



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.773>

Роль вагинального и эндометриального микробиома в исходах вспомогательных репродуктивных технологий и перспективы пробиотической коррекции

А.А. Буркова¹, Р.И. Галявиева¹, Л.В. Идрисова², Г.Ф. Мерясова², М.А. Петросян²,
Д.И. Рахматуллина¹, Э.И. Фатхелисламова², И.Р. Хазиев¹, М.А. Чернявский²,
Д.И. Шайдуллина¹, В.В. Яковлева²

¹ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 426056 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Для контактов: Анастасия Андреевна Буркова, e-mail: burkovanauka@mail.ru

Резюме

Введение. Микробиом женского репродуктивного тракта рассматривается как потенциально значимый фактор фертильности, рецептивности эндометрия, имплантации и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель: обобщить современные данные о роли вагинальной и эндометриальной микробиоты при бесплодии и неудачах ВРТ, а также оценить перспективы пробиотической коррекции.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор 73 публикаций за 2011–2026 гг., найденных в PubMed/MEDLINE, Springer Link, ScienceDirect, eLibrary, CyberLeninka и Google Scholar. Учитывали различия между окраской по Граму с расчетом индекса Ньюджента (Nugent), культуральными методами и MALDI-TOF, секвенированием гена 16S рРНК и полногеномной метагеномикой.

Результаты. Профили с преобладанием *Lactobacillus spp.*, особенно *L. crispatus*, чаще ассоциировались с благоприятными репродуктивными исходами. Вместе с тем клиническая интерпретация зависит от видового и штаммового состава, сопутствующих таксонов, стабильности сообщества, гормонального фона, состояния эндометрия и метода исследования. *L. iners* может выявляться как при устойчивом эубиотическом профиле, так и при

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

нестабильных или дисбиотических состояниях. Происхождение эндометриальной микробиоты и степень ее зависимости от влагалищной ниши остаются дискуссионными. Пробиотики в большинстве исследований характеризовались удовлетворительной переносимостью, однако их влияние на имплантацию, клиническую беременность и живорождение было неоднородным.

Заключение. Определение микробиомного профиля и назначение пробиотиков пока не могут быть рекомендованы как универсальный компонент программ ВРТ. Необходимы стандартизация забора и анализа образцов, контроль контаминации, штамм-специфический подход и рандомизированные исследования с оценкой клинически значимых репродуктивных исходов.

Ключевые слова: вагинальный микробиом, вагинальная микробиота, микробиом эндометрия, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, имплантация, дисбиоз влагалища, пробиотики, синбиотики

Для цитирования: Буркова А.А., Галявиева Р.И., Идрисова Л.В., Мерясова Г.Ф., Петросян М.А., Рахматуллина Д.И., Фатхелисламова Э.И., Хазиев И.Р., Чернявский М.А., Шайдуллина Д.И., Яковлева В.В. Роль вагинального и эндометриального микробиома в исходах вспомогательных репродуктивных технологий и перспективы пробиотической коррекции.

Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2026;[принятая рукопись].

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.773>.

A role of the vaginal and endometrial microbiome in the outcomes of assisted reproductive technologies and the prospects for probiotic correction

Anastasia A. Burkova¹, Rufina I. Galyavieva¹, Liliya V. Idrisova², Guliya F. Meryasova², Misak A. Petrosyan², Dilyara I. Rakhmatullina¹, Elvira I. Fatkhelislamova², Ilmir R. Khaziev¹, Maksim A. Chernyavsky², Dinara I. Shaydullina¹, Victoria V. Yakovleva²

¹Izhevsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

281 Kommunarov Str., Izhevsk 426056, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia

Corresponding author: Anastasia A. Burkova, e-mail: burkova.anasteischa@yandex.ru

Abstract

Introduction. The microbiome of the female reproductive tract is considered a potentially important determinant of fertility, endometrial receptivity, implantation, and assisted reproductive technology (ART) outcomes.

Aim: to summarize current evidence on association between the vaginal microbiome and ART outcomes, and to evaluate a potential role of probiotic interventions in restoring the microbial profile, considering differences between *Lactobacillus* species, diagnostic approaches, and clinical patient subgroups.

Materials and Methods. An analytical review of 73 publications issued in 2011–2026 was conducted using PubMed/MEDLINE, Springer Link, ScienceDirect, eLibrary, CyberLeninka, and Google Scholar databases. Differences between Gram staining with Nugent scoring, culture-based methods and MALDI-TOF, 16S rRNA gene sequencing, and shotgun metagenomics were taken into account.

Results. *Lactobacillus*-dominated profiles, particularly those enriched with *L. crispatus*, were more often associated with favorable reproductive outcomes. However, clinical interpretation depended on species- and strain-level composition, co-occurring taxa, community stability, hormonal status, endometrial condition, and the analytical method used. *L. iners* may be found in both stable eubiotic profiles and unstable or dysbiotic states. The origin of the endometrial microbiota and its dependence on the vaginal niche remain unresolved. Probiotics were generally well tolerated, but their effects on implantation, clinical pregnancy, and live birth were heterogeneous.

Conclusion. Microbiome profiling and probiotic administration cannot yet be recommended as universal components of ART programs. Standardized sampling and analytical protocols, contamination control, strain-specific approaches, and randomized trials with clinically meaningful reproductive endpoints are required.

Keywords: vaginal microbiome, vaginal microbiota, endometrial microbiome, infertility, assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, implantation, vaginal dysbiosis, probiotics, synbiotics

For citation: Burkova A.A., Galyavieva R.I., Idrisova L.V., Meryasova G.F., Petrosyan M.A., Rakhmatullina D.I., Fathelislamova E.I., Khaziev I.R., Chernyavsky M.A., Shaydullina D.I., Yakovleva V.V. A role of the vaginal and endometrial microbiome in the outcomes of assisted reproductive technologies and the prospects for probiotic correction. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.773>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?

Вагинальная и эндометриальная микробиота ассоциированы с рецептивностью эндометрия, имплантацией и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).	The vaginal and endometrial microbiota are associated with endometrial receptivity, implantation, and assisted reproductive technologies (ART) outcomes.
Профили с преобладанием <i>Lactobacillus spp.</i> , особенно <i>L. crispatus</i> , чаще связаны с благоприятными репродуктивными исходами.	<i>Lactobacillus</i> -dominated communities, particularly <i>L. crispatus</i> -associated profiles, are more often linked to favorable reproductive outcomes.
Результаты микробиомного профилирования зависят от способа забора материала и метода анализа; данные индекса Ньюджента (Nugent), культуральных методов и секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) не являются полностью взаимозаменяемыми.	Microbiome profiles depend on sampling and analytical methods, Nugent scoring, culture-based assays, and next-generation sequencing (NGS) data are not fully interchangeable.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Обзор совместно рассматривает вагинальную и эндометриальную ниши и показывает, что преобладание <i>Lactobacillus spp.</i> не является достаточным самостоятельным критерием благоприятного профиля.	The review integrates evidence on vaginal and endometrial niches and shows that <i>Lactobacillus</i> predominance alone is insufficient to define a favorable profile.
Показана контекст-зависимая роль <i>L. iners</i> и необходимость учитывать видовой и штаммовый состав, сопутствующие таксоны и стабильность микробного сообщества.	The context-dependent role of <i>L. iners</i> and a need to consider species- and strain-level composition, co-occurring taxa, and community stability is emphasized.
Пробиотические вмешательства в целом хорошо переносятся, однако доказательств их универсальной эффективности для повышения частоты имплантации, клинической беременности и живорождения недостаточно.	Probiotic interventions are generally well tolerated, but evidence of universal efficacy for implantation, clinical pregnancy, and live birth remains insufficient.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
До стандартизации лабораторных протоколов микробиомные тесты не следует использовать как самостоятельное основание для изменения тактики ВРТ.	Until laboratory protocols are standardized, microbiome tests should not be used as a standalone basis for changing ART management.
Пробиотическая коррекция должна оцениваться с учетом исходного микробиомного профиля, конкретного штамма, дозы, пути введения и времени относительно переноса эмбриона.	Probiotic correction should be evaluated according to the baseline microbiome profile, specific strain, dose, route of administration, and timing relative to embryo transfer.
Необходимы проспективные рандомизированные исследования с контролем контаминации и оценкой имплантации, клинической беременности, потери беременности и живорождения.	Prospective randomized trials with contamination control and assessment of implantation, clinical pregnancy, pregnancy loss, and live birth are required.

Введение / Introduction

Бесплодие и неудачи программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в современной литературе рассматриваются как многофакторные состояния, формирование которых связано с взаимодействием эндокринных, иммунологических, эмбриологических, эндометриальных и микробиомных механизмов. В последние годы все большее внимание уделяется микробиому женского репродуктивного тракта, поскольку его состав ассоциирован с репродуктивным здоровьем, рецептивностью эндометрия, вероятностью имплантации и исходами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ВРТ [1–3]. Наиболее благоприятный микробиом женского репродуктивного тракта, как правило, характеризуется преобладанием *Lactobacillus spp.*, тогда как дисбиоз, снижение доли лактобацилл, повышение микробного разнообразия и увеличение представленности условно-патогенных таксонов рассматриваются как потенциальные факторы, ассоциированные с бесплодием, нарушением имплантации, потерей беременности и осложнениями гестации [4–6]. Патологическое значение этих изменений связывают с нарушением слизистого барьера, локальным воспалением, изменением цитокинового профиля и снижением рецептивности эндометрия [4, 5].

Вместе с тем имеющиеся данные не позволяют сводить репродуктивное значение микробиома только к факту *Lactobacillus* доминирования. Результаты исследований показывают, что клиническая интерпретация микробиомного профиля зависит от видового состава лактобацилл, сопутствующих таксонов, причины бесплодия, метода диагностики и уровня таксономического разрешения [7–9]. При этом данные М. Miyagi с соавт. подтверждают, что высокая представленность *Lactobacillus spp.* и низкая представленность патологических бактерий могут быть ассоциированы с более благоприятными исходами после переноса эмбрионов хорошего качества [10]. В то же время отдельные исследования указывают на различия между *L. crispatus*-, *L. iners*- и другими *Lactobacillus*-ассоциированными профилями, а также подчеркивают, что не всякое смещение микробиоты в сторону *Lactobacillus* доминирования сопровождается улучшением репродуктивных исходов [9, 11–13].

Особый интерес представляет возможность коррекции дисбиотических состояний с помощью пробиотических вмешательств. Микробиом в этом контексте рассматривается не только как биомаркер риска, но и как потенциальная терапевтическая мишень. В литературе обсуждаются подходы, включающие микробиомный скрининг, антибактериальную терапию, пробиотическую коррекцию и восстановление *Lactobacillus*-ассоциированного профиля; между тем доказательная база остается неоднородной и не позволяет рассматривать такие вмешательства как универсальный стандарт для всех пациенток, проходящих программы ВРТ [14–16].

Цель: обобщить современные данные о связи вагинального микробиома с исходами ЭКО/ВРТ и оценить потенциальную роль пробиотических вмешательств в восстановлении микробного профиля с учетом различий между видами *Lactobacillus*, диагностическими подходами и клиническими группами пациенток.

Материалы и методы / Materials and Methods

Методология поиска источников / Search methodology

Настоящий обзор был подготовлен на базе критериев SANRA, включающих обоснование актуальности темы, формулирование цели, описание стратегии поиска и отбора источников, а также аналитическое представление данных. Поиск источников проводился с использованием электронных ресурсов PubMed/MEDLINE, Springer Link, ScienceDirect, eLibrary, CyberLeninka, а также поисковой системы Google Scholar для поиска неиндексируемых источников. Поиск охватывал публикации за период 2011–2026 гг. с приоритетным включением наиболее актуальных работ последних лет, систематических обзоров, метаанализов, оригинальных исследований, рандомизированных контролируемых исследований, нарративных обзоров и публикаций, имеющих методологическую или концептуальную значимость для темы обзора.

Поисковая стратегия включала комбинации англоязычных и русскоязычных ключевых слов с логическими операторами AND/OR. Использовались следующие английские ключевые слова и словосочетания: “vaginal microbiome”, “vaginal microbiota”, “female reproductive tract microbiome”, “endometrial microbiome”, “infertility”, “female infertility”, “assisted reproductive technology”, “ART”, “IVF”, “embryo transfer”, “implantation failure”, “recurrent implantation failure”, “recurrent pregnancy loss”, “*Lactobacillus*”, “*Lactobacillus crispatus*”, “*Lactobacillus iners*”, “vaginal dysbiosis”, “probiotics”, “synbiotics”, “live biotherapeutic products”. Русскоязычный поиск проводился по ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «микробиом женского репродуктивного тракта», «микробиом эндометрия», «бесплодие», «женское бесплодие», «вспомогательные репродуктивные технологии», «ВРТ», «ЭКО», «перенос эмбриона», «неудачи имплантации», «повторные неудачи имплантации», «привычная потеря беременности», «*Lactobacillus*», «лактобациллы», «дисбиоз влагалища», «пробиотики», «синбиотики». На базе данных ключевых слов формировались комплексные запросы для каждой базы данных, с учетом их синтаксиса. Пример поискового запроса для PubMed/MEDLINE: (“vaginal microbiome” OR “vaginal microbiota” OR “female reproductive tract microbiome” OR “endometrial microbiome”) AND (“infertility” OR “assisted reproductive technology” OR “IVF” OR “embryo transfer” OR “implantation failure”) AND (“*Lactobacillus*” OR “vaginal dysbiosis” OR “probiotics” OR “synbiotics”).

Критериями включения для настоящего обзора явились: публикации, в которых изучается взаимосвязь вагинального и/или эндометриального микробиома с фертильностью, имплантацией, исходами ЭКО/ВРТ, повторными неудачами имплантации, потерей беременности, а также применение пробиотических и синбиотических средств в репродуктологии. Дополнительно включались работы, посвященные структуре вагинальных микробных сообществ, роли отдельных видов *Lactobacillus*, диагностике дисбиоза, безопасности пробиотиков и перспективам микробиом-ориентированной терапии. Исключались дубликаты публикаций, материалы без проверяемых библиографических данных, мнения экспертов без аналитических данных, а также работы, в которых микробиом репродуктивного тракта, ВРТ или пробиотические вмешательства упоминались только в контексте.

Отбор источников проводился поэтапно: после поиска в базах данных оценивались названия и аннотации отобранных публикаций, после чего анализировались полные тексты потенциально релевантных публикаций. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, рандомизированным контролируемым исследованиям, крупным когортным исследованиям и работам, позволяющим сопоставить микробиомные данные с клинически значимыми репродуктивными исходами. Итоговый список литературы был сформирован с учетом тематики, качества представленных данных и необходимости отражения как подтверждающих, так и противоречивых результатов исследований. В итоговый анализ включены 73 публикации.

При интерпретации результатов отдельно учитывали, что данные, полученные различными лабораторными методами, не являются полностью взаимозаменяемыми. Окраска по Граму с расчетом индекса Ньюджента (индекс Nugent, стандартизированная полуколичественная шкала от 0 до 10 баллов для оценки микробиоценоза влагалища на основании соотношения морфотипов *Lactobacillus*, *Gardnerella/Bacteroides* и *Mobiluncus* в мазке, окрашенном по Граму) характеризует бактериальные морфотипы, но не обеспечивает видовой и штаммовой идентификации, тогда как культуральное исследование и матрично-активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (англ. matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) отражают преимущественно культивируемую фракцию микробиоты. Секвенирование гена 16S рРНК оценивает главным образом относительную представленность таксонов и зависит от выбранного гипервариабельного участка, праймеров, протокола экстракции ДНК и биоинформатического конвейера, тогда как полногеномная метагеномика обеспечивает более высокое таксономическое и функциональное разрешение, но пока применяется ограниченно. Для эндометриальных образцов дополнительно учитывали низкую микробную биомассу, риск

контаминации при трансцервикальном заборе и наличие отрицательных контролей. Поэтому результаты разных методов не объединяли как эквивалентные, а выводы формулировали с учетом типа анализа и методологической сопоставимости исследований [17–20].

Результаты / Results

Современные представления о вагинальном микробиоме / Current concepts on vaginal microbiome

Современные представления о вагинальном микробиоме формируются на основе данных секвенирования, функционального профилирования и клинико-ассоциативных исследований. Вагинальная микробиота рассматривается как динамическая экосистема, связанная с состоянием вагинального здоровья, риском инфекционных осложнений, течением беременности и репродуктивными исходами [21–23]. У женщин репродуктивного возраста она часто характеризуется преобладанием *Lactobacillus spp.*; вместе с тем универсальное определение «здорового» микробиома затруднено вследствие межиндивидуальных различий, временной изменчивости и контекст-зависимой роли отдельных видов [23–25]. В обзоре А. Borrego-Ruiz и J.J. Borrego отмечено, что доминирование лактобацилл обычно рассматривается как признак вагинального здоровья, поскольку способствует поддержанию кислой среды и защите от инвазивных патогенов. При этом эубиотический или дисбиотический характер микробиоценоза формируется под влиянием возраста, уровня гонадных гормонов и внешних факторов [26].

Нормальный состав и типы микробных сообществ / Normal composition and community state types

Классификация вагинального микробиома по типам состояний микробного сообщества (англ. community state types, CST) позволяет оценивать не только наличие *Lactobacillus spp.*, но и общую структуру бактериального сообщества, включая профили с преобладанием лактобацилл, *Gardnerella*, промежуточные и высокоразнообразные варианты [27–29]. В исследовании А.У.К. Albert с соавт., включавшем 310 здоровых небеременных репродуктивного возраста, было выделено шесть CST: 3 типа с доминированием *L. crispatus*, *L. iners* и *L. jensenii*, 2 подтипа с преобладанием *Gardnerella* и промежуточный CST, представленный другими видами или кодоминирующими сообществами, включавшими *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptoniphilus*, *E. coli* и *Proteobacteria*. Согласованность между индексом Нюджента (англ. Nugent score), который представляет собой балльную систему оценки влагалищного микробиоценоза по результатам окраски мазка по Граму, и CST, определенным методом глубокого секвенирования, подтверждала базовую диагностическую ценность окраски по Граму, тогда как секвенирование обеспечивало более точную филогенетическую идентификацию и оценку относительной представленности бактерий [27].

В масштабном анализе W. Dong с соавт., включившем 2017 опубликованных образцов вагинальной микробиоты женщин репродуктивного возраста с вагинальными инфекциями, *L. iners* выступала доминирующим таксоном в 34,8 % образцов, *L. crispatus* – в 21,2 %. Авторами установлена клинически значимая градация CST: CST I чаще выявлялся у здоровых женщин, тогда как CST III и CST IV ассоциировались с дисбиозом и инфекционным процессом, а подтипы CST III-B, IV-A, IV-B и IV-C0 были характерны для пациенток с бактериальным вагинозом [28]. На основании относительной представленности бактерий на уровне рода и подрода разработан классификатор вагинальных инфекций с использованием алгоритма «случайный лес» (англ. random forest), площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) составила 0,83, что свидетельствует о потенциальной диагностической ценности CST-подхода. Вместе с тем его клиническая валидация за пределами проанализированной выборки требует дальнейшего изучения [28].

