

Действие перорального пробиотика Вагисан® на вагинальную флору женщин репродуктивного возраста: рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Горан Вуйич, Аленка Яяц Кнез, Ведрана Деспот Штефанович

*Терапевтический стационар и базовая больница г. Загреб,

Клиника акушерства и гинекологии, Хорватия, 10000 г. Загреб, ул. Петрова 13;

**АО «Ядран» Галенские Лаборатории, Хорватия, 51000 Риека, Пулац б/н.

Лактобациллы – бактерии, доминирующие в вагинальной флоре женщин. Благодаря своим антимикробным свойствам, они нормализуют урогенитальную микрофлору. Незаконченное лечение и частые рецидивы урогенитальных инфекций могут привести к сокращению числа лактобацилл, обладающих защитными свойствами, и доминированию патогенных микроорганизмов. Цель данного рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования заключалась в том, чтобы подтвердить восстановление баланса нарушенной вагинальной флоры женщин после перорального приема пробиотика Вагисан в течение 6 недель по две капсулы в день (каждая капсула содержит минимум 10^9 КОЕ *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*) и доказать продолжительное действие препарата после окончания его приема (12 недель). В исследовании приняли участие 544 женщины репродуктивного возраста с диагнозом вагинальной инфекции или смешанной микрофлоры (395 женщин принимали Вагисан, 149 – плацебо). В основу методологии исследования легли результаты цитологических мазков из влагалища. Препарат Вагисан показал большую эффективность по сравнению с плацебо. Уже после 6 недель между группами, которые сравнивали по вагинальной флоре в начале проведения анализа, была установлена статистически значимая разница в пользу Вагисана (нормальный баланс флоры был установлен у 61,52% участниц, принимавших Вагисан, и 26,85% женщин, принимавших плацебо). Разница остается статистически значимой в течение трех месяцев (нормальный баланс флоры был установлен у 51,14% участниц, которые принимали Вагисан, и 20,81% тех, кто принимал плацебо). Такой результат позволяет нам сделать вывод о том, что прием Вагисана приводит к быстрому созданию нормальной флоры и сохраняет такой эффект до конца периода наблюдения, тем самым сокращая возможность рецидивов инфекций. По имеющейся информации о гинекологическом статусе участниц, в течение года до начала исследования, 28,96% участниц не обращались к гинекологу, 59,93% участниц проходили лечение антибиотиками и у 57,15% повторно выявили инфекции мочеполовых путей.

Ключевые слова: *Lactobacillus reuteri RC-14*, *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, Вагисан, пробиотик, вагинальная флора.

Вагинальная флора – естественный защитный механизм женщины, препятствующий заселению вредных бактерий и грибов. Под здоровой микрофлорой влагалища понимают такую микрофлору, где доминируют лактобактерии. У женщин с патологической микрофлорой влагалища существует высокий риск развития урогенитальных инфекций [10]. Гинекологам давно известно о высоком уровне заболеваемости женщин инфекциями урогенитального тракта, их нега-

тивным влиянии на качество жизни и какой риск они несут для развития плода. До сегодняшнего дня единственным способом вмешательства врачей в большинстве случаев было использование антибиотиков и противогрибковых средств. Для установления причины инфекций мочевых путей, бактериального вагиноза и кандидоза проводили многочисленные исследования. Существует много факторов риска, в том числе половая активность, использование спермицидов и противомикробных средств, спринцевание, воздействие антибиотиков и гормональный уровень.

Источником таких инфекций почти всегда является пассивный перенос по промежности бактерий и дрожжей из анального отверстия во влагалище либо половой акт [9]. Согласно оценкам, у более одного миллиарда женщин в год диагностируют инфекции мочевых путей, бактериальный вагиноз и вагинальный микоз. Это свидетельствует о высоком риске заболевания инфекциями. Кроме того, во многих случаях (15–30%) эти инфекции снова появляются после лечения препаратами группы антибиотиков. Помимо этого нарушение баланса микрофлоры влагалища зачастую происходит во время менструального цикла и менопаузы.

К пробиотикам относят живые микроорганизмы, прием которых в назначенных количествах оказывает благоприятное действие на здоровье человека и улучшает его [3, 5, 8, 11, 13]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что определенные типы лактобактерий могут заселять влагалище и сокращать риск инфекций мочевых путей, вагинальных микозов и бактериального вагиноза [5].

В настоящее время производят различные пробиотические штаммы лактобацилл для предотвращения и лечения заболеваний дыхательных путей, пищеварительного и урогенитального тракта. Известно около 140 видов лактобацилл [16]. Однако данных относительно роли лактобацилл в лечении и предупреждении урогенитальных инфекций недостаточно [7]. На настоящий момент сочетание двух штаммов лактобацилл оказалось наиболее эффективным в создании и сохранении нормальной микрофлоры влагалища: *L. rhamnosus GR-1* and *L. reuteri RC-14* [9]. Для так называемых пробиотиков очень важно качество производителя, пробиотики должны выпускаться без нарушений в консистенции, загрязнений, ошибок в создании штаммов, с соблюдением срока хранения. Некоторые производители предлагают препараты со множественными штаммами лактобацилл и бифидобактерий, но у них нет обоснованной модели их отбора, ибо они не проводили исследования, которые подтвердили бы их эффективность *in vivo* и эффективность при взаимодействии этих штаммов друг с другом [9]. Рейд установил препараты, предназначенные для поддержания здоровой микрофлоры влагалища, продаваемые на рынке, и те, которые все еще находятся на рассмотрении уполномоченными органами. Од-

нако клинические данные, которые могли бы подтвердить их назначение, есть только по некоторым из препаратов: ЛациБиос, Омб, Экофлора, Фем-Дофилус, Лактогин (Вагисан в Украине). Данные, которые свидетельствуют о заселении влагалища микроорганизмами и об эффективности в лечении и предупреждении инфекций при использовании этих препаратов, были взяты в ПабМед [1, 2, 4, 6, 8, 10–14]. Поиск в ПабМед проводили по следующим словам «пробиотики», «влагалище», «эффективность», «лактобациллы» и по названиям препаратов [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 544 женщины (495 из Хорватии, 30 из Боснии и Герцеговины и 19 из Сербии) репродуктивного возраста с одним из следующих диагнозов: бактериальный вагиноз, вагинальный микоз, трихомониаз, смешанная инфекция (бактериальный вагиноз и микоз) или смешанная флора. Диагноз устанавливали на основании гинекологического осмотра и результатов цитологических мазков. Чтобы определить группу участниц, которую будут лечить с помощью плацебо, и группу, которая будет получать антибиотик, женщин распределили методом случайного выбора с использованием компьютерной программы, выдающей случайный порядок номеров. 395 участниц исследования (71,61%) принимали Вагисан в дополнение к антибиотикам, которые были назначены гинекологом, и 149 женщин (27,39%) принимали плацебо в дополнение к назначенным антибиотикам. Ни доктора, ни участницы не знали, кто принимает Вагисан, а кто препарат плацебо.

В 0 день исследования участницы заполняют небольшую форму, подробно сообщая о своем возрасте, количестве родов, семейном положении, количестве половых партнеров, возрасте первого полового акта, о потреблении алкоголя и сигарет, своем социально-экономическом статусе, образовании, способах планирования семьи, частоте лечения антибиотиками за предыдущие 12 месяцев, количестве посещений гинеколога в предыдущие 12 месяцев и причинах обращения к гинекологу в предыдущие 12 месяцев.

Участницы принимали Вагисан по две капсулы в день или плацебо в течение 6 недель (каждая капсула Вагисана содержит минимум 10^9 КОЕ *L. ghamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14). После 6 недель и далее после 12 недель с момента начала исследования участницы проходили гинекологический осмотр и у них брали мазки из влагалища. Анализ мазков проводили цитологи. Были установлены диагнозы бактериального вагиноза (гарднерелла *Gardnerella vaginalis*), кандидоза (грибы), смешанной флоры, трихомониаза (трихомонада), смешанной инфекции (гарднерелла + микоз) и нормальной вагинальной флоры (молочнокислые бактерии *Bacillus vaginalis*). Результаты, полученные в 0 день исследования, а также после 6-й и соответственно 12-й недели исследования, вносят врачи в специальную форму, где отражаются виды инфекций урогенитального тракта, частота рецидивов инфекций у участниц за последние 12 месяцев перед началом исследования.

Основываясь на данных, полученных из историй болезней участниц исследования и результатов цитологических мазков, гинекологи устанавливают диагнозы в 0 день исследования, спустя 6 недель после начала исследования и спустя 12 недель после начала исследования. В ходе гинекологического осмотра проводили анализ внешнего вида слизи, выделяемой половым органом, характерных особенностей выделений из влагалища и наличия зуда. Кроме того, брали мазки из влагалища. Мазки из влагалища распределяли по поверхности предметных стекол и фиксировали 95% спиртом. Затем образец окрашивали по методу Папаниколау, после чего определяли уровень чистоты и морфологию микроорганизмов образца.

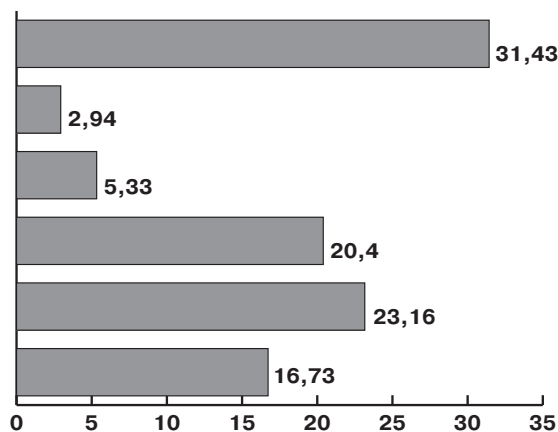


Рис. 1. Типы инфекций урогенитального тракта за 12-месячный период до начала исследования, %
Первый столбец сверху – ни одного из перечисленных диагнозов, второй столбец – воспалительные заболевания органов малого таза, третий – инфекция мочевых путей (кишечная палочка), четвертый – смешанные инфекции, пятый – вагинальный микоз, шестой – бактериальный вагиноз

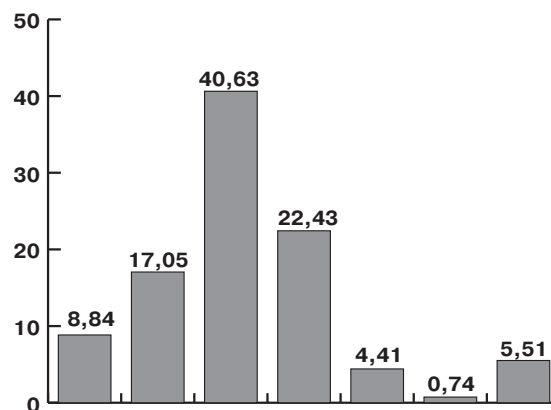


Рис. 2. Микроорганизмы, обнаруженные в цитологических мазках за 12-месячный период до начала исследования, %
Слева направо: вагинальные бактерии (*Bacillus vaginalis*), вагинальная гарднерелла, смешанная флора, грибы, трихомониаз, хламидия трахоматис, папилломавирус человека

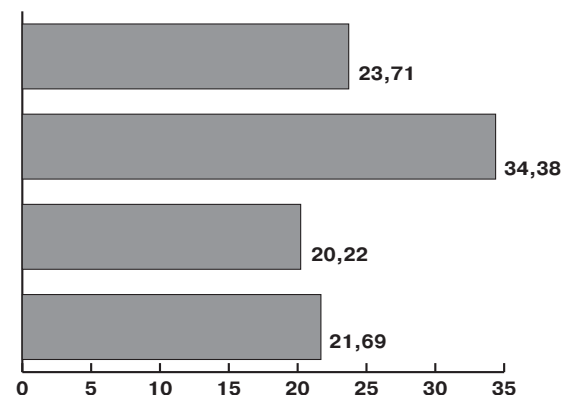


Рис. 3. Рекомендованное и проводимое лечение антибиотиками в течение 12 месяцев до начала исследования
Ось x – % участниц исследования; ось y: первый столбец сверху – не проводили терапию, второй столбец – местная и системная терапия, третий столбец – местная терапия, четвертый столбец – системная терапия

Обработку статистических данных проводили следующим образом. По каждой измеряемой переменной представлены такие данные: число участниц исследования, среднее значение переменной, 95% интервалы достоверности, среднее значение по позиции, минимальное и максимальное значение переменной, промежуток значений и стандартное отклонение. Нормальное распределение проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова или теста Лиллефора, при необходимости с помощью теста Шапиро–Уилкса. Если распределение некоторых ключевых переменных оказалось ненормальным, применяли U-тест Манна–Уитни вместо T-теста Стьюдента. Тест Фишера (хи-квадрат) применяли для биномиальных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Относительно возраста ($p=0,463$), количества родов ($p=0,463$), числа партнеров ($p=0,438$), возраста первого полового акта ($p=0,162$), числа потребляемых сигарет ($p=0,680$), количества потребляемого алкоголя ($p=0,583$), социально-экономического статуса ($p=0,976$), семейного положения ($p=0,248$) или способов планирования семьи ($p=0,077$) статистической разницы между группой, принимавшей Вагисан, и группой, принимавшей плацебо, не установлено. Единственная статистически значимая разница была связана с уровнем образованности участниц ($p=0,020$). В среднем женщины, которые принимали пробиотик, были более образованными по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Разницу по другим демографическим параметрам не учитывали, так как она оказалась статистически незначимой.

По данным гинекологического статуса участниц исследования за 12-месячный период до начала исследования 34,01% участниц прошли один курс лечения антибиотиками, 18,01% – два курса, 7,90% – три курса и 40,07% не прошли выше приведенного лечения. 28,86% участниц исследования не обращались к гинекологу в течение 12 месяцев до начала исследования; 32,71% посещали гинеколога один раз; 28,26% – два раза; 6,80% – три раза и 2,76% более трех раз.

У 42,83% участниц исследования рецидивы инфекций в течение последних 12 месяцев до начала исследования не наблюдали; у 30,51% рецидив болезни отмечали один раз; у 25,37% – два раза и 1,29% – три раза.

Типы инфекций урогенитального тракта в течение 12 месяцев до начала исследования показаны на рис. 1 и 2.

Рекомендованное и проводимое лечение антибиотиками в течение 12 месяцев до начала исследования представлено на рис. 3.

На рис. 4 представлены результаты цитологических мазков, взятых в 0 день исследования.

Была изучена разница между группами. Полученная разница оказалась статистически незначимой ($p=0,149$).

Результаты цитологических мазков, повторно взятых спустя 6 недель после начала исследования, показаны на рис. 5.

Выше приведены результаты цитологических мазков, которые свидетельствуют о том, что уже после 6 недель процент нормальной микрофлоры влагалища у пациенток, принимавших Вагисан, становится гораздо выше (*Bacillus vaginalis*, 61,52%), чем у тех пациенток, которые принимали препараты плацебо (26,85%). Разница оказалась велика ($p<0,001$). Цитологический мазок повторно брали спустя 12 недель после начала исследования, данные результаты представлены на рис. 6.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже спустя 12 недель по цитологическому мазку видно, что у участниц, принимавших Вагисан, значительно более высокий процент нормальной микрофлоры влагалища (51,14%) по сравнению с участницами, принимавшими препарат плацебо (20,81%). Разница оказалась статистически значимой ($p<0,001$).

Основываясь на анализе данных участниц исследования, не выявлены специфические факторы риска, которые можно

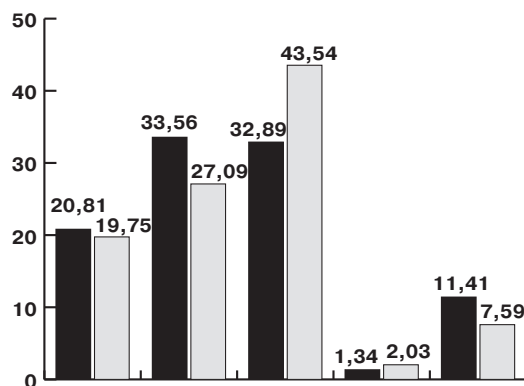


Рис. 4. Результаты цитологических мазков, взятых в 0 день исследования

Ось x – типы микроорганизмов, ось y – % участниц. Столбцы темного цвета – плацебо, столбцы светлого цвета – Вагисан. Первые два столбца – вагинальная гарднерелла, вторые два столбца – грибы, третьи два столбца – смешанная флора, четвертые – трихомониаз, пятые – гарднерелла и микоз

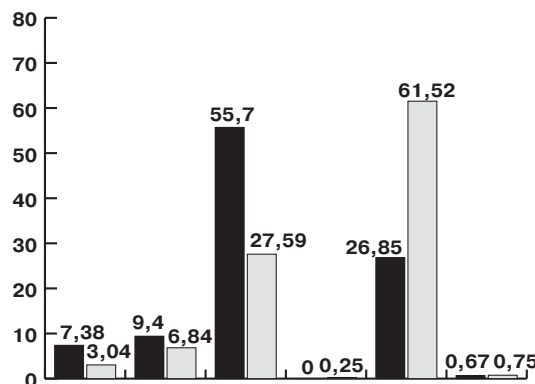


Рис. 5. Результаты цитологических мазков, взятых спустя 6 недель исследования

Ось x – типы микроорганизмов, ось y – % участниц. Столбцы темного цвета – плацебо, столбцы светлого цвета – Вагисан. Первые два столбца – вагинальная гарднерелла, вторые два столбца – грибы, третьи два столбца – смешанная флора, четвертые – трихомониаз, пятые – вагинальные бактерии (*Bacillus vaginalis*), шестые – гарднерелла и микоз

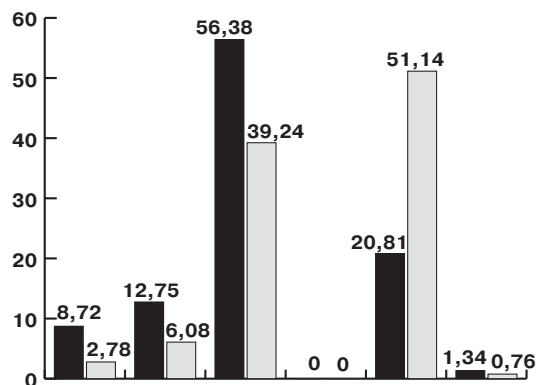


Рис. 6. Результаты цитологических мазков, взятых спустя 12 недель исследования

Ось x – типы микроорганизмов, ось y – % участниц. Столбцы темного цвета – плацебо, столбцы светлого цвета – Вагисан. Первые два столбца – вагинальная гарднерелла, вторые два столбца – грибы, третьи два столбца – смешанная флора, четвертые – трихомониаз, пятые – вагинальные бактерии (*Bacillus vaginalis*), шестые – гарднерелла и микоз

было бы связать с возникновением вагинальных инфекций у данной группы. Однако полученные результаты свидетельствуют, что только 24,81% участниц в группе, принимающих Вагисан, и 16,78% участниц, принимающих плацебо, пользуются презервативами, хотя более чем у 70% участниц в обеих группах есть от 1 до 3 половых партнеров. Такое количество партнеров не считается чрезмерным, поскольку лишь приблизительно одна четвертая часть участниц старше 40 лет. Тем не менее, из-за того, что вагинальные инфекции могут возникать в результате полового акта, более частое использование презервативов может сократить количество инфекций.

Данные по гинекологическому статусу участниц за 12-месячный период до начала исследования, полученные из историй болезней женщин, раскрывают некоторые тревожные факты. В первую очередь это относится к значительному количеству участниц – 28,96%, которые не обращались к гинекологу за последний год, а также к участницам, которые часто принимают антибиотики (59,93% женщин в год), кроме того, к большому числу участниц с рецидивами инфекций уrogenитального тракта (57,17% в течение 12 месяцев). Мы также отметили, что за последние 12 месяцев 56,80% участниц обращались к гинекологу по причине воспалений половых путей, из них 23,16% – из-за вагинального микоза, 16,73% – из-за бактериального вагиноза и 20,40% – из-за смешанных вагинальных инфекций.

На рис. 5 показано, что после 6 недель с момента начала лечения антибиотиками и приема Вагисана у 61,52% участниц восстановился нормальный баланс вагинальной флоры. Данный результат значительно выше, чем у участниц, принимавших плацебо (26,85%). Приведенные цифры свидетельствуют о том, что разница между изучаемыми группами велика, а это подтверждает эффективность Вагисана. Спустя 12 недель после начала исследования разница между изучаемыми группами была все еще статистически значима, так же как и через 6 недель после начала исследования (рис. 6). У части этих женщин с диагнозом *Bacillus vaginalis* (нормальный баланс флоры) снизилось число *Bacillus vaginalis* в обеих группах, однако осталось заметно ниже в группе, где принимали плацебо (20,81%). Мы можем заключить, что Вагисан оказался более эффективным по сравнению с плацебо, как по восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, так и по сохранению нормальной флоры после окончания лечения. Это означает, что среди участниц, принимающих антибиотик и Вагисан, у большей части был установлен нормальный баланс флоры спустя 6 недель лечения в отличие от группы, принимавшей только антибиотик. Данный процент был на 29,33% выше даже спустя 12 недель после начала исследования.

На рис. 4, 5 и 6 показано, что результаты данного исследования подтвердили результаты более ранних исследований эффективности штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 в лечении бактериального вагиноза (одним из возбудителей является *Gardnerella vaginalis*) и вагинального кандидоза (в качестве возбудителей болезни являются грибы, преимущественно *Candida albicans*), проводимого Анукам и соавторами, Рейд и соавторами, Петричевич и соавторами [1–3, 7, 12, 13].

Однако рис. 4, 5 и 6 не свидетельствуют о том, что Вагисан в качестве терапевтического средства в сочетании с антибиотиком эффективен при лечении трихомониаза, вызываемого *Trichomonas vaginalis*, так как эта инфекция была установлена по цитологическим мазкам лишь у 10 участниц в 0-й день исследования. Этого числа оказалось недостаточно (8 – в группе, в которой принимают Вагисан, и 2 – в группе, принимающей плацебо). Спустя 6 недель от начала исследования трихомониаз поставили только одной участнице, она принимала Вагисан. Ни у кого из участниц, получавших плацебо, трихомониаза не нашли. Спустя 12 недель данной инфекции не было обнаружено ни в одной из групп. Несмотря на то что в начале исследования участниц с трихомониазом было мало, результаты свидетельствуют, что разли-

цы между группами, принимающими плацебо и Вагисан, нет, и, возможно, что эффективность терапии связана с действием антибиотиков. Вместе с тем, нужно провести более глубокое исследование, в котором бы участвовало больше человек и только с диагнозом трихомониаза, выступающего в качестве критерия выборки.

Важность данного исследования заключается в том, что оно является одним из немногих, в котором задействовано такое большое количество участниц и проводилось в данном регионе (Хорватии, Боснии и Герцеговине и Сербии).

ВЫВОДЫ

В качестве пробиотического препарата Вагисан превосходит плацебо как в восстановлении нормальной вагинальной флоры, так и в сохранении нормальной флоры после завершения лечения. Между изучаемыми группами, которых сравнивали по вагинальной флоре в начале исследования, была установлена статистически значимая разница в пользу Вагисана уже после 6 недель лечения. Эта разница оставалась статистически значимой даже после 12 недель. Можно заключить, что Вагисан быстро восстанавливает нормальную микрофлору и сохраняет полученный эффект до конца периода наблюдения. На основе данных и историй болезней участниц относительно гинекологического статуса было подтверждено, что необходимо искать дополнительные терапевтические средства, которые могли бы использоваться как часть стандартной схемы во время профилактики и лечения вагинальных инфекций. Полученные результаты свидетельствуют, что Вагисан подходит для лечения некоторых инфекций.

Дія перорального пробіотика Вагісан® на вагінальну флору жінок репродуктивного віку: рандомізоване подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження Горан Вуйіч, Оленка Яяц Кнез, Ведрана Деспот Штефанович

Лактобацили – бактерії, що домінують у вагінальній флорі жінок. Завдяки своїм антимікробним властивостям, вони нормалізують уrogenітальну мікрофлору. Незакінчене лікування і часті рецидиви уrogenітальних інфекцій можуть призвести до скорочення числа лактобацил, що мають захисні властивості, та домінування патогенних мікроорганізмів. Мета даного рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження полягала в тому, щоб підтвердити відновлення балансу порушеної вагінальної флори жінок після перорального вживання пробіотика Вагісан протягом 6 тиж по дві капсули на добу (кожна капсула містить мінімум 109 КУО *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14) і довести тривалу дію препарату після закінчення його застосування (12 тиж). У дослідженні взяли участь 544 жінки репродуктивного віку з діагнозом вагінальної інфекції або змішаної мікрофлори (395 жінок приймали Вагісан, 149 – плацебо). В основу методології дослідження лежать результати цитологічних мазків з піхви. Препарат Вагісан показав велику ефективність у порівнянні з плацебо. Вже після 6 тиж між групами, які порівнювали за вагінальною флорою на початку проведення аналізу, була встановлена статистично значуща різниця на користь Вагісану (нормальний баланс флори був встановлений у 61,52% учасниць, які вживали Вагісан, і 26,85% жінок, що приймали плацебо). Різниця залишається статистично значущою протягом трьох місяців (нормальний баланс флори був встановлений у 51,14% учасниць, які вживали Вагісан, і 20,81% тих, хто приймав плацебо). Такий результат дозволяє нам зробити висновок про те, що прийом Вагісану призводить до швидкого створення нормальної флори і зберігає такий ефект до кінця періоду спостереження, тим самим скорочуючи можливість рецидивів інфекцій. За наявною інформацією про гинекологічний статус учасниць, протягом року до початку дослідження, 28,96% учасниць не зверталися до гінеколога, 59,93% учасниць проходили лікування антибіотиками і у 57,15% повторно виявили інфекції сечостатевої шляхів.

