacol. 2019; 1–39. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
19. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. Beneficial microbes. 2019; 10 (1): 19–26. doi: 10.3920/BM2018.0075.
20. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. J Lower Genit Tract Dis. 2014; 18: 79–86. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
21. Zommiti M., Chevalier S., Feuilloley M.G.J., Connil N. Special issue enterococci for probiotic use: safety and risk: Microorganisms. 2022; 10 (3): 604. doi: 10.3390/microorganisms10030604.
22. Ermolenko E., Abdurasulova I., Tarasova E., Leontieva G., Kotyleva M., Kramskaya L. et al. Features of the probiotic enterococci influence on the immune system in experimental models of multiple sclerosis and intestinal dysbiosis. Proceedings. 8th Probiotics. Prebiotics & New foods. 2015; 72.
23. Аверина О. В., Ермоленко Е. И., Ратушный А. Ю., Тарасова Е. А., Борячев Ю. Ю., Леонтьева Г. Ф. и др. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo*. Медицинская иммунология. 2015. 17 (5). <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>. [Averina O.V., Ermolenko E.I., Ratushnyi A.Yu., Tarasova E.A., Borshev Yu.Yu., Leontieva G.F. et al. Influence of probiotics on cytokine production in the *in vitro* and *in vivo* systems. Medical Immunology. 2015; 17 (5). <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>. (in Russian)]
24. Suworov A.N., Ermolenko E.I., Alechina G.A., Chernysh A., Karaseva F., Pierr D. Enterococcus as probiotics: what is the advantage? Nutrafoods. 2019; 1: 17–25. <http://dx.doi.org/10.17470/NF-019-0003>.
25. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Большакова К.О., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Клименко В.М. Enterococcus faecium L3 корректирует микробиоту кишечника и модулирует иммунные функции у крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом и пациентов с рассеянным склерозом. Материалы 2-го Всероссийского Конгресса с международным участием «РС и другие демиелинизирующие заболевания», Ярославль. 10–13 сентября 2015. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 2 (8): 45. [Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Ermolenko E.I., Kudryavcev I.V., Serebryakova M.K., Bol'shakova K.O., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Klimenko V.M. Enterococcus faecium L3 korrektriruet mikrobiotu kishechnika i moduliruet immunnnye funktsii u krys s eksperimental'nym allergicheskim encefalomielitom i pacientov s rasseyannym sklerozom. Materialy 2-go Vserossiyskogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «RS i drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya», Yaroslavl'. 10–13 sentyabrya 2015. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii. 2015; 2 (8): 45. (in Russian)]
26. Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И., Шумихина И. А., Свиридо Д. А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздражённой толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7 (143). [Solov'eva O. I., Simanenkov V. I., Suworov A. N., Ermolenko E. I., Shumihina I. A., Svirido D. A. Ispol'zovanie probiotikov i autoprobiotikov v lechenii sindroma razdrzhennoj tolstoy kishki. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2017; 7 (143). (in Russian)]
27. Патент РФ на изобретение №2139070 C1/ 31.03.1999. Шендеров Б. Ф., Манвелова М. А. Патент. Способ получения аутопробиотика, содержащего живые бифидобактерии и лактобациллы. Доступно по: <http://patents.google.com/patent/RU2139070C1/ru>. Ссылка активна на 05.06.2022. [Patent RUS №2139070 C1/ 31.03.1999. [Shenderov B. F., Manvelova M. A. Patent. Sposob polucheniya autoprobiotika, soderzhashchego zhivye bifidobakterii i laktobacilly. Dostupno po: <http://patents.google.com/patent/RU2139070C1/ru>. Ssylka aktivna na 05.06.2022. (in Russian)]

Информация об авторах

Ермоленко Елена Игоревна — д. м. н., заведующий лабораторией биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Пунченко Ольга Евгеньевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Воропаева Любовь Сергеевна — аспирант, лаборант исследовательского отдела молекулярной микробиологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Сварваль Алена Владимировна — старший научный сотрудник, заведующий лабораторией идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Котылева Марина Петровна — научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», Россия, Санкт-Петербург, Россия

Суворов Александр Николаевич — д. м. н., профессор, Член-корреспондент Российской Академии наук, заведующий отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

About the authors

Elena I. Ermolenko — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Biomedical Microecology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Olga E. Punchenko — Ph. D. in medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Biomedical Microecology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Lyubov S. Voropaeva — Ph. D. student, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Alena V. Swarwal — Senior Researcher, Head of the Pathogen Identification Laboratory, Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia

Marina P. Kotyleva — Research Associate, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Alexander N. Suworov — D. Sc. in Medicine, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Chief of Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia