

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.010>

Грудницкая Е.Н.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Управление микробиомом для репродуктивного здоровья женщин

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.04.2025

Принята:

Контакты: grudnickaja@mail.ru

Резюме

Репродуктивное здоровье женщины – это сложная система, зависящая от множества взаимодействующих факторов. Внутренние факторы включают генетическую предрасположенность, гормональный баланс, состояние иммунной системы и наличие сопутствующих заболеваний. Внешние факторы – это образ жизни (питание, физическая активность, стресс), окружающая среда, включая воздействие токсинов и инфекционных агентов. Однако в последние годы особое внимание уделяется еще одному, ранее недооцененному фактору – микробиому. Нарушение баланса микробиоты, известное как дисбиоз, связано с развитием множества заболеваний, в том числе и тех, которые непосредственно влияют на репродуктивное здоровье. Управление микробиомом человека, то есть воздействие на его состав и активность, становится все более перспективным направлением в улучшении репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: кишечный микробиом, влагалищный микробиом, дисбиоз, репродукция, пробиотики, пребиотики, Кристалваг

Grudnitskaya E.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Microbiology Management for Women's Reproductive Health

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.04.2025

Accepted:

Contacts: grudnickaja@mail.ru

Abstract

Women's reproductive health is a complex system that depends on many interacting factors. Internal factors include genetic predisposition, hormonal balance, immune system condition and the presence of concomitant diseases. External factors are lifestyle (diet, physical activity, stress), environment, including exposure to toxins and infectious

agents. However, in recent years, special attention has been paid to another previously underestimated factor – microbiology. The disorder of microbial balance, known as dysbiosis, is associated with the development of many diseases, including those that directly affect reproductive health. Human microbial management, that is the impact on its composition and activity, is becoming an increasingly promising direction in improving reproductive health.

Keywords: intestinal microflora, vaginal microflora, dysbiosis, reproduction, probiotics, prebiotics, Crystalvag

■ ВВЕДЕНИЕ

Человеческое тело – это не просто совокупность органов и тканей, а сложная экосистема, населенная триллионами микроорганизмов. Этот богатый мир, известный как микробиота или микробиом, включает в себя бактерии, грибки, простейшие и вирусы, взаимодействующие друг с другом и с нашим организмом в симбиотических и мутуалистических отношениях. Мы живем в тесном союзе с микробами, и их благополучие напрямую влияет на наше здоровье. Взаимодействие это взаимовыгодное: человек предоставляет микробам среду обитания (кожу, слизистые оболочки, кишечник) и питательные вещества, а они в свою очередь оказывают на человека влияние, участвуя во множестве жизненно важных процессов [1]. Наиболее изученным аспектом микробиоты является кишечная микрофлора, населяющая желудочно-кишечный тракт. В тонком кишечнике преобладают бактерии, способные расщеплять углеводы, такие как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые играют ключевую роль в пищеварении и усвоении питательных веществ. В толстом кишечнике доминируют другие группы бактерий – *Bacteroides*, *Clostridium* и *Eubacterium*, вовлеченные в процессы ферментации непереваренных углеводов и синтеза витаминов К и некоторых витаминов группы В. Состав микробиоты также меняется по мере продвижения по кишечнику, от кислой среды желудка до щелочной среды толстой кишки [2]. Разнообразие и соотношение различных групп микроорганизмов – это критически важный фактор, определяющий функциональность всего микробиома. Нарушение баланса кишечной микрофлоры, называемое дисбиозом, связано с развитием множества заболеваний, включая воспалительные заболевания, синдром раздраженного кишечника, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунные заболевания и даже некоторые психические расстройства [3].

Управление микробиомом, особенно кишечным, становится все более востребованной областью медицины, ведь состояние этой сложной экосистемы напрямую связано с возникновением и развитием множества заболеваний, от местных инфекций до отдаленных патологий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы осуществлялся с использованием данных PubMed, Google Scholar, Elsevier. Для поиска вводились специфические слова и словосочетания: «кишечный микробиом», «влагалищный микробиом», «дисбиоз», «репродукция», «пробиотики», «пребиотики». Все найденные статьи были тщательно оценены, полученные данные проанализированы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Компоненты здорового микробиома кишечника

Почти во всем теле человека присутствуют бактерии, однако пять основных зон (биотопов) имеют наибольшую концентрацию микроорганизмов: желудочно-кишечный тракт, кожный покров, органы дыхания, ротовая полость и мочеполовая система. Микроорганизмы формируют биопленки, которые покрывают весь человеческий организм как снаружи, так и изнутри, обеспечивая стратегии для выживания, поддержания и участия микросимбионтов в гомеостазе. Процесс формирования биопленки представляет собой основополагающее биологическое свойство, при этом кишечник играет ключевую роль [4].

В кишечнике сосуществуют триллионы микроорганизмов, включая бактерии, археи, вирусы, грибы и простейшие, вступающие в непрерывное взаимодействие друг с другом и с организмом хозяина. Современные оценки говорят о квадриллионе вирусов, населяющих наш организм, – число, которое сложно даже представить. Помимо вирусов, кишечник содержит примерно 1000 микробных клеток, что, по оценкам, составляет около 2 кг общей массы бактерий в теле взрослого человека, а реальное количество, вероятно, существенно больше, учитывая трудности культивирования многих анаэробных микроорганизмов [5]. Важно отметить, что в здоровой микробиоте преобладают анаэробные бактерии – их численность в 100–1000 раз превышает количество аэробных и факультативно-анаэробных бактерий. Это говорит о создании уникальной среды обитания, где анаэробы играют ключевую роль в метаболических процессах [5].

В кишечнике идентифицированы десять основных типов бактерий, включая Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Verrucomicrobia, а также еще один тип – Euryarchaeota. Однако Bacteroidetes и Firmicutes являются доминирующими типами, на долю которых приходится более 90% всей бактериальной массы. Состав микробиоты индивидуален и зависит от множества факторов, включая генетику, питание, образ жизни, возраст, географическое местоположение и наличие заболеваний [6, 7]. Более того, микробиота – это не статичная структура, а динамическая система, постоянно меняющаяся под влиянием внешних и внутренних факторов. Диета, богатая клетчаткой, способствует росту полезных бактерий, в то время как обработанные продукты и антибиотики могут приводить к дисбиозу – нарушению баланса микробиоты, что может иметь серьезные последствия для здоровья [6, 7].

Персонализированная стратегия управления микробиомом является одной из первостепенных задач современной медицины. Она включает как применение пробиотиков и пребиотиков, так и разработку новых методов таргетной модуляции микробиоты, например, с помощью фаготерапии или направленного воздействия на метаболические пути отдельных видов бактерий. Изучение сложного взаимодействия между микробиомом и организмом человека открывает новые горизонты в понимании этиологии и патогенеза многих заболеваний, подводя нас к эре персонализированной и превентивной медицины, ориентированной на поддержание здоровья через оптимизацию микробиома.

Генитальный микробиом

Общее и репродуктивное здоровье женщины напрямую зависит от вагинальной экосистемы. Приблизительно 9% от общей бактериальной нагрузки в организме человека локализовано в женском репродуктивном тракте, что подчеркивает важность микробиоты в этой конкретной анатомической нише [8]. Влагалище, являясь важнейшим органом женской репродуктивной системы, выстлано уникальным многослойным плоским эпителием, структура и функции которого динамически изменяются на протяжении всей жизни женщины под влиянием гормональных колебаний. Этот эпителий, состоящий из 5–7 слоев клеток, можно разделить на три основных типа: базальные, промежуточные и поверхностные (функциональные).

Гликоген, являющийся основным источником энергии для лактобацилл влагалища, играет ключевую роль в поддержании нормальной вагинальной микрофлоры и кислотно-щелочного баланса, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов. Наличие или отсутствие гликогена является важным диагностическим критерием при оценке состояния здоровья женщины. Месячный цикл оказывает существенное влияние на морфологию и функциональные характеристики вагинального эпителия. В фолликулиновой фазе под воздействием эстрогенов эпителий утолщается, количество гликогена увеличивается, а клетки становятся более крупными и наполненными. В лютеиновой фазе под влиянием прогестерона наблюдается некоторое истончение эпителия, уменьшение содержания гликогена и изменение клеточной морфологии. Эти изменения отражают физиологическую подготовку влагалища к возможному оплодотворению и имплантации эмбриона. Во время менструации происходит частичное отторжение поверхностных слоев эпителия вместе с менструальной кровью, после чего происходит восстановление эпителиального слоя за счет базальных клеток [9, 10]. После менопаузы в связи с резким снижением уровня эстрогенов эпителий истончается, становится атрофичным, содержание гликогена уменьшается, что повышает риск развития вагинальных инфекций и дискомфорта.

Гормональная регуляция эпителия влагалища не ограничивается только эстрогенами и прогестероном. Другие гормоны, такие как андрогены, также играют определенную роль в поддержании его нормального функционирования. Эстрогены, например, не только стимулируют пролиферацию клеток и синтез гликогена, но и изменяют экспрессию адгезионных молекул на поверхности эпителиоцитов, влияя на их взаимодействие с различными микроорганизмами, включая грибы рода *Candida*, часто являющиеся причиной вагинального кандидоза. Прогестерон, напротив, может оказывать противовоспалительное действие и модулировать иммунный ответ [10].

Микроорганизмы вагинальной жидкости осуществляют колонизационную резистентность половых путей, активно взаимодействуя как между собой, так и с клетками вагинального эпителия. Бактерии, которые составляют нормальную микрофлору женщин, представлены широким разнообразием видов с определенными пропорциями между индигенной (постоянно присутствующей) микрофлорой, характерной для здоровых женщин, а также транзитной (случайной) частью. Индигенная микрофлора преобладает по количеству, хотя количество видов, входящих в нее, ограничено (примерно 95% всех микроорганизмов – это лактобациллы, которые определяют состояние колонизационной резистентности). Видовое разнообразие транзитных микроорганизмов составляет всего лишь 3–5% от общего числа.

Транзиторные микробы не способны долго задерживаться в генитальном тракте и не вызывают патологических процессов до тех пор, пока организм хозяина и его нормальная микрофлора способны выполнять барьерные функции для предотвращения избыточного размножения внешних микроорганизмов и их проникновения в слизистую оболочку влагалища [11].

Согласно многим исследованиям лактобациллы играют ключевую роль в микробиоценозе женского репродуктивного тракта [11, 12]. Они образуют защитный барьер, покрывая стенки влагалища, взаимодействуя с поверхностными рецепторами эпителиоцитов и предотвращая присоединение патогенных бактерий. Они производят бактериоцины и другие вещества с микробицидным действием. Доминирующими видами микрофлоры влагалища являются *Lactobacillus* spp., у подавляющего большинства здоровых женщин они представлены четырьмя видами: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* [11]. Преобладание того или иного вида лактобацилл во влагалищном содержимом позволило выделить пять типов микробиомов: *Lactobacillus crispatus* преобладает в первом (I) типе микробиома, *Lactobacillus gasseri* – во втором (II), *Lactobacillus iners* – в третьем (III), *Lactobacillus jensenii* – в пятом (V). Для четвертого (IV) типа микробиома характерно полимикробное сочетание *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* и др. Причем четвертый тип микробиома распространен у латиноамериканских и африканских женщин [13].

Оптимальная среда с pH 4,0–4,5 обеспечивает лучшую жизнеспособность лактобацилл и бифидобактерий. Бифидобактерии, также являясь кислотопродуцентами, могут адгезироваться на эпителиоцитах влагалища и ингибировать рост условно-патогенных бактерий. Кроме того, при низком pH вагинальные эпителиальные клетки сами синтезируют молочную кислоту и другие жирные кислоты, присутствующие в вагинальной жидкости [11].

Современные требования к стратегии управления микробиотой

Современные пробиотики должны соответствовать современным стандартам ВОЗ и Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP). Во-первых, в названии пробиотика должны быть указаны род (например, *Lactobacillus*), вид (например, *rhamnosus*), подвид (если применимо) и буквенно-цифровое обозначение специфического штамма (например, LR06) всех микроорганизмов, входящих в его состав [14]. Во-вторых, штаммы используемых микроорганизмов должны быть зарегистрированы в международном депозитарии микроорганизмов, который присваивает им дополнительные обозначения (например, DSM) [14]. Согласно обозначению производитель указывает место регистрации штамма используемого микроорганизма в пробиотике. Например, наличие обозначения ATCC (American Type Culture Collection) свидетельствует о том, что штамм зарегистрирован в США, CBS (Centraal Bureau voor Schimmelcultures) – в Нидерландах, DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen) – в Германии, CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes de l'Institut Pasteur) – во Франции. В-третьих, для того чтобы пробиотические штаммы могли быть признаны безопасными и эффективными, их идентификация должна проводиться с использованием валидизированных методов. Это включает в себя не только определение их видов и штаммов, но и оценку функциональной активности. Безопасность пробиотиков должна подтверждаться через

