

С.А. Дьяконов, О.А. Раевская

Белый шум микробиоты

Поддержание зубиоза
в организме женщины

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profmedia

2022

УДК 618.1
ББК 57.12
Д93

Авторы:

Дьяконов Сергей Александрович, канд. мед. наук, StatusPraeSENS; *Раевская Ольга Анатольевна*, канд. мед. наук, StatusPraeSENS (Москва).

Д93 Белый шум микробиоты. Поддержание эубиоза в организме женщины : Информационный бюллетень / С.А. Дьяконов, О.А. Раевская. — М. : Редакция журнала StatusPraeSENS, 2022. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-63-5

Интерес к пробиотикам возрастает как в медицинских кругах, так и в обществе в целом. Многие акушеры-гинекологи рассматривают назначение средств этой группы в качестве естественного и безопасного способа сбалансировать состав вагинальной микробиоты, обеспечив поддержку во время антибактериальной терапии или помощь в восстановлении после дисбиоза. Не все клинические исследования подтвердили эффективность этого подхода, но иного трудно ожидать в ситуации, когда различия между работами огромны.

В последние годы особое внимание исследователей уделено оценке того, как пробиотики могут обеспечить поддержку женского здоровья на протяжении всей жизни, принимая во внимание особенности организма, в первую очередь циклические гормональные изменения в репродуктивный период. Тщательное изучение микробиома человека и совершенствование профильных технологий открывают врачам путь к разработке нового поколения терапевтических подходов при лечении инфекционных (и не только!) заболеваний.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 618.1
ББК 57.12**

ISBN 978-5-907218-63-5

© Дьяконов С.А., Раевская О.А., 2022
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2022

Впервые назначить лактобациллы при лечении заболеваний мочеполовой системы женщин предложил канадский уролог Эндрю Брюс (Andrew Bruce) в 1973 году¹. Спустя почти полвека «акушерско-гинекологические» пробиотики стали важным направлением для средств этой группы. Впрочем, полезные бактерии «проникли» во многие отрасли — от педиатрии до геронтологии.

Метаболические особенности, ключевые характеристики адаптации, безопасность и молекулярные механизмы действия пробиотиков — исследователи продолжают уточнять особенности полезных микроорганизмов. В третьем десятилетии XXI века специалисты активно используют геномические технологии — «пробиогеномика» направлена на оценку как уже вошедших в практику средств, так и кандидатов в новые пробиотики².

Интерес к пробиотикам возрастает как в медицинских кругах, так и в обществе в целом. Многие акушеры-гинекологи рассматривают назначение средств этой группы — как *per vaginam*, так и *per os* — в качестве естественного и безопасного способа сбалансировать состав вагинальной микробиоты, обеспечив поддержку во время антибактериальной терапии или помощь в восстановлении после дисбиоза³. Не все клинические исследования подтвердили эффективность этого подхода, но иного трудно ожидать в ситуации, когда различия между работами в отношении использованных штаммов, этнорасового состава и возраста популяции, а также дизайнов огромны.

В последние годы особое внимание исследователей уделено оценке того, как пробиотики могут обеспечить поддержку женского здоровья на протяжении всей жизни, принимая во внимание особенности организма, в первую очередь циклические гормональные изменения в репродуктивный период. Поиск оптимальных видов и штаммов, способных сохранить здоровье женщины и способствовать поддержанию вагинального (и не только!) нормобиоза, продолжается⁴.

Что такое пробиотик?

Согласно принятому более 20 лет назад определению рабочей группы экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций (ФАО; от англ. Food and agriculture organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики — это «живые микроорганизмы, приём адекватных количеств которых обеспечивает положительное влияние на организм хозяина»⁵. Что это означает на практике? Входящие в состав пробиотических средств штаммы бактерий должны отвечать четырём критериям⁶.

- Точная характеристика.
- Безопасность при назначении согласно запланированным целям.
- Положительный эффект по результатам хотя бы одного успешного клинического исследования, выполненного согласно принятым научным стандартам, или рекомендации и указания профильных региональных или национальных органов.

■ **Существование** в достаточной для обеспечения эффекта дозе на протяжении всего срока годности продукта.

Точной характеристикой служит **корректное описание** состава пробиотика с указанием рода, вида и штамма бактерии. Оздоровительные эффекты пробиотиков **штаммоспецифичны**, однако это не всегда учитывают в исследованиях, рекомендациях, а также при производстве и продвижении препаратов и информировании потребителей. Различные пробиотические штаммы одного и того же вида при секвенировании имеют несхожие последовательности 16S рибосомальной РНК, отличаются по потреблению углеводов и по устойчивости к воздействиям окружающей среды (солёность, рН, антибиотики)⁷.

Для акушеров-гинекологов наибольшее значение имеет принятое в 2020 году микробиологами решение о крупной реорганизации семейства *Lactobacillaceae*. По её итогам род *Lactobacillus* «дал начало» 23 новым. В частности, хорошо известный вид *L. rhamnosus*, относящийся к числу наиболее изученных, «образцовых» пробиотиков, теперь точнее именовать *Lacticaseibacillus rhamnosus*. Тем не менее в широком понимании все эти виды справедливо называть **лактобациллами**⁸. Отметим, что старые названия по-прежнему часто используют в научной литературе.

[В период гестации и кормления грудью микробиом женщины претерпевает многочисленные изменения, которые воздействуют как на дальнейшие формы симбиоза макроорганизма и микрофлоры, так и на здоровье самой пациентки. Это открывает новые терапевтические возможности.]

Презумпция безопасности

Такой критерий пробиотика, как **безопасность**, расценивают как вполне доказанный для содержащих лактобациллы препаратов. Одобренные к применению в США средства этой группы принадлежат к классификационной категории «рассматриваемые как безопасные» (Generally regarded as safe, GRAS) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA)⁹. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (European food safety authority, EFSA) использует для них аналогичный разряд — «ограниченная презумпция безопасности» (Qualified presumption of safety, QPS)¹⁰.

Во врачебной среде подобные заключения часто стимулируют скепсис в отношении пробиотиков по принципу «нет побочных эффектов — нет и эффективности». Таких критиков можно «успокоить»: **нежелательные явления** при использовании средств этой группы описаны в медицинской литературе. Пробиотики способны вызывать системные инфекции и иммуностимуляцию, нарушать обмен веществ и даже участвовать в горизонтальной передаче генов антибиотикорезистентности с помощью плазмид¹¹.

Именно поэтому к пробиотикам, как и к любым используемым в лечении средствам, необходимо относиться с **осторожностью и уважением**, тщательно подходить к выбору терапевтического подхода в каждом конкретном случае.

Пробиотики и беременность

Для точного выбора пробиотика специалистам целесообразно ознакомиться с результатами научных работ, оценив, насколько препарат соответствует **третьему из вышеперечисленных критериев** — наличию **положительного эффекта** по результатам клинического исследования.

В современных условиях пробиотики могут «сопровождать» женщину на протяжении **всей жизни**. Для акушера-гинеколога несомненное значение имеет использование средств этой группы с учётом интересов потомства — в период **гестации и кормления грудью**. В это время микробиом женщины претерпевает многочисленные изменения, которые воздействуют как на дальнейшие формы симбиоза макроорганизма и микрофлоры, так и на здоровье самой пациентки¹².

Именно поэтому модулирование состава микробиома может стать новым терапевтическим подходом, позволяющим предотвратить метаболические нарушения у беременной и их неблагоприятные «отзвуки» в организме будущего ребёнка. Использование для этой цели пробиотиков позволит **восстановить комменсальную нормобиоту** и обеспечить определённые преимущества для здоровья матери, плода и новорождённого¹³. Средства этой группы в отличие от многих синтетических препаратов можно рассматривать как безопасные для них. Отметим, что по результатам систематического обзора и метаанализа (2021) пробиотики не вызывают значимых нежелательных явлений у таких пациентов¹⁴.

Один из наиболее изученных штаммов лактобацилл, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG)*, эффективно используют в профилактике и терапии заболеваний **желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**. Во время беременности кишечная микробиота претерпевает ряд изменений, обусловленных перестройкой эндокринной и иммунной систем, а также «механическим» фактором — увеличением объёма матки.

С замедлением перистальтики кишечника и **запорами** при беременности сопряжены как системные (высокие концентрации прогестерона в тканях ассоциированы со снижением активности гладкой мускулатуры кишечника), так и локальные (**перестройка микрофлоры**) факторы. Второе обстоятельство служит основанием для использования воздействующих на состав микробиоты пробиотиков для борьбы с этими нарушениями^{15,16}.

Три основных эффекта влияния пробиотиков при **пероральном приёме** включают¹⁷:

- воздействие на микробиоту женщины;
- взаимодействие с клетками эпителия кишечника;
- влияние на иммунную систему.

Третий из перечисленных выше механизмов — **влияние на иммунную систему** — позволяет пробиотикам выступать в роли своего рода **иммуномодуляторов**. Он может быть реализован только при назначении средств *per os* и весьма важен для нормального течения беременности. Действительно, **интестинальный дисбиоз** беременных ассоциирован не только с дискомфортом вследствие запоров — его рассматривают как возможный фактор **риска репродуктивных неудач** вследствие **активации провоспалительных цитокинов**^{18,19}.

* Входит в состав биологически активной добавки к пище «Нормобакт L».

Преждевременные роды (ПР), несомненно, многофакторное состояние, но, по некоторым данным, назначение пробиотиков позволяет снизить частоту этого осложнения беременности. Препараты данной группы могут стать одной из терапевтических стратегий в указанной непростой ситуации²⁰.

Каков предполагаемый механизм действия «иммунобиотических» бактерий, которые включают и LGG? Наилучшим образом он изучен для их **антиаллергической активности** — лактобациллы влияют на секрецию цитокинов, функционирование генов и толл-подобных рецепторов, выработку сигнальных молекул и иммуноглобулина А. Итоговый эффект — сдвиг от Т-хелперного ответа 1-го типа ко 2-му, противовоспалительное воздействие и индукция иммунотолерантности²¹.

[С замедлением перистальтики кишечника и запорами при беременности сопряжены как системные (высокие концентрации прогестерона в тканях ассоциированы со снижением активности гладкой мускулатуры кишечника), так и локальные (перестройка микрофлоры) факторы.]

Вышеперечисленные эффекты важны и в отношении **развития плода**. В частности, пренатальное назначение средств этой группы матерям потенциально способно снизить частоту **аллергических нарушений** у младенцев, в особенности при высоком риске гиперчувствительности²². Актуальные клинические рекомендации Всемирной организации по аллергии (World allergy organization, WAO) советуют использовать пробиотики в перечисленных ниже группах пациентов²³.

- Беременные с высоким риском рождения страдающего аллергией ребёнка.
- Кормящие матери детей с высоким риском аллергии.
- Младенцы с высоким риском аллергии.

В частности, назначение LGG беременным с отягощённым семейным аллергоанамнезом позволило **вдвое снизить частоту** атопического дерматита у младенцев по сравнению с плацебо²⁴. Этот защитный клинический эффект сохранялся до возраста 4 лет²⁵.

Психобиотики?

Ось «кишечник—микробиота—головной мозг», компонентами которой служат собственно гастроинтестинальные ткани, микробиота ЖКТ, иммунная и вегетативная нервная системы, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковое звено, — объект большого внимания клиницистов. Благодаря взаимодействию этих составляющих мозг влияет на **моторную, сенсорную и секреторную функции** ЖКТ, а импульсы пищеварительного тракта поступают в наш «головной центр управления».

Одним из вариантов воздействия на новооткрытую ось стали пробиотики — точнее, **психобиотики**. Такое название получили препараты этой группы, способные вырабатывать нейроактивные субстанции. Они воздействуют на нервную

систему через **нейроиммунные механизмы** и более привычную ось «гипоталамус—гипофиз—надпочечники», симпатoadреналовую систему и воспалительные каскады. Этот эффект может быть использован у пациентов с психическими нарушениями²⁶.