Ключові слова: *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, Вагісан, пробіотик, вагінальна флора.

Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study
Goran Vujic, Alenka Jajac Knez, Vedrana Despot Stefanovic, Vedrana Kuzmic Vrbanovic

Objective: To assess the efficacy of orally administered capsules containing the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 (Lactogyn, JGL, Rijeka, Croatia) compared to placebo in otherwise healthy women diagnosed with bacterial vaginosis.

Study design: Randomized, double-blind, multicentric, placebo-controlled trial, including a total of 544 subjects. Included were women older than 18 years of age, diagnosed with vaginal infection. Subjects received either probiotic (395 subjects or 72.6%) or identical-looking placebo capsules (149 subjects or 27.4%) per day over a period of 6

weeks. Six and 12 weeks after the beginning of the study, subjects underwent two additional gynecological examinations and their vaginal swabs were evaluated by a clinical cytologist.

Results: Mean follow-up period after the baseline visit was 44 days. After this period, restitution to balanced vaginal microbiota was reported in 40 subjects (26.9%) in the placebo group, compared to 243 subjects (61.5%) in the probiotic group. Differences between groups were statistically significant at $p < 0.001$. After the additional 6 weeks of follow up, normal vaginal microbiota were still present in more than half (51.1%) of subjects in the probiotic group, but only in around one-fifth (20.8%) of subjects who were taking placebo ($p < 0.001$).

Conclusion: Oral probiotics could be an alternative, side effect-free treatment for one of the most common indications in gynecology, combining the good aspects of both metronidazole and vaginal capsules.

Key words: *Bacterial vaginosis, Oral probiotics, Placebo-controlled study.*

Сведения об авторах

Горан Вуйич – Терапевтический стационар и базовая больница г. Загреб, Клиника акушерства и гинекологии, Хорватия, 10000 г. Загреб, ул. Петрова 13;

Аленка Яяц Кнез – АО «Ядран» Галенские Лаборатории, Хорватия, 51000 Риека, Пулац б/н.

Ведрана Деспот Штефанович – АО «Ядран» Галенские Лаборатории, Хорватия, 51000 Риека, Пулац б/н.

ВЫРАЖАЕМ БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы выражаем глубокую благодарность следующим специалистам, оказывающим помощь в проведении данного исследования.

Специалистам гинекологам:

Желько Блажинков, Мандика Галович, Борис Ловрич, Дарко Вртариц, Паво Перкович, Мартина Ербич Цецеля, Дамир Мамунич, Вишня Михалинич Савкович, Владимира Валентич Петрович, Лылиана Ковачевич, Мария Хршак, Дубравко Ялшовец, Сузана Самойлович, Димче Сертич, Мартина Думанчич, Ален Уевич, Саня Юрица, Зринка Комадина Естатиев, Хрвое Тичич, Крунослав Циндрич, Нада Брозович, Горан Рачки, Джурджа Класич Жидмундовац, Вишня Тадич, Муамера Кадич Балрамспихич, Сузана Травен, Маргарета Личинич Модрушан, Рафаэл Сандаль, Весна Степанич, Ядранка Пувачич Сломун, Никола Галковски, Мириям Лонза Бабич, Ирена Маринович, Ана Декович, Давор Майич, Анжелка Юрий Витанович, Мария Дивич, Ивика Влаткович, Сузана Перинчич, Юрай Буторац, Ёзип Тонкович, Дражен Коледич, Мартина Уевич, Ясминка Гутич, Вернес Бегович, Марьян Хульич, Слободан Пророк, Бранислав Ковачевич, Бранислава Яковлевич, Весна Добрич, Живко Перишич, Валентина Радунович, Биляна Живалевич, Дражица Маркович Одалович.