различные исследования, включая *in vitro* (в лабораторных условиях) и *in vivo* (на животных моделях), а также на первой фазе клинических испытаний, где исследуется безопасность и переносимость пробиотиков у людей. Это важно, так как не все микроорганизмы обладают одинаковыми свойствами и некоторые могут вызывать нежелательные эффекты. Чтобы пробиотический штамм мог быть отнесен к этой категории, необходимо, чтобы его механизм действия был четко расшифрован, а эффективность продемонстрирована хотя бы в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ). В-четвертых, пробиотики должны быть устойчивыми к агрессивной среде желудка, что включает в себя низкий pH и наличие желчных кислот. Сохранение жизнеспособности бактерий в пробиотиках также является критически важным аспектом. Поэтому пятое условие состоит в том, что пробиотики должны быть стабильными в течение всего срока хранения, чтобы гарантировать потребителю получение достаточного количества живых микроорганизмов.

Влияние пробиотиков на женскую репродуктивную систему

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает, что воздействие пробиотиков не ограничивается только желудочно-кишечным трактом. Роль микробиома в репродуктивном здоровье – тема, которая активно исследуется в настоящее время. Дисбаланс микрофлоры влагалища (вагинальный дисбиоз) может приводить к бактериальному вагинозу (БВ), молочнице и другим инфекциям, негативно влияющим на репродуктивную функцию [15]. Пробиотическая терапия, направленная на восстановление здорового микробиома влагалища, представляет собой перспективный подход к лечению и профилактике этих заболеваний. Механизмы действия пробиотиков в этом контексте разнообразны: они могут конкурировать с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и место обитания, продуцировать вещества с антимикробной активностью (например, бактериоцины), стимулировать иммунную систему слизистых оболочек и модулировать воспалительные процессы [16]. Метаболическое здоровье тесно взаимосвязано с репродуктивной функцией. Среди наиболее часто используемых пробиотических штаммов, показавших эффективность в отношении здоровья мочеполовой системы, можно выделить различные виды *Lactobacillus*, такие как *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus rhamnosus*. Эти бактерии являются частью нормальной микрофлоры влагалища и способны подавлять рост патогенов, восстанавливая баланс микробиоты.

В клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи в акушерстве и гинекологии» № 17 от 19 февраля 2018 г. (приложение 2 «Лекарственная терапия и немедикаментозное лечение при оказании медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии») пробиотики и пребиотики представлены в группе № 40, а их использование регламентировано в 23 рубриках МКБ [15].

В этой связи представляет интерес новый оральный синбиотик для поддержания естественного баланса микрофлоры как кишечника, так и влагалища – Кристалваг (Amaha Ltd, Великобритания). Этот препарат соответствует всем стандартам ВОЗ и требованиям Международной научной ассоциации по пробиотикам и пребиотикам (ISAPP), предъявляемым к современным пробиотикам. Есть точная информация о входящих в состав Кристалваг микроорганизмах. Одна капсула содержит пять видов микроинкапсулированных пробиотических микроорганизмов: 5×10^8 живых

клеток *Lactobacillus fermentum* LF10 (DSM 19187), по 1×10^9 живых клеток *Lactobacillus crispatus* LCR01 (DSM 24619), *Lactobacillus acidophilus* LA02 (DSM 21717), *Lactobacillus rhamnosus* LR06 (DSM 21981) и *Bifidobacterium breve* BR03 (DSM 16604) и 140 мг пребиотиков – фруктоолигосахаридов. Интересно, что, учитывая такое наполнение, Кристалваг одновременно является и симбиотиком (в состав входит два рода и пять видов микроорганизмов, составляющих естественный микробиоценоз человека), и синбиотиком (в нем представлены пробиотики в комплексе с пребиотиком). В названии пробиотика указаны: род – *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, вид – *crispatus*, *acidophilus*, *fermentum*, *rhamnosus*, *breve*, представлены буквенно-цифровые обозначения специфического штамма – LCR01, LA02, LF10, LR06, BR03. Производители синбиотика зарегистрировали свои штаммы в международной депозитарии микроорганизмов Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM).