Частота ассоциированных с беременностью депрессивных и тревожных состояний весьма высока и сопряжена с изменениями микробиома²⁷. Как пери-, так и постнатальные депрессии обусловлены множеством факторов, и использование пробиотиков служит одним из возможных подходов в решении этой клинической проблемы. Итоги метаанализа (2022), посвящённого влиянию средств этой группы на ось «кишечник—микробиота—головной мозг», показали, что пробиотики даже способны улучшить психическое состояние матерей, при этом нейроиммунный эффект пробиотиков также штаммоспецифичен²⁸.

Финское исследование (2021) было посвящено использованию пробиотиков и рыбьего жира при депрессивных симптомах беременных ($n=439$) с **избыточной массой тела и ожирением**. Комбинация вышеуказанных средств была ассоциирована со статистически значимым улучшением оценки по Эдинбургской шкале постнатальной депрессии (Edinburgh postnatal depression scale, EPDS) по сравнению с группой «рыбий жир + плацебо» ($p=0,017$)²⁹.

Одно из наиболее перспективных направлений для использования пробиотиков в период беременности — профилактика **гестационного сахарного диабета (ГСД)**. Регулирование состава интестинальной микробиоты с помощью пробиотиков позволяет врачам воздействовать на проявления локального и системного воспаления, снижая проницаемость кишечной стенки и нормализуя активность иммунной системы³⁰. Итоги систематического обзора и метаанализа (2022), посвящённого предотвращению ГСД, показали, что пробиотики способны оказывать **положительное влияние** на такие метаболические параметры, как **концентрация глюкозы в крови**, липидный профиль, маркёры воспаления и окислительного стресса³¹.

[Для нормального течения гестации характерно снижение видового разнообразия микрофлоры влагалища с выраженным преобладанием лактобацилл. Напротив, «срыв» в дисбиоз ассоциирован с повышенным риском многочисленных осложнений беременности, включая ПР.]

Ещё один метаанализ, включивший только рандомизированные контролируемые исследования, был посвящён назначению пробиотиков уже после **манифестации ГСД**. Согласно выводам авторов, средства этой группы способны ненамного снизить уровень глюкозы натощак и оказать положительное воздействие на маркёры воспаления и окисления³². Любопытно отметить, что, по мнению ряда экспертов, про-, пре- и синбиотики могут найти себе место и в комплексной терапии собственно **сахарного диабета** — их эффект на метаболизм незначителен, но они способны занять нишу адъювантных средств³³. Ещё один возможный эффект назначения пробиотиков при беременности — снижение риска **метаболического синдрома** в послеродовом периоде³⁴.

Защита от инфекций

Вероятно, наиболее частой целью назначения пробиотиков при беременности служит профилактика **бактериального вагиноза (БВ)** и его рецидивов³⁵. Для нормального течения гестации характерно снижение видового разнообразия микрофлоры влагалища с выраженным преобладанием лактобацилл. Напротив, «срыв» в дисбиоз ассоциирован с риском осложнений, включая ПР³⁶.

По данным крупных проспективных исследований, частота БВ у беременных развитых стран варьирует от 7,1 до 33,4%^{37,38}. Восстановление доминирования лактобацилл при интравагинальном введении пробиотиков у таких пациенток вполне ожидаемо, но рост популяции молочнокислых палочек и снижение обсеменённости условными патогенами наблюдают и при **пероральном введении**³⁹.

Пероральное назначение комплексных пробиотических препаратов, содержащих несколько штаммов *Lactobacillus spp.* с высокой адгезивной способностью к влажной слизистой и кишечному эпителию, привело к нормализации **микроскопической картины мазков** и уровня рН влагалища при их исходных нарушениях. При этом изоляты вагинальных лактобацилл были генетически идентичны назначенным для перорального приёма. Исследователи сделали вывод, что палочки Додерлейна после назначения *per os* были способны размножиться в кишечнике, преодолеть «перинеальную дистанцию» и колонизировать эпителий влагалища⁴⁰. Отметим, что *Lactocaseibacillus rhamnosus* успешно заселяет эти клетки и способен снижать жизнеспособность таких ассоциированных с БВ патогенов, как *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia*⁴¹.

Успешное использование этой профилактической стратегии позволяет не только снизить риск ассоциированных с БВ осложнений беременности, в том числе ПР, но и сократить объём назначений антибактериальных препаратов⁴². Ещё одна мишень для лактобацилл — **кандидозный вульвовагинит (КВВ)**, поскольку бактерии LGG препятствуют росту и морфогенезу *Candida albicans*, а также адгезии грибов к вагинальным эпителиоцитам *ex vivo*⁴³. Штамм LGG вырабатывает фермент-гидролазу Msp1, которая способна разрушать хитин — основной полимер клеточной стенки гиф⁴⁴.

В борьбе с ПР необходимо уделить внимание и колонизации влагалища **стрептококком группы В** — причиной многих осложнений беременности и возбудителем опаснейших перинатальных инфекций. Обусловленные этим патогеном ПР, послеродовые осложнения, внутриутробное инфицирование, сепсис, менингит, пневмония новорождённых отличаются тяжёлым течением и часто сопряжены с высокой летальностью. Терапия смесью из четырёх штаммов лактобацилл в течение 14 дней показала тенденцию к снижению персистенции *Streptococcus agalactiae* по сравнению с плацебо, хотя различия не достигли статистической значимости⁴⁵.

[По некоторым данным, влияние на состав микробиоты половых путей с восстановлением лактобациллярной популяции во влагалище и полости матки служит перспективным подходом к повышению эффективности циклов вспомогательных репродуктивных технологий.]

ОТГОЛОСКИ ДИСБИОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ



ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СОСТАВА МИКРОБИОМА



Вывод: Сбалансированный микробиом человека — фактор, необходимый для благополучного состояния здоровья. Его можно расценивать как **самостоятельный орган**, сопоставимый по массе с мозгом или печенью. Нарушения его функции влияют на весь макроорганизм и ассоциированы с **многочисленными хроническими заболеваниями**.

По некоторым данным, влияние на состав микробиоты половых путей с восстановлением лактобациллярной популяции во влагалище и полости матки служит перспективным подходом к повышению эффективности циклов **вспомогательных репродуктивных технологий**⁴⁶. Любопытно, что, по некоторым данным, кишечный дисбиоз может быть ассоциирован с бесплодием — даже при условии влагалищного нормобиоза⁴⁷.