Исследование S. Lee с соавт., выполненное с участием 212 беременных корейских женщин, дополняет приведенные сведения. Нормальная флора по Nugent выявлена у 82,5 % участниц, промежуточная – у 9,4 %, бактериальный вагиноз – у 8,0 % [29]. По данным секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) идентифицированы 5 основных и 3 малых CST. Нормальная флора характеризовалась доминированием одного или двух видов *Lactobacillus*, тогда как промежуточная флора и бактериальный вагиноз чаще были представлены *Gardnerella*, *Prevotella* и *Atopobium*. Указанные группы отличались более высоким альфа-разнообразием по сравнению с группой нормальной флоры ($p < 0,05$). Для визуализации различий в структуре микробных сообществ используется метод анализа главных координат (англ. principal coordinates analysis, PCoA), который продемонстрировал статистически значимое различие между нормальной флорой и группами с нарушенным составом вагинальной микробиоты ($p < 0,05$) при отсутствии достоверного различия между промежуточной флорой и бактериальным вагинозом ($p = 0,25$) [29].

Обобщение представленных данных указывает на важное значение видового состава лактобацилл, поскольку сообщества с преобладанием различных видов *Lactobacillus* различаются по устойчивости, функциональному потенциалу и клинической интерпретации [25, 30, 31]. В работе E. Vinerbi с соавт., включавшей 61 здоровую женщину с естественным менструальным циклом, *L. iners* являлась наиболее представленным видом (средняя относительная представленность 40 %, распространенность – 98 %). По мнению авторов, эти результаты отчасти противоречат сложившимся представлениям о преимущественно неблагоприятной роли *L. iners* и указывают на существование различных микробиомных профилей в европейских популяциях [30]. В то же время обзор N. Zheng с соавт. характеризует *L. iners* как переходный вид, способный присутствовать в здоровом влагалище, при этом часто

выявляемый в значительном количестве при бактериальном вагинозе и, предположительно, обеспечивающий менее выраженную защиту от дисбиоза по сравнению с другими вагинальными лактобациллами, в особенности *L. crispatus* [25].

Результаты E. Vinerbi с соавт. ограничивают универсальную интерпретацию *L. iners* как исключительно неблагоприятного маркера, поскольку в обследованной итальянской популяции высокая представленность данного вида сочеталась с общей устойчивостью индивидуальных микробиомных профилей [30]. Вместе с тем исследование L.W. Hugerth с соавт., основанное на ежедневном мониторинге 49 здоровых молодых женщин на протяжении менструального цикла, продемонстрировало, что нестабильная динамика вагинальных сообществ чаще сопровождалась доминированием *L. iners* и более высокими фаговыми нагрузками [32]. Дополнительные сведения, полученные T.I. Maidment с соавт. у беременных, свидетельствуют о связи персистирующей колонизации стрептококками группы В с повышенной представленностью *L. iners* и снижением доли *L. crispatus* [33]. В проспективном исследовании X. Jiang с соавт., посвященном риску рецидива спонтанных преждевременных родов, CST III с доминированием *L. iners* чаще регистрировался в группе рецидива на ранних сроках беременности, тогда как CST IA с преобладанием *L. crispatus* – в группе без рецидива [34].

Различия внутри одного вида также могут иметь существенное функциональное значение. В метагеномном исследовании S.R.C. Nori с соавт., включавшем 354 вагинальных метагенома беременных в Ирландии, показано доминирование *L. crispatus* и *L. iners*. При этом штамм-специфические особенности *L. crispatus* охватывали гены, ассоциированные с клеточной стенкой, метаболизмом углеводов и аминокислот, а также потенциальные гены связывания муцина и гликановый кластер клеточной поверхности, не обнаруженные у *L. iners* и *Gardnerella vaginalis* [31]. В работе C. Argentini с соавт. даже филогенетически близкие штаммы *L. crispatus* различались по антибактериальной активности и конкурентным свойствам, что указывает на внутривидовую неоднородность функционального потенциала CST с доминированием лактобацилл [35].

Факторы стабильности микробиома / Factors of microbiome stability

Вагинальный микробиом способен сохранять относительное постоянство, при этом его стабильность определяется совокупностью гормональных, поведенческих, метаболических, акушерских и социально-контекстуальных факторов [26, 30, 36]. В работе E. Vinerbi с соавт. индивидуальные микробиомы в целом оставались устойчивыми на протяжении 4 фаз менструального цикла. При этом бета-разнообразие было выше в фолликулярной фазе ($p = 0,007$), а композиционные сдвиги зарегистрированы лишь у 11 женщин, преимущественно при переходе от фолликулярной к овуляторной фазе [30]. В том же исследовании 17-β-эстрадиол

демонстрировал наибольшее число значимых ассоциаций с относительной представленностью таксонов, а повышение его концентрации сопровождалось снижением доли таксонов, более характерных для постменопаузального периода [30].

L.W. Hugerth с соавт. предложили классифицировать динамику вагинального микробиома по 4 типам: постоянный эубиотический, постоянный дисбиотический, менструально-связанный и нестабильный дисбиотический. Такой подход подчеркивает необходимость оценки не только единичного CST, но и траектории его изменений во времени. Женщины, относившиеся к разным динамическим типам, различались по представленности фагов и бактериальному составу даже при совпадении CST. Нестабильные профили характеризовались более высокими фаговыми нагрузками, большей вероятностью доминирования *L. iners* и присутствием у штаммов *Gardnerella spp.* генов, кодирующих бактериоцины [32].

Гормональные влияния подтверждаются не только данными популяционных наблюдений, но и результатами экспериментальных работ. В исследовании A. Muscò с соавт. воздействие дроспиренона и этинилэстрадиола на представителей вагинальных лактобацилл в имитированных вагинальных условиях сопровождалось наиболее выраженной транскриптомной модуляцией у *L. crispatus* PRL2021. Зарегистрированные изменения включали активацию генов, отвечающих за синтез компонентов клеточной стенки, метаболизм аминокислот и углеводов, стресс-адаптацию, двухкомпонентную регуляцию и биосинтез рибофлавина [37]. Эти результаты согласуются с обзором A. Borrego-Ruiz с соавт., в котором гормональные контрацептивы отнесены к факторам, поддерживающим эубиоз, тогда как психосоциальный стресс, курение и сексуальная активность рассматриваются в качестве факторов, способствующих развитию дисбиоза [26].

Социальные и поведенческие детерминанты освещены в литературе неравномерно. В обзоре M. Dixon с соавт. к факторам, ассоциированным с неблагоприятными профилями вагинального микробиома, отнесены особенности сексуального поведения, гигиенические практики, индивидуальные социальные характеристики и стресс. При этом авторы указывают на недостаточную изученность социально-контекстуальных детерминант и влияния характеристик района проживания [21]. В исследовании D. Vargas-Robles с соавт., включавшем 82 сексуально активных женщины из числа коренного населения (Amerindian) и 29 городских метисок (urban mestizos), степень урбанизации и этническая принадлежность не были сопряжены с выраженными изменениями микробного разнообразия, хотя прослеживалась статистически незначимая тенденция к его росту по мере урбанизации [38].

Метаболические и акушерские состояния также влияют на профиль CST. В работе M.J. Kim с соавт. у женщин с сахарным диабетом 2-го типа отмечено снижение содержания

Lactobacillus spp., повышенное микробное разнообразие и более частое выявление CST IV, для которого характерна низкая представленность лактобацилл и преобладание анаэробных таксонов [34]. У *Candida*-положительных пациенток чаще регистрировался CST III с доминированием *L. iners* и повышенным уровнем общей и L-молочной кислоты. Среди пациенток, получавших ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2), распределение CST отличалось, при этом различия по показателям видовой обогатченности (англ. richness) и разнообразия микробного сообщества (англ. diversity) не достигали статистической значимости [36]. По данным Н. Li с соавт., вагинальный микробиом непосредственно после родов характеризовался снижением доли *Lactobacillus*, повышением альфа-разнообразия и переходом значительной части участниц от профилей с преобладанием лактобацилл до родов к CST IV после родоразрешения [39].

Сведения о ранних жизненных и долговременных факторах остаются ограниченными. В пилотном поперечном исследовании С.А. Stennett с соавт., охватившем 144 взрослые женщины, рождение путем кесарева сечения в общей модели демонстрировало статистически незначимую тенденцию к повышению частоты выявления молекулярно-диагностированного бактериального вагиноза (англ. molecular bacterial vaginosis, Molecular-BV): скорректированное отношение шансов (англ. adjusted odds ratio, aOR) = 1,22; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,45–3,32 [40]. После стратификации по исследовательскому сайту в более крупной подгруппе (n = 88) у женщин, рожденных абдоминальным путем, отмечено приблизительно трехкратное увеличение шансов Molecular-BV (aOR = 3,55; 95 % ДИ = 0,97–13,02; p = 0,06). В меньшей подгруппе (n = 56) подобной связи не обнаружено (aOR = 0,19; 95 % ДИ = 0,02–1,71; p = 0,14)]. Приведенные результаты ограничены малым объемом выборки и несопоставимостью групп, что не позволяет рассматривать способ родоразрешения в качестве доказанного независимого фактора, определяющего CST у взрослых женщин [40].

Связь дисбиоза с бесплодием и неудачами ЭКО / Association between dysbiosis and infertility as well as IVF failure

Дисбиоз женского репродуктивного тракта рассматривается как возможный фактор нарушения имплантации, однако накопленные данные преимущественно носят ассоциативный характер и не позволяют уверенно установить причинно-следственные связи [41–43]. В обзоре С. Nakama с соавт. подчеркивается, что функциональные расстройства женского урогенитального тракта нередко трудно диагностировать и лечить; они склонны к рецидивированию и могут приводить к субфертильности или бесплодию, что подчеркивает клиническую значимость изучения микробных сообществ на всем протяжении женского репродуктивного тракта [23]. В обзоре J.V. Garmendia с соавт. повторные неудачи

имплантации (англ. recurrent implantation failure, RIF) определяются как отсутствие клинической беременности после 3 и более переносов эмбрионов высокого качества, либо после как минимум 2 случаев использования донорских ооцитов, а повторные потери беременности (англ. recurrent pregnancy loss, RPL) как 2 и более последовательные потери беременности до 24 недель гестации [43].

Представленные данные в большей степени отражают связь микробиоты эндометрия и репродуктивного тракта в целом с исходами ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), чем связь исключительно вагинального микробиома с репродуктивными исходами. В исследовании B.N. Vui с соавт., включавшем 141 бесплодную женщину после неудачного первого цикла ЭКО/ИКСИ, *Lactobacillus* была наиболее представленным родом в большинстве образцов эндометрия. У женщин с живорождением в течение 12 месяцев относительная представленность *L. crispatus* была значимо выше ($p = 0,029$). Доля пациенток с относительной представленностью *L. crispatus* $\leq 10\%$ была ниже среди достигших живорождения по сравнению с женщинами без живорождения – 42,1 % против 70,4 % ($p = 0,015$) [41].

В той же работе зарегистрирована статистически значимая связь между низкой представленностью *L. crispatus* и отдельными характеристиками бесплодия. Вместе с тем авторы подчеркивают необходимость проверки выдвинутых гипотез в хорошо спланированных продольных исследованиях достаточной мощности [41]. Женщины с первичным бесплодием характеризовались более высокой относительной представленностью *L. crispatus* ($p = 0,004$), меньшей долей случаев с *L. crispatus* $\leq 10\%$ ($p = 0,009$) и меньшей долей *Gardnerella vaginalis* $> 10\%$ ($p = 0,019$) по сравнению с пациентками со вторичным бесплодием [41]. Эти результаты согласуются с общей тенденцией, в соответствии с которой профили с доминированием *L. crispatus* представляются более благоприятными, тогда как снижение доли *Lactobacillus* и увеличение сообществ, ассоциированных с *Gardnerella*, либо высокоразнообразных сообществ интерпретируются как потенциально неблагоприятные признаки [25, 28, 41].

Иммунологическое измерение дисбиоза приобретает особое значение для понимания механизмов неудач имплантации. В работе S. Blazheva с соавт., охватившей 107 пациенток с RIF и 93 пациентки с RPL, нарушенный состав эндометриальной микробиоты выявлялся у большинства женщин и часто сочетался со значимыми изменениями субпопуляций лимфоцитов, Т-клеток и маточных натуральных киллеров (англ. natural killer cells, NK cells) [42]. Эти сведения согласуются с обзором J.V. Garmendia с соавт., в котором RIF и RPL описываются как состояния, сопровождающиеся иммунологическими нарушениями, включая изменение пула маточных NK-клеток, снижение содержания M2-макрофагов и супрессорных

клеток миелоидного происхождения (англ. myeloid-derived suppressor cells), повышение соотношения Т-хелперов 1-го типа и Т-хелперов 2-го типа (англ. T helper 1 cells / T helper 2 cells, Th1/Th2) и снижение соотношения регуляторных Т-клеток и Т-хелперов 17-го типа (англ. regulatory T cells / T helper 17 cells, Treg/Th17) [43].

Совокупность имеющихся данных демонстрирует, что эффект дисбиоза целесообразно рассматривать не как действие одного универсального маркера, а как совокупность признаков: снижение доли *L. crispatus*, преобладание *L. iners* в нестабильных или неблагоприятных контекстах, увеличение представленности *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и повышение альфа-разнообразия [25, 32, 41]. При этом высокая представленность *L. iners* может регистрироваться и в устойчивых профилях здоровой популяции, вследствие чего интерпретация данного вида как неблагоприятного признака должна учитывать популяционный контекст, динамику CST, сопутствующие таксоны и конкретную клиническую ситуацию [25, 30, 32].

В совокупности приведенные данные поддерживают модель, согласно которой микробиота с преобладанием лактобацилл, в особенности *L. crispatus*, чаще соответствует состоянию эубиоза, тогда как CST III/IV, высокоразнообразные сообщества и профили с присутствием *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* или снижением доли *L. crispatus* чаще сопряжены с дисбиозом, инфекционными процессами и неблагоприятными репродуктивными либо акушерскими исходами [28, 34, 41]. Между тем клиническое применение этих данных требует осторожности, поскольку результаты зависят от метода диагностики, характеристик популяции, наличия или отсутствия беременности, гормонального фона, временной динамики, штаммового уровня бактерий и различий между вагинальной и эндометриальной микробиотой [30, 31, 41].

Безопасность и переносимость пробиотической терапии / Safety and tolerability of probiotic therapy

Безопасность пробиотических вмешательств имеет особое значение для репродуктологии, поскольку такие средства часто назначаются эмпирически пациенткам с бесплодием и нарушениями вагинального или эндометриального микробиома. При этом убедительных оснований для их универсального применения пока недостаточно [44]. В обзоре С. Blancafort и J. Llaser подчеркивается, что изменения вагинального и эндометриального микробиома связаны с более низкими показателями имплантации и менее благоприятными исходами беременности. Вместе с тем сведения о применении пробиотиков как единственного вмешательства у бессимптомных женщин репродуктивного возраста остаются недостаточными для формулировки однозначных клинических рекомендаций [44].

Большинство исследований указывает на хорошую переносимость пробиотиков в гинекологической практике. Однако этот вывод ограничен неоднородностью изучаемых штаммов, доз, путей введения, длительности терапии и характеристик клинических популяций [45–47]. В обзоре L. Fernández с соавт. исследования пробиотиков у беременных и кормящих женщин в целом демонстрировали благоприятный профиль безопасности, хотя возможность нежелательных явлений не исключалась. Поэтому авторы подчеркивают необходимость медицинского мониторинга эффективности и безопасности [45].

Наиболее прямые данные по безопасности получены в фазовом клиническом исследовании B. Gill с соавт., в котором 50 женщин африканского, карибского и черного происхождения (African, Caribbean and Black) в возрасте 18–49 лет получали интравагинальный эстрадиол, вагинальный пробиотик, их комбинацию либо комбинацию эстрадиола с пероральным пробиотиком на протяжении 30 дней [48]. В данном проспективном рандомизированном открытом исследовании фазы 1 были достигнуты показатели включения 80 % и удержания участниц 82 %. Общая приверженность протоколу составила 93 %, приверженность применению RepHresh™ Pro-B™ – 92 %, Estring® – 97 % [44]. Зарегистрировано 88 нежелательных явлений у 29 участниц; большинство из них были легкими (66/88, 75 %) и в основном разрешились к моменту окончания исследования (82/88, 93 %). Серьезных нежелательных явлений не выявлено, а показатели биохимического и клеточного состава крови не претерпели клинически значимых изменений после вмешательства [48].

В исследованиях бактериального вагиноза безопасность пробиотиков также описывается как благоприятная, при этом доказательная база ограничена вариабельностью протоколов и конечных точек [46, 47, 49]. В систематическом обзоре U. Udjianto с соавт., включившем 16 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в 2014–2024 гг., побочные эффекты пробиотиков охарактеризованы как легкие и самокупирующиеся. В этом же обзоре *Lactobacillus rhamnosus* в количестве 10×10^9 КОЕ/сут в течение 10 дней указан как наиболее эффективный штамм и режим для улучшения индекса Nugent, вагинального pH, состава микробиоты и снижения частоты рецидивов бактериального вагиноза. При этом авторы подчеркивают отсутствие консенсуса по оптимальным видам, штаммам и дозам, ограниченность долгосрочных данных безопасности, малые размеры выборок и гетерогенность исходов [47].

Результаты исследования V. Vivekanandan с соавт. показывают, что применение вагинального многокомпонентного суппозитория VagiBIOM, содержащего лактобациллы, у 66 женщин в пери- и пременопаузе с симптомами бактериального вагиноза после 4 недель вмешательства сопровождалось снижением вагинального pH, выраженности зуда по

визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и общего индекса Nugent, а также улучшением индекса вагинального здоровья (англ. vaginal health index, VHI) спустя 28 дней ($p < 0,001$) [49]. Вместе с тем указанный фрагмент характеризует преимущественно клиническую и микробиомную эффективность, а не детализированные показатели безопасности, что ограничивает его вклад в оценку переносимости [49].

В отношении вульвовагинального кандидоза (ВВК) К. Akinosoglou с соавт. обобщили данные 25 клинических исследований и 7 систематических обзоров. Авторы отметили, что сведения о безопасности и переносимости пробиотиков последовательно воспроизводились в проанализированных работах, что позволяет рассматривать их как вмешательство низкого риска. Вместе с тем результаты по эффективности оказались положительными, но неоднородными; флуконазол сохранял более высокую эффективность при лечении ВВК, а его комбинация с пробиотиками могла способствовать снижению частоты рецидивов и ослаблению симптоматики [46]. Это обстоятельство подчеркивает, что хорошая переносимость не эквивалентна доказанной самостоятельной эффективности и не отменяет необходимости разграничивать клинические сценарии: острое лечение, адъювантную терапию и профилактику рецидивов [46].