Уникальным видом в составе Кристалваг является *Lactobacillus crispatus*, учитывая ее способность изменять микросреду хозяина и, следовательно, потенциально приносить пользу для здоровья. Известно, что цервикагинальная микробиота, в которой доминируют *L. crispatus*, связана с более низкой распространенностью инфекций, передающихся половым путем. Этот вид продемонстрировал способность производить как молочную кислоту, так и перекись водорода. Живые клетки *L. crispatus* продемонстрировали способность сильно снижать адгезию вторгающихся дрожжевых клеток, они проявляют благоприятный эффект натурального пробиотического микробицида для здоровья влагалища [17].

Для повышения устойчивости штаммов к низкому pH желудочного сока и желчным кислотам при производстве Кристалваг применили технологию микроинкапсулирования. Это запатентованная передовая технология, при которой каждая клетка покрывается липидным слоем, который затем кристаллизуется. Микроинкапсулированные микроорганизмы благополучно минуют те отделы желудочно-кишечного тракта, в которых присутствует агрессивная среда (желудочный сок и желчные кислоты), и высвобождаются в кишечнике под воздействием липаз. Таким образом, микроорганизмы попадают в кишечник в живом виде. Микроинкапсулированные бактерии имеют срок хранения от 18 до 24 месяцев при комнатной температуре, сохраняя при этом стабильность и жизнеспособность пробиотических штаммов. Это эффективный способ защиты биологически активных соединений, таких как пробиотики, от условий обработки, температуры, транспортировки и во время кишечного транзита [18].

При производстве Кристалваг используется метод проточной цитометрии – технологии, которая быстро и точно позволяет перечислить бактерии, устанавливая новый стандарт качества и эффективности пробиотиков. Каждая капсула содержит точное и одинаковое количество микроорганизмов.

Allergen-Free – производственный процесс исключения всех аллергенов, указанных в действующем законодательстве Европы и США, выделяет Кристалваг среди всех пробиотиков на рынке [19].

Эффективность Кристалваг была продемонстрирована в двух рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ). В первом двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании сравнили кишечную колонизацию микроинкапсулированными бактериями и такими же немикроинкапсулированными штаммами. Исследователи пришли к выводу, что пробиотики способны оказывать множество

различных полезных эффектов на человека-хозяина и эти эффекты опосредованы количеством жизнеспособных клеток, которые достигают кишечника. Применение технологии микроинкапсулирования позволяет значительно улучшить гастрорезистентность штаммов, тем самым усилить их пробиотическую активность, что позволяет использовать в 5 раз меньшее количество бактерий [20]. Во втором двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании провели сравнение кишечной колонизации 5 микрокапсулированных бактерий и тех же непокрытых штаммов. Был сделан вывод, что технология микрокапсулирования значительно улучшает выживаемость штаммов во время гастродуоденального транзита, тем самым повышая их пробиотическую ценность и позволяя использовать в 5 раз меньшее количество [20].

Кристалваг (Amaha Ltd, Великобритания) произведен в Италии на заводе Probiotal, который является лидером по производству пробиотиков в Европе, и рекомендован для нормализации кишечной и вагинальной микрофлоры, разрешен к применению беременным и детям с 12 лет. Принимать следует по 1–2 капсулы в день, желательно без еды, в течение 14–20 дней или по рекомендации врача.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюционная история человека неразрывно связана с развитием его микробиоты – многообразной и динамичной экосистемы. Медицина будущего, безусловно, будет опираться на глубокое понимание и умение управлять микробиотой. Поиск тонких и безопасных стратегий коррекции дисбиоза является одной из важнейших задач современной медицины. Понимание ее сложной структуры и функций открывает новые возможности для профилактики и лечения широкого спектра заболеваний.