Пробиотики, вагинозы и вагиниты

Проблема коррекции дисбиотических нарушений не менее остра и вне репродуктивной проблематики. Влагалище представляет собой **динамическую экосистему**, которой присущи естественные колебания, обусловленные циклическими изменениями уровней половых гормонов. Менструальный цикл, содержание гликогена в эпителии, рН и иммунные реакции — все они влияют на состав локальной микробиоты. Отметим, что эти компоненты взаимосвязаны; например, накопление запасов гликогена в клетках — эстрогензависимый процесс⁴⁸.

Патогенез БВ, в особенности рецидивирующего, остаётся предметом для дискуссий. В частности, в опубликованной в престижном журнале PLoS One в 2013 году научной работе докт. биол. наук Елена Васильевна Шипицына (Санкт-Петербург) и её зарубежные коллеги охарактеризовали БВ как **экологическое расстройство** микробиоты влагалища⁴⁹. Эта парадигма ставит под сомнение стратегическую целесообразность антибактериального лечения с использованием таких препаратов, как метронидазол или клиндамицин.

Необходимо отметить и опубликованные в 2021 году результаты метаанализа использования метронидазола у беременных, включившего 24 исследования, — этот препарат не позволил снизить частоту преждевременных родов и неблагоприятных исходов беременности⁵⁰.

Более того, исследователи стали связывать рецидивы БВ с антибиотикотерапией как таковой. Можно ли считать этиологической антибактериальную терапию при БВ, невоспалительном дисбиотическом состоянии, когда в первую очередь нужно **восстановить баланс** между «обычными жителями» влагалища — лактобациллами — и условно-патогенной микрофлорой⁵¹? С другой стороны, всё чаще в последние годы обсуждают даже возможность полового пути передачи БВ.

Не исключено, что единого механизма, позволяющего описать ход заболевания у всех страдающих БВ, не существует. Для устойчивого клинического выздоровления нужны **комбинированные индивидуализированные подходы** к элиминации ассоциированных с БВ условных патогенов и поддержанию оптимального состава вагинальной микробиоты — и, возможно, позволяющие избежать реинфекции⁵².

БВ — самое частое, но вовсе **не единственное заболевание**, сопровождающееся патологическими выделениями из половых путей женщин. За ним следуют КВВ и трихомонадный вагинит, а также относительно недавно описанный аэробный вагинит. Практикующему врачу необходимо помнить и о многочисленных редких формах дисбиозов⁵³. Впрочем, БВ и КВВ — наиболее распространённые состояния, не в последнюю очередь потому, что их характеризует высокая частота **рецидивов**.

[Для устойчивого клинического выздоровления при БВ нужны комбинированные индивидуализированные подходы к элиминации условных патогенов и поддержанию оптимального состава вагинальной микробиоты — и, возможно, позволяющие избежать реинфекции.]

Насколько врачи могут рассчитывать на такой элемент успешной профилактики рецидивов БВ и КВВ, как **реабилитация микрофлоры**? Пробиотики с лактобациллами должны обеспечивать **реколонизацию молочнокислыми палочками**, активную **выработку лактата** и иных соединений с антимикробными свойствами, а также модуляцию локального иммунного ответа слизистых оболочек. Это средства с **доказанной безопасностью**, способные помочь в восстановлении баланса вагинальной микробиоты⁵⁴.

В Российской Федерации принят второй этап терапии вагинозов и вагинитов с использованием пробиотиков, когда после искоренения патогенов лактобациллы занимают освободившуюся нишу при назначении *per os* или *per vaginam*, способствуя восстановлению **собственной популяции** молочнокислых палочек. Прямое соревнование за место на эпителии, биохимические и иммунные механизмы — пробиотики задействуют все средства для **восстановления нормобиоза**⁵⁵.

Положительные свойства *Lacticaseibacillus rhamnosus* недавно стали мишенью для исследования с использованием методов геномики. Генетики подразделяют этот вид на восемь так называемых филогрупп, и штамм LGG принадлежит к первой из них — PC1. Для PC1 характерно более частое по сравнению с иными филогруппами наличие кластера генов *sraCVA-srtC1* — он кодирует сортаза-зависимые **пили**, которые обеспечивают **прочную адгезию** LGG к эпителию и участвуют в формировании **лактобациллярных биоплёнок**⁵⁶. Ещё два кластера генов, *Bact1* и *Bact2*, кодируют **бактериоцины**⁵⁷. Это специфические природные антимикробные полипептиды, которые быстро и в крайне низких концентрациях разрушают иные бактерии⁵⁸.

Микробиота №1

При всей важности вагинальной микрофлоры кишечная микробиота безоговорочно преобладает в микробиоме человека — и количественно, и качественно. Основанием для этого заключения стало понимание не только широчайшего видового состава интестинальной микробиоты, но и её влияния на здоровье человека.

Пробиотики ЖКТ используют непосредственно в **«гастроинтестинальных целях»** — для борьбы с диареей различного генеза (вирусной, ассоциированной с приёмом антибиотиков, вызванной *Clostridioides difficile*), синдромом раздражённого кишечника, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона. Второе направление — описанные выше не прямые воздействия для предупреждения аллергических расстройств и иных заболеваний⁵⁹. Отметим, что содержащие лактобациллы пробиотики влияют и на местный иммунитет, в первую очередь через модуляцию активности кишечных макрофагов⁶⁰.

При назначении пробиотиков у пациентов с заболеваниями ЖКТ необходимо помнить, что ассоциированная с рядом состояний повышенная проницаемость

слизистой оболочки кишечника может привести к бактериемии⁶¹ или даже фунгеми — описана серия клинических случаев последней при назначении препаратов, содержащих дрожжи рода *Saccharomyces*⁶². Впрочем, и в этой ситуации **эффекты штаммоспецифичны**. Так, белок-постбиотик НМ0539, полученный из LGG, благотворно влияет на барьерную функцию кишечника⁶³. Лабораторные исследования этого штамма позволяют предположить, что бактерии LGG повышают локальную выработку лептина и тем самым способствуют клеточной пролиферации⁶⁴.