В контексте вспомогательных репродуктивных технологий данные по безопасности пробиотиков представлены менее полно, чем данные по клиническим исходам, что требует особенно осторожной оценки риска [50–52]. В систематическом обзоре А. Maleki-Hajiağa с соавт., включившем 6 проспективных интервенционных исследований с участием 850 женщин, вагинальные пробиотики, назначенные перед переносом эмбриона, не обеспечили статистически значимого повышения частоты клинической беременности: 157/419 (37,47 %) в сравнении с 136/431 (31,55 %), относительный риск (англ. relative risk, RR) составил 1,19 ($p = 0,07$). Не выявлено также значимых различий по частоте биохимической беременности ($RR = 1,04$; $p = 0,74$), продолжающейся беременности ($RR = 1,09$; $p = 0,53$) и риску выкидыша ($RR = 0,67$; $p = 0,12$) [50].

В то же время исследование I. Thanaboonyawat с соавт. свидетельствует о том, что интравагинальное введение лактобацилл перед переносом эмбриона в криоцикле способно влиять на отдельные конечные точки, не улучшая при этом всех исходов ВРТ. В данном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 340 бесплодных женщин частота биохимической и клинической беременности оказалась сопоставимой между группами: 39,9 % и 34,2 % в группе вмешательства против 41,8 % и 31,7 % в контрольной группе. При этом частота выкидыша была ниже в группе, получавшей лактобациллы: 9,5 % против 19,1 % соответственно (отношение шансов (англ. odds ratio, OR) = 0,44; 95 % ДИ = 0,23–0,86; $p = 0,02$). В подгруппе переноса бластоцисты частота живорождения была выше в

группе вмешательства: 35,71 % против 22,22 % соответственно (OR = 1,90; 95 % ДИ = 1,05–3,59; $p = 0,03$) [52]. Эти данные указывают на возможную пользу в отдельных подгруппах, при этом не позволяют рассматривать пробиотики в качестве стандартной терапии для всех пациенток перед переносом эмбриона [53, 54].

Исследования, специально спланированные для пациенток с репродуктивными нарушениями, подчеркивают необходимость дальнейшей проверки безопасности и эффективности в целевых популяциях. В протоколе Н. Chen с соавт. описано многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование трансвагинального введения лактобацилл у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) перед ЭКО с переносом криоэмбриона (англ. *in vitro fertilization with frozen embryo transfer, IVF-FET*). Планируется включение 300 участниц и оценка клинической беременности, имплантации и живорождения в качестве первичных исходов. Поскольку публикация представляет собой протокол исследования, завершенные данные о безопасности или переносимости в ней не приводятся; между тем документ демонстрирует востребованность крупных проспективных исследований с клинически значимыми конечными точками и микробиомной оценкой до и после вмешательства [55].

Пробиотики могут рассматриваться как потенциально более безопасная альтернатива или дополнение к антибактериальным подходам, между тем такая позиция требует строгой проверки. В обзоре N.M. Hashem и A. Gonzalez-Bulnes подчеркивается, что антибиотики эффективны в контроле заболеваний репродуктивного тракта, но способны негативно влиять на фертильность и способствовать развитию антибиотикорезистентности, вследствие чего пробиотики изучаются как возможная стратегия поддержания эубиоза. Одновременно авторы указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов воздействия пробиотиков на репродуктивные процессы, их безопасности в чувствительные репродуктивные периоды, включая беременность, а также регуляторных требований к подобным биологическим вмешательствам [53].

Механистические и доклинические данные подтверждают потенциальную безопасность отдельных штаммов, при этом не заменяют клинических исследований у пациенток репродуктивного профиля [54, 55]. В работе Е. Chenoll с соавт. *Lactobacillus rhamnosus*, штамм BPL005, снижал pH, продуцировал органические кислоты, уменьшал уровни *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*) *acnes* и *Streptococcus agalactiae* в модели эндометриальной колонизации *in vitro*, а оценка безопасности не выявила признаков цитотоксичности, вагинального раздражения или потенциала аллергического контактного дерматита в тесте локальных лимфатических узлов (англ. *local lymph node assay, LLNA*) [54]. Тест локальных лимфатических узлов представляет собой экспериментальный метод оценки

сенсibilизирующего потенциала вещества, используемый для выявления риска развития аллергического контактного дерматита. В обзоре С. Ünlü и G. Donders комбинация жизнеспособного *Lactobacillus acidophilus*, пробиотический штамм KS400 *L. acidophilus*, применяемого для восстановления лактобациллярной микрофлоры влагалища, и низкой дозы эстриола (0,03 мг Е3) была оценена в 16 клинических исследованиях. В этих работах сообщалось об улучшении состояния вагинального эпителия и восстановлении лактобациллярной микрофлоры при благоприятном профиле безопасности, включая применение во время беременности [55].

В целом, пробиотическая терапия в репродуктологии представляется хорошо переносимой, при этом ее безопасность не может быть автоматически экстраполирована на все штаммы, дозы, лекарственные формы, пути введения и клинические состояния [45, 47, 56]. В обзоре А. López-Moreno и М. Aguilera отмечено, что значительная часть исследований была исключена из анализа вследствие отсутствия сведений о конкретных штаммах, дозах, влиянии на аутохтонную микробиоту, гормональных показателях или параметрах эндокринной регуляции. Кроме того, во многих включенных работах отсутствовал протоколизованный режим введения [56]. Поэтому наиболее обоснованным представляется не рутинное назначение пробиотиков, а персонализированный выбор препарата с учетом диагноза, микробиомного профиля, репродуктивного окна, штамма, дозы, длительности терапии и мониторируемых клинических конечных точек [47, 56].

Совокупность доступных данных свидетельствует о низкой частоте серьезных нежелательных явлений и удовлетворительной переносимости пробиотиков, особенно в исследованиях бактериального вагиноза, ВВК и фазовом исследовании вагинального здоровья [46–48]. Вместе с тем доказательная база для рутинного применения пробиотиков в репродуктологии остается ограниченной. Исследования в области ВРТ демонстрируют неоднозначные эффекты в отношении клинической беременности, имплантации, живорождения и выкидыша, тогда как долгосрочная безопасность, оптимальные штаммы, дозы и схемы требуют дальнейшего изучения в крупных, стандартизированных и клинически ориентированных исследованиях [44, 50, 52].