Среди многообразия пробиотических продуктов Кристалваг имеет сочетание преимуществ: одновременно и симбиотик, и синбиотик, содержащий 9 млрд живых бактерий в 2 капсулах; наличие в составе *Lactobacillus crispatus*, которая входит в состав нормальной цервиковагинальной микрофлоры; соответствует всем стандартам и требованиям, предъявляемым к современным пробиотикам; благодаря технологии микроинкапсулирования эффективность Кристалваг в 5 раз выше, чем у непокрытых штаммов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anwar H., Iftikhar A., Muzaffar H., Almatroudi A., Allemailem K.S., Navaid S., Saleem S., Khurshid M. Biodiversity of Gut Microbiota: Impact of Various Host and Environmental Factors. *Biomed Res Int.* 2021;5575245. doi: 10.1155/2021/5575245
2. Li Y., Xia S., Jiang X., Feng C., Gong S., Ma J., Fang Z., Yin J., Yin Y. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625210. doi: 10.3389/fcimb.2021.625210
3. Anwar H., Iftikhar A., Muzaffar H., Almatroudi A., Allemailem K.S., Navaid S., Saleem S., Khurshid M. Biodiversity of Gut Microbiota: Impact of Various Host and Environmental Factors. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5575245. doi: 10.1155/2021/5575245
4. Turner P.V. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility. *Animal models and experimental medicine.* 2018;1(2):109–115.
5. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795.
6. Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Amirov N.B. Gut microbiota and its importance for human health. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(5):81–94. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94
7. Consortium of the Human Microbiome Project. Hattenhauer K., Gevers D., Knight R., Abubaker S., Badger J.H. The structure, function, and diversity of a healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–214.
8. D'Ippolito S., Di Nicuolo F., Pontecorvi A., Gratta M., Scambia G., Di Simone N. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune «players» of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(6):13065. doi: 10.1111/aji.13065. Epub 2018 Oct 30.

9. Savelyeva G., Sukhikh G., Manuhina I. *Gynecology: a national guideline*. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p.
10. Koedooder R., Mackens S., Budding A., Fares D., Blockeel C., Laven J., Schoenmakers S. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):298–325. doi: 10.1093/humupd/dmy048
11. Rowe M., Veerus L., Trosvik P., Buckling A., Pizzari T. The Reproductive Microbiome: An Emerging Driver of Sexual Selection, Sexual Conflict, Mating Systems, and Reproductive Isolation. *Trends Ecol Evol*. 2020;35(3):220–234. doi: 10.1016/j.tree.2019.11.004
12. Drozhkina M. Vaginal microbiota, immune response and some sexually transmitted infections: mechanisms of interaction and regulation of the vaginal ecosystem. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(6):926–933. (in Russian). doi: 10.17116/klinderma202019061926
13. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alamá P., Remohí J., Pellicer A., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. Epub 2016 Oct 4.
14. Tiderencel K.A., Hutcheon D.A., Ziegler J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(1):e3213. doi: 10.1002/dmrr.3213
15. Ministry of Health of the Republic of Belarus. *Resolution No. 17 of 19.02.2018 On approval of the clinical protocol "Medical observation and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology"*.
16. Donnarumma, G., Molinaro, A., Cimini, D. et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2180-14-137
17. Rajam R., Subramanian P. Encapsulation of probiotics: past, present and future. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11:46. doi: 10.1186/s43088-022-00228-w
18. *Certificate of state registration of products № AM.01.48.01.003R.000044.02.24.*
19. Del Piano M., Carmagnola S., Andorno S., Pagliarulo M., Tari R., Mogna L., Strozzi G.P., Sforza F., Capurso L. Evaluation of the intestinal colonization by microencapsulated probiotic bacteria in comparison with the same uncoated strains. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44 Suppl 1:S42–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ed0e71
20. Piano M.D., Carmagnola S., Ballarè M., Balzarini M., Montino F., Pagliarulo M., Anderloni A., Orsello M., Tari R., Sforza F., Mogna L., Mogna G. Comparison of the kinetics of intestinal colonization by associating 5 probiotic bacteria assumed either in a microencapsulated or in a traditional, uncoated form. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:85–92. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182672796