(eljko Bla inkov, Mandica Galovic, Boris Lovric, Darko Vrtaric, Pavo Perkovic, Martina Jerbic Cecelja, Vljnja Mihalincic Savkovic,

Vladimira Valentic Petrovic, Ljiljana Kovacevic, Marija Hгљак, Dubravko Јalъovec Suzana Samoilovic, Dimce Sertic, Martina Dumancic, Alen Ujevic, Sanja Jurica, Zrinka Komadina Estatiev, Hrvoje Tadic, Krunoslav Cindric, Nada Brozovic, Nada Vagic, Goran Racki, Durda Klaiц Tigmundovac, Vljnja Tadic, Muamera Kadic Balramsphic, Marina Traven, Margareta Licinic Modruљan, Rafael Sandalj, Vesna Stepanic, Јadranka Puvacic Solomun, Nikola Galkowski, Mirijam Lonza Babic, Irena Marinovic, Ana Dekovic, Davor Majic, Anelka Juric Vitanovic, Marija Divic, Ivica Vlatkovic, Suzana Perincic, Juraj Butorac, Josip Tonkovic, Drahen Koledic, Martina Ujevic, Jasminka Gutic, Vernes Begovic, Marijan Hulјic, Slobodan Prorok, Branislav Kovacevic, Branislava Jakovljevic, Vesna Dobric, ivko Perišic, Valentina Radunovic, Biljana Hivaljevic, Dragica Markovic Odalovic)

Сотрудникам АО «Ядран» Галенский Лабораторий: Вая Мрша, Ивана Конта, Рашелька Драгичевич Тузлак, Марио Радич Филипович, Ведрана Кремер Джуришич, Аида Аянович Зуевич, Воян Брнич, Душан Вешович. (Vanja Mrša, Ivana Konta, Rašelјka Dragicevic Tuzlak, Mario Radic Filipovic, Vedrana Kremer Durišic, Aida Ajanovic Zujovic, Bojan Brnic, Dušan Vešovic). И всем коллегам в Хорватии, Боснии и Герцеговине и Сербии.

Сотрудникам терапевтического госпиталя и базовой больницы Загреб во главе с господином Перо Хрбак за обработку статистических данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anukam K.C., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce AW., Reid G. (2006a). Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus fermentum* RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and Infection* 8, 2772–2776.
- Anukam K.C., Osazuwa E.O., Ahonkhai I., Reid G (2006b). Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus fermentum* RC-14: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect.* 8, 1450–1454.
- Barrons R, Tassone D. (2008). Use of *Lactobacillus* Probiotics for Bacterial Genitourinary Infections in Women: A Review. *Clinical Therapeutics* 30, 453–468.
- Cadieux P., Burton J., Kang C.Y., Gardiner G, Braunstein I., Bruce AW., Reid G. (2002). *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *JAMA* 287, 1940–1941.
- Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. (2007). Review: Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 13, 657–664.
- Gardner G, Heinemann C, Beuerman D., Bruce A.W., Reid G (2002). Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clin Diagn Lab Immunol* 9, 92–96.
- Petricevic Lj., Unger F.M., Vernstein H, Kiss H (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141, 54–57.
- Reid G (2009). *Lactobacillus* in the Vagina: Why, How, Which Ones, and What Do They do? In: *Lactobacillus Molecular Biology: From Genomics to Probiotics*, Ljungh, Wadström T., Caister Academic Press, Norfolk, str. 183–193.
- Reid G. (2008). Probiotic *Lactobacilli* for Urogenital Health in Women. *J Clin Gastroenterol* 42, 234–236.
- Reid G, Bruce W.A (2003). Review: Urogenital infections in women: can probiotics help. *Postgrad Med J* 79, 428–432.
- Reid G, Hammond J., Bruce W.A. (2003a). Effect of *Lactobacilli* Oral Supplement on the Vaginal Microflora of the Antibiotic Treated Patients: Randomized, Placebo-Controlled Study. *NutrFood*8, 145–148.
- Reid G et al. (2001). Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 30, 49–52.
- Reid G, Charbonneau D., Erb J. et al. (2003b). Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 35, 131–134.
- Reid G, Jass J., Sebulsky T.M., McCormick J.K (2003). Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clin. Microbiol. Rev.* 16, 658–672.
- Reid G, Bauerman D., Heinemann C, Bruce AW. (2001). Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 32, 37–41.
- Singh S., Pawas G, Rameshwar S., Heller K.J. (2009). Application of molecular identification tools for *Lactobacillus*, with a focus on discrimination between closely related species: A review. *LWT – Food Science and Technology* 42; 448–457.