Микробиота кишечника важна и для акушеров-гинекологов — несомненный интерес представляют попытки влиять через её состав на течение **синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)**. Согласно современным представлениям, микроорганизмы участвуют в патогенезе СПКЯ⁶⁵. Следуя этой парадигме, восстановление эубиоза с устранением негативного воздействия патогенов может помочь в коррекции различных фенотипов СПКЯ, улучшив **метаболический, воспалительный и гормональный профиль** пациенток⁶⁶. По некоторым данным, пробиотики способны снизить инсулинорезистентность, а пребиотики — улучшить липидный профиль больных СПКЯ⁶⁷.

По результатам недавнего итальянского систематического обзора (2022), пробиотики способны уменьшить **гиперандрогению, воспаление и оксидативный стресс** при СПКЯ, в особенности в комбинации с селеном⁶⁸. Тем не менее для уточнения перспектив пробиотиков и иныхнутрицевитических подходов к ведению женщин с СПКЯ нужны дальнейшие исследования.

[Возрастная гипоестрогемия ведёт к истончению эпителия влагалища и истощению запасов гликогена. В условиях близкого к нейтральному рН вследствие сокращения количества лактобацилл в постменопаузе нередки стойкие дисбиотические нарушения.]

Для почтенных дам

С завершением репродуктивного периода пробиотики не теряют клинического значения. Есть данные о благотворном воздействии средств этой группы на уровень фолликулостимулирующего гормона и массу тела пациенток в перименопаузе, что может улучшить их кардиометаболическое здоровье⁶⁹ и даже снизить выраженность ранних лёгких **менопаузальных симптомов** по сравнению с плацебо⁷⁰.

Возрастная гипоестрогемия ведёт к истончению эпителия влагалища и истощению запасов гликогена. В условиях близкого к нейтральному рН вследствие сокращения количества лактобацилл в постменопаузе нередки **стойкие дисбиотические нарушения**⁷¹. В этот период пробиотики также способны облегчить такие симптомы, как патологические выделения и неприятный запах из влагалища. По некоторым данным, они могут предотвратить рецидивы БВ и КВВ⁷². Отметим, что в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов отмечают изменения в составе и количестве микрофлоры ЖКТ — это служит основанием для назначения пробиотиков перорально.

Микробиоте влагалища принадлежит ключевая роль в патогенезе инфекций мочевых путей (ИМП) у пожилых пациенток и женщин старческого возраста — утрата лактофлоры повышает риск заболеваний этой группы⁷³. Антибиотики служат основой борьбы с ИМП, но лактобациллы могут быть полезны пациенткам с рецидивирующими осложнёнными ИМП. Их можно использовать и в ситуации длительной антибактериальной терапии ИМП⁷⁴.

На первый взгляд несколько неожиданным может стать позитивный эффект некоторых видов лактобацилл и бифидобактерий в отношении **минеральной плотности костной ткани**⁷⁵. Тем не менее известно, что кишечная микрофлора регулирует всасывание кальция и активность остеокластов, воздействуя на уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови. Изменения интестинальной микробиоты влияют и на важнейшее звено гомеостаза костной ткани — лиганд-рецепторную систему OPG/RANKL остеокластов⁷⁶.

Необходимое и достаточное условие

Четвёртый критерий пробиотика — существование в достаточной для обеспечения эффекта дозе на протяжении всего срока годности продукта — подразумевает не только сохранение количества полезных бактерий, но и **отсутствие контаминации** патогенными микроорганизмами. Пробиотики по своей природе крайне чувствительны к бактериальному загрязнению, и микробиологический контроль качества — важнейший аспект их производства. К сожалению, мировые эксперты указывают на частое несоблюдение этого требования⁷⁷.

Разработка новых и производство уже испытанных временем пробиотиков невозможны без постоянной оценки чистоты и эффективности штаммов полезных бактерий. Результаты назначения препаратов этой группы целесообразно оценивать в рамках **клинических исследований** и постмаркетинговых опросов⁷⁸.

Исследователи ищут способы повышения эффективности пробиотиков. Один из них — использование **стимуляторов активности** нормальной микробиоты, так называемых пребиотиков. Нередко целесообразно применять сочетание пре- и пробиотиков — синбиотики. Например, биологически активная добавка к пище «Нормобакт L» содержит комбинацию пробиотического штамма LGG и обладающих выраженными пребиотическими свойствами **фруктоолигосахаридов**⁷⁹. Последние способны усилить такие функциональные характеристики пробиотических штаммов лактобацилл, как жизнеспособность, бактерицидный эффект и иммуномодулирующая активность⁸⁰.

«Нормобакт L» — единственное в Российской Федерации средство европейского производства, в состав одной дозы которого входит 4×10^9 колониеобразующих единиц одного из наиболее изученных штаммов пробиотиков — LGG.

[«Золотой век» антибиотиков остался в прошлом, но тщательное изучение микробиома человека и совершенствование профильных технологий открывают врачам путь к разработке нового поколения терапевтических подходов при лечении инфекционных (и не только!) заболеваний.]

Характеристикам LGG посвящено более тысячи научных публикаций. Он был запатентован — первым из лактобацилл — в 1989 году, а с 2009 года специалистам доступна полная нуклеотидная последовательность генома этой бактерии с описанием фенотипических характеристик⁸¹. С использованием LGG выполнено более 300 клинических исследований во всех возрастных группах — от новорождённых до пожилых.

LGG редко вызывает оппортунистические инфекции у иммунокомпетентных пациентов, и эксперты считают его вполне безопасным^{82,83}. FDA присвоило этому штамму описанный выше статус GRAS, а EFSA — QPS.

Специалисты указывают на **многочисленные положительные эффекты** LGG — его назначают не только при гастроэнтерологических заболеваниях, но и при атопическом дерматите, а также при нарушениях со стороны респираторного тракта и **женских половых путей**. Отметим, что пробиотики уже «заняли нишу» во многих акушерско-гинекологических гайдлайнах — от Канады до России. В соответствии с ними в нашей стране препараты этой группы широко используют для **профилактики рецидивов БВ и КВВ**, в том числе перорально.