Перспективы и ограничения / Perspectives and limitations

Дальнейшее развитие исследований вагинального и эндометриального микробиома в репродуктологии должно быть ориентировано на переход от описания ассоциаций к стандартизированной диагностике, функциональной интерпретации и проверке клинически значимых вмешательств в проспективных исследованиях [57–59]. В обзоре В. Doroftei с соавт. по результатам поиска в базах PubMed, ISI Web of Knowledge, Scopus и ScienceDirect за 2010–2023 гг. было найдено 804 записи, при этом лишь 2,73 % рукописей признаны

удовлетворяющими критериям включения после двух этапов оценки. Этот факт подчеркивает ограниченность пригодной доказательной базы при значительном объеме публикаций по заявленной теме [57].

Перспективы клинического применения микробиомного профилирования связаны не только с влагалищем, но и с цервико-эндометриальным континуумом. При этом происхождение эндометриальной микробиоты остается нерешенным вопросом. Сходство части таксонов в парных вагинальных и эндометриальных образцах и анатомическая непрерывность репродуктивного тракта поддерживают гипотезу восходящей миграции через цервикальный канал. Однако эндометриальные сообщества характеризуются низкой биомассой, более высоким разнообразием и неполным совпадением с вагинальными профилями, что не позволяет рассматривать эндометрий как простое отражение влагалищной ниши [19, 57–60]. Интерпретацию дополнительно осложняют вероятность контаминации при трансцервикальном заборе, различия между биопсией эндометрия и эндометриальной жидкостью, а также влияние выбранного участка гена 16S рРНК [17, 59]. Поэтому пока не доказано, что коррекция вагинального микробиома неизбежно приводит к нормализации эндометриального профиля. Для проверки этой гипотезы необходимы продольные исследования с одновременным забором образцов из нескольких отделов репродуктивного тракта, количественной оценкой бактериальной нагрузки и строгими отрицательными контролями.

Одним из центральных нерешенных вопросов остается стандартизация диагностики. Различные методы оценки микробиоты обеспечивают неодинаковую глубину информации и могут приводить к различной классификации одного и того же образца. Индекс Nugent отражает соотношение морфотипов, культуральные методы и MALDI-TOF ограничены жизнеспособными культивируемыми микроорганизмами, а результаты 16S-секвенирования зависят от праймеров, гипервариабельного участка, глубины секвенирования и биоинформатической обработки. В парных вагинальных и эндометриальных образцах показано, что выбор участков V1–V2 или V2–V3 способен изменять выявление отдельных таксонов и классификацию дисбиоза [59]. Для низкобиомассных эндометриальных образцов особое значение имеют количественная оценка бактериальной нагрузки, контроль контаминации и описание всех этапов преаналитической подготовки [17, 58, 59]. До настоящего времени не сформирована единая клинически валидированная платформа, позволяющая сопоставлять результаты разных лабораторий и использовать их для принятия решений в программах ЭКО.

Существенным ограничением реальной клинической практики выступает несоответствие коммерческих продуктов специфике вагинального микробиома. В

исследовании A.-U. Hapfel с соавт. в розничных точках двух городов Южной Африки были выявлены 104 уникальных пробиотических продукта, при этом лишь 4 из них имели прямое предназначение для поддержания вагинального здоровья. Продукты, ориентированные на вагинальное здоровье, содержали преимущественно распространенные желудочно-кишечные пробиотические виды, тогда как *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* описаны авторами как наиболее типичные комменсалы нижнего отдела женского репродуктивного тракта [61]. Эти результаты согласуются с выводами M.E.F. Nader-Macías с соавт. [62] и V.D. Valeriano с соавт. [63], согласно которым разработка пробиотиков для женского урогенитального тракта требует отбора штаммов по специфическим характеристикам, проведения клинических испытаний, использования фенотипических и генотипических критериев, а также учета регуляторных требований к живым биотерапевтическим препаратам.

Перспективным направлением выступает переход от таксономического описания к мультиомиксному и функциональному анализу. Микробиомные сигнатуры способны отражать не только состав сообщества, но и иммунные, метаболические и эпигенетические механизмы, влияющие на рецептивность эндометрия и имплантацию [58, 60, 64]. В обзоре G. Stoyancheva с соавт. метод полногеномной метагеномики, или shotgun-метагеномики (англ. shotgun metagenomics), описан как подход, позволяющий выявлять видовое и штаммовое разнообразие микробного сообщества, недоступное для ампликонных методов анализа. Эндометриальная дисбиотическая сигнатура, характеризующаяся повышенным разнообразием и обогащением *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* и *Streptococcus*, связывается с хроническим эндометритом, имплантационной недостаточностью и неблагоприятными исходами ЭКО [58]. В работе L.-P. Shen с соавт., включавшей 77 беременных (23 в группе преждевременных родов и 54 в группе доношенных родов), продемонстрированы взаимосвязи между вагинальными микроорганизмами, метаболитами и воспалительными маркерами, в том числе различия по индексу системного иммунного воспаления, отражающего соотношение тромбоцитарного, нейтрофильного и лимфоцитарного компонентов системного воспалительного ответа (англ. systemic immune-inflammation index, SII): 689 против 1061 ($p < 0,001$), индексу Шеннона: 3,56 против 2,65 и доле *Firmicutes*: 54,96 % против 76,73 % [64].

Пробиотические и живые биотерапевтические подходы сохраняют перспективность, но при этом остаются недостаточно стандартизированными по штаммам, дозам, путям введения и срокам применения [60, 65, 66]. В обзоре A. López-Moreno и M. Aguilera отмечено, что вагинальные дозы пробиотиков в отобранных исследованиях варьировали от $\geq 10^7$ КОЕ/сут до $2,5 \times 10^{10}$ КОЕ/сут, а длительность терапии была крайне неоднородной [66]. Большинство работ касались бактериального вагиноза, меньшее число – ВБК и подготовки к ЭКО; при этом достигалась умеренная модуляция вагинальной микробиоты, проявлявшаяся снижением

относительной представленности аномальной микробиоты и увеличением доли *Lactobacillus* spp. [66].

Наиболее перспективными представляются персонализированные вмешательства, между тем их эффективность требует проверки в более крупных контролируемых исследованиях с репродуктивными конечными точками [60, 67, 68]. В исследовании G. Cocomazzi с соавт. у 32 женщин с предшествовавшими неудачными циклами ЭКО пероральное применение консорциума вагинально-специфичных лактобацилл и пребиотиков сопровождалось снижением видового разнообразия и усилением доминирования *Lactobacillus* ($p = 0,015$) и *Bifidobacterium* ($p = 0,000$), а также уменьшением