«Золотой век» антибиотиков остался в прошлом, но тщательное изучение **микробиома человека** и совершенствование профильных технологий открывают врачам путь к разработке нового поколения терапевтических подходов при лечении инфекционных (и не только!) заболеваний. Со временем специалисты будут выбирать варианты диеты, пре- и пробиотики для **конкретных пациентов** уже на качественно ином уровне. Первые шаги делают трансплантация донорских микроорганизмов и перенос выращенных *in vitro* штаммов — так называемых «миметиков микробиома» (microbiome mimetics)⁸⁴. У исследований микробиома человека — большое будущее! **SP**

Литература

1. Bruce A.W., Chadwick P., Hassan A., VanCott G.F. Recurrent urethritis in women // *Can. Med. Assoc. J.* — 1973. — Vol. 108. — №8. — P. 973–976. [PMID: 4633489]
2. Castro-López C., García H.S., Martínez-Ávila G.C. et al. Genomics-based approaches to identify and predict the health-promoting and safety activities of promising probiotic strains: A probigenomics review // *Trends Food Sci. Technol.* — 2021. — Vol. 108. — P. 148–163.
3. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: A review on clinical trials with probiotics // *New Microbiol.* — 2013. — Vol. 36. — №3. — P. 229–238. [PMID: 23912864]
4. Lehtoranta L., Ala-Jaakkola R., Lautila A., Maukonen J. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span // *Front. Microbiol.* — 2022. — Vol. 13. — P. 819958. [PMID: 35464937]
5. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria — Joint FAO/WHO expert consultation. — Córdoba, Argentina: Food and agriculture organization of the United Nations; World health organization, 2001. — 33 p.
6. Binda S., Hill C., Johansen E. et al. Criteria to qualify microorganisms as «probiotics» in foods and dietary supplements // *Front. Microbiol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 1662. [PMID: 32793153]
7. Ansari J.M., Colasacco C., Emmanouil E. et al. Strain-level diversity of commercial probiotic isolates of *Bacillus*, *Lactobacillus*, and *Saccharomyces* species illustrated by molecular identification and phenotypic profiling // *PLoS One.* — 2019. — Vol. 14. — №3. — P. e0213841. [PMID: 30901338]
8. Zheng J., Wittout S., Salvetti E. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* — 2020. — Vol. 70. — №4. — P. 2782–2858. [PMID: 32293557]
9. Ghosh T., Beniwal A., Semwal A., Navani N.K. Mechanistic insights into probiotic properties of lactic acid bacteria associated with ethnic fermented dairy products // *Front. Microbiol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 502. [PMID: 30972037]
10. Leyva Salas M., Thierry A., Lemaître M. et al. Antifungal activity of lactic acid bacteria combinations in dairy mimicking models and their potential as bioprotective cultures in pilot scale applications // *Front. Microbiol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 1787. [PMID: 30131783]
11. Zawistowska-Rojek A., Tyski S. Are probiotic really safe for humans? // *Pol. J. Microbiol.* — 2018. — Vol. 67. — №3. — P. 251–258. [PMID: 30451441]
12. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 798 с.
13. Abbasi A., Aghebati-Maleki A., Yousefi M., Aghebati-Maleki L. Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes // *J. Reprod. Immunol.* — 2021. — Vol. 143. — P. 103244. [PMID: 33186834]
14. Sheyholslami H., Connor K.L. Are probiotics and prebiotics safe for use during pregnancy and lactation? A systematic review and meta-analysis // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13. — №7. — P. 2382. [PMID: 34371892]
15. Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б., Яковлев А.А. Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин // *Архив внутренней медицины.* — 2013. — №1. — С. 14–18.
16. Liu Z.Z., Sun J.H., Wang W.J. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy // *World J. Clin. Cases.* — 2022. — Vol. 10. — №10. — P. 2976–2989. [PMID: 35647135]
17. Wießers G., Belkhir L., Enaud R. et al. How probiotics affect the microbiota // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2020. — Vol. 9. — P. 454. [PMID: 32010640]
18. Безменко А.А., Кислицына Н.Д. Дисбактериоз кишечника — фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2018. — Т. 67. — №2. — С. 70–78.
19. Безменко А.А., Садовая Н.Д., Мешкова М.Е., Малахова Е.А. Особенности цитокинового профиля у беременных с угрозой самопроизвольного выкидыша на фоне дисбиоза кишечника // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2021. — Т. 70. — №1. — С. 51–58.
20. Dibo M., Ventimiglia M.S., Valeff N. et al. An overview of the role of probiotics in pregnancy-associated pathologies with a special focus on preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* — 2022. — Vol. 150. — P. 103493. [PMID: 35217240]
21. Esлами M., Bahar A., Keikha M. et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* — 2020. — Vol. 48. — №6. — P. 771–788. [PMID: 32763025]
22. Colquitt A.S., Miles E.A., Calder P.C. Do probiotics in pregnancy reduce allergies and asthma in infancy and childhood? A systematic review // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14. — №9. — P. 1852. [PMID: 35565819]
23. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-García C. et al. Probiotics: McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P) // *World allergy organization // World Allergy Organ. J.* — 2015. — Vol. 8. — №1. — P. 4. [PMID: 25628773]
24. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — №9262. — P. 1076–1079. [PMID: 11297958]
25. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — №9372. — P. 1869–1871. [PMID: 12788576]
26. Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G. et al. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11. — №4. — P. 890. [PMID: 31010014]
27. Doroftei B., Ilie O.D., Diaconu R. et al. An updated narrative mini-review on the microbiota changes in antenatal and post-partum depression // *Diagnostics (Basel).* — 2022. — Vol. 12. — №7. — P. 1576. [PMID: 35885482]
28. Trifković K.Č., Mičetić-Turk D., Kmetec S. et al. Efficacy of direct or indirect use of probiotics for the improvement of maternal depression during pregnancy and in the postnatal period: A systematic review and meta-analysis // *Healthcare (Basel).* — 2022. — Vol. 10. — №6. — P. 970. [PMID: 35742022]
29. Hulkkonen P., Kataja E.L., Vahlberg T. et al. The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women // *J. Affect. Disord.* — 2021. — Vol. 289. — P. 21–30. [PMID: 33930612]
30. Homayouni A., Bagheri N., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: mechanism of action: A review // *Curr. Diabetes Rev.* — 2020. — Vol. 16. — №6. — P. 538–545. [PMID: 31544699]
31. Mahdizade Ari M., Teymouri S., Fazlalian T. et al. The effect of probiotics on gestational diabetes and its complications in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010–2020 // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2022. — Vol. 36. — №4. — P. e24326. [PMID: 35243684]
32. Chen Y., Yue R., Zhang B. et al. Effects of probiotics on blood glucose, biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus:

A meta-analysis of randomized controlled trials // *Med. Clin. (Barc.)*. — 2020. — Vol. 154. — №6. — P. 199–206. [PMID: 31630848]

33. Bock P.M., Telo G.H., Ramalho R. et al. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. — 2021. — Vol. 64. — №1. — P. 26–41. [PMID: 33047170]

34. Obuchowska A., Gorczyca K., Standyto A. et al. Effects of probiotic supplementation during pregnancy on the future maternal risk of metabolic syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — Vol. 23. — №15. — P. 8253. [PMID: 35897822]

35. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. и др. *Предиктивное акушерство / Под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина.* — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 520 с.

36. *Прегравидарная подготовка: Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС).* — Версия 2.0. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.

37. Desseauve D., Chantrel J., Fruchart A. et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2012. — Vol. 163. — №1. — P. 30–34. [PMID: 22572215]

38. Klebanoff M.A., Hillier S.L., Nugent R.P. et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192. — №2. — P. 470–477. [PMID: 15695989]

39. Houttu N., Mokkalá K., Saleem W.T. et al. Potential pathogens in vaginal microbiota are affected by fish oil and/or probiotics intervention in overweight and obese pregnant women // *Biomed. Pharmacother.* — 2022. — Vol. 149. — P. 112841. [PMID: 35344737]

40. Strus M., Chmielarczyk A., Kochan P. et al. Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2012. — Vol. 163. — №2. — P. 210–215. [PMID: 22721635]

41. Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 2008. — P. 549640. [PMID: 19190778]

42. Basavaprabhu H.N., Sonu K.S., Prabha R. Mechanistic insights into the action of probiotics against bacterial vaginosis and its mediated preterm birth: An overview // *Microb. Pathog.* — 2020. — Vol. 141. — P. 104029. [PMID: 32014462]

43. Allonsius C.N., Van den Broek M.F.L., De Boeck I. et al. Interplay between *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Candida* and the involvement of exopolysaccharides // *Microb. Biotechnol.* — 2017. — Vol. 10. — №6. — P. 1753–1763. [PMID: 28772020]

44. Allonsius C.N., Vandenheuvel D., Oerlemans E.F.M. et al. Inhibition of *Candida albicans* morphogenesis by chitinase from *Lactobacillus rhamnosus* GG // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9. — №1. — P. 2900. [PMID: 30814593]

45. Farr A., Sustr V., Kiss H. et al. Oral probiotics to reduce vaginal group B streptococcal colonization in late pregnancy // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — №1. — P. 19745. [PMID: 33184437]

46. Ponzón-Jiménez P., Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: A review // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2021. — Vol. 38. — №10. — P. 2519–2541. [PMID: 34110573]

47. Patel N., Patel N., Pal S. et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility // *BMC Womens Health.* — 2022. — Vol. 22. — №1. — P. 113. [PMID: 35413875]

48. Verstraëlen H., Vieira-Baptista P., De Seta F. et al. Research development, lexicon, defining «normals» and the

dynamics throughout women's lives / The vaginal micro-biome // *J. Low. Genit. Tract Dis.* — 2022. — Vol. 26. — №1. — P. 73–78. [PMID: 34928256]

49. Shiptitsyna E., Roos A., Datu R. et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age-sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — №4. — P. e60670. [PMID: 23585843]

50. Ajiqi P., Uzunali A., Ripoche E. et al. Investigating the efficacy and safety of metronidazole during pregnancy: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* — 2021. — Vol. 11. — P. 100128. [PMID: 34136799]

51. Mayer B.T., Srinivasan S., Fiedler T.L. et al. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 212. — №5. — P. 793–802. [PMID: 25676470]

52. Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L. et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment // *BMC Med.* — 2021. — Vol. 19. — №1. — P. 194. [PMID: 34470644]

53. Хамошина М.Б., Хаддад Х., Оразмурадова А.А. Дисбиоз: однообразие разнообразия // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2019. — №5. — С. 73–77.

54. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health // *Microb. Cell Fact.* — 2020. — Vol. 19. — №1. — P. 203. [PMID: 33160356]

55. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: A review // *J. Low. Genit. Tract Dis.* — 2014. — Vol. 18. — №1. — P. 79–86. [PMID: 24299970]

56. Rasinkanpa S., Tytgat H.L.P., Ritari J. et al. Characterization of highly mucus-adherent non-GMO derivatives of *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2020. — Vol. 8. — P. 1024. [PMID: 32974330]

57. Dutra-Silva L., Matteoli F.P., Arisi A.C.M. Distribution of genes related to probiotic effects across *Lactocaseibacillus rhamnosus* revealed by population structure // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* — 2021. [Online ahead of print] [PMID: 34699013]

58. Fucchi V., Cardile V., Petronio Petronio G., Furneri P.M. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina // *J. Appl. Microbiol.* — 2019. — Vol. 126. — №5. — Vol. 1541–1550. [PMID: 30499608]

59. Zawistowska-Rojek A., Tyski S. How to improve health with biological agents: Narrative review // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14. — №9. — P. 1700. [PMID: 35656671]

60. Rocha-Ramírez L.M., Pérez-Solano R.A., Castañón-Alonso S.L. et al. Probiotic *Lactobacillus* strains stimulate the inflammatory response and activate human macrophages // *J. Immunol. Res.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 4607491. [PMID: 28758133]

61. Gurley A., O'Brien T., Garland J.M., Finn A. *Lactococcus lactis* bacteraemia in a patient on probiotic supplementation therapy // *BMJ Case Rep.* — 2021. — Vol. 14. — №7. — P. e243915. [PMID: 34261634]

62. Rannikko J., Holmberg V., Karppeinen M. et al. Fungemia and other fungal infections associated with use of *Saccharomyces boulardii* probiotic supplements // *Emerg. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 27. — №8. — P. 2090–2096. [PMID: 34287140]

63. Gao J., Li Y., Wan Y. et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function // *Front. Microbiol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 477. [PMID: 30923519]

64. Darby T.M., Naudin C.R., Luo L., Jones R.M. *Lactobacillus rhamnosus* GG-induced expression of leptin in the intestine orchestrates epithelial cell proliferation // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 9. — №4. — P. 627–639. [PMID: 31874255]

65. Parker J, O'Brien C, Hawrelak J. A narrative review of the role of gastrointestinal dysbiosis in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2022. — Vol. 65. — № 1. — P. 14–28. [PMID: 34958733]
66. Batra M., Bhatnager R., Kumar A. et al. Interplay between PCOS and microbiome: The road less travelled // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2022. — Vol. 88. — № 2. — P. e13580. [PMID: 35598286]
67. Li Y., Tan Y., Xia G., Shuai J. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2021. [Online ahead of print] [PMID: 34287081]
68. Menichini D., Ughetti C., Monari F. et al. Nutraceuticals and polycystic ovary syndrome: A systematic review of the literature // *Gynecol. Endocrinol.* — 2022. — Vol. 38. — № 8. — P. 623–631. [PMID: 35713558]
69. Szytłowska I., Marciniak A., Brodowska A. et al. Effects of probiotics supplementation on the hormone and body mass index in perimenopausal and postmenopausal women using the standardized diet: A 5-week double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2021. — Vol. 25. — № 10. — P. 3859–3867. [PMID: 34109594]
70. Sawada D., Sugawara T., Hirota T., Nakamura Y. Effects of *Lactobacillus gasseri* CP2305 on mild menopausal symptoms in middle-aged women // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14. — № 9. — P. 1695. [PMID: 35565662]
71. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Эстетическая гинекология / Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — 416 с.
72. Kim J.M., Park Y.J. Probiotics in the prevention and treatment of postmenopausal vaginal infections: Review article // *J. Menopausal Med.* — 2017. — Vol. 23. — № 3. — P. 139–145. [PMID: 29354612]
73. Stapleton A.E. The vaginal microbiota and urinary tract infection // *Microbiol. Spectr.* — 2016. — Vol. 4. — № 6. — P. 10. [PMID: 28087949]
74. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: A systemic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2019. — Vol. 300. — № 4. — P. 821–828. [PMID: 31350663]
75. Malmir H., Ejtahed H.S., Soroush A.R. et al. Probiotics as a new regulator for bone health: A systematic review and meta-analysis // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* — 2021. — Vol. 2021. — P. 3582989. [PMID: 34394379]
76. De Sire A., De Sire R., Curci C. et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: The gut-bone axis // *Cells.* — 2022. — Vol. 11. — № 4. — P. 743. [PMID: 35203401]
77. Zawistowska-Rojek A., Zaręba T., Tyski S. Microbiological testing of probiotic preparations // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2022. — Vol. 19. — № 9. — P. 5701. [PMID: 35565098]
78. Grumet L., Tromp Y., Stiegelbauer V. The development of high-quality multispecies probiotic formulations: From bench to market // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12. — № 8. — P. 2453. [PMID: 32824147]
79. Nobre C., Simões L.S., Gonçalves D.A. et al. Fructooligosaccharides production and the health benefits of prebiotics / In: Rai A.K., Singh S.P., Pandey A. et al. (eds.) Current developments in biotechnology and bioengineering: Technologies for production of nutraceuticals and functional food products. — Amsterdam: Elsevier, 2022. — P. 109–138.
80. Basavaprabhu H.N., Sonu K.S., Prabha R. Mechanistic insights into the action of probiotics against bacterial vaginosis and its mediated preterm birth: An overview // *Microb. Pathog.* — 2020. — Vol. 141. — P. 104029. [PMID: 32014462]
81. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A review // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. S1–S41. [PMID: 30741841]
82. Rossi F., Amadoro C., Colavita G. Members of the *Lactobacillus* genus complex (LGC) as opportunistic pathogens: A review // *Microorganisms.* — 2019. — Vol. 7. — № 5. — P. 126. [PMID: 31083452]
83. Rossi F., Amadoro C., Gasperi M., Colavita G. Lactobacilli infection case reports in the last three years and safety implications // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14. — № 6. — P. 1178. [PMID: 35334835]
84. Gulliver E.L., Young R.B., Chonwerawong M. et al. Review article: the future of microbiome-based therapeutics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2022. — Vol. 56. — № 2. — P. 192–208. [PMID: 35611465]

Научно-практическое издание

Дьяконов Сергей Александрович, **Раевская** Ольга Анатольевна

БЕЛЫЙ ШУМ МИКРОБИОТЫ

Поддержание эубиоза в организме женщины

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Генрихович Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Ответственный секретарь: Алёна Митина

Арт-директор: Абдулатип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Художественный директор: Лина Тавдумадзе

Выпускающий редактор: Ирина Соколенко

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скуточкина

Вёрстка: Галина Калинина

Корректор: Елена Соседова

Дизайнер: Абдулатип Латипов

Подписано в печать 11.11.2022.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

Е-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Телеграм-канал: t.me/praesensaig.



9 785907 218635

ЗАЩИТА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТ, КОГДА С ТОБОЮ **НОРМОБАКТ L**



Прием
антибиотиков



Нарушения
стула



Несовершенства
кожи



Ослабленный
иммунитет



РЕКОМЕНДОВАН С 1 МЕС+

Нормобакт L
умеет больше, чем
просто пробиотики

Может способствовать
восстановлению
микрофлоры и укреплению
иммунитета



МАКСИМАЛЬНОЕ
СОДЕРЖАНИЕ LGG^{®1}
4×10⁹ КОЕ

1. LGG - Лактобактерии рамнозус Джи Джи,
для применения у детей с 1 месяца.
Реклама. АО «АКРИХИН»_LJN8KPB2q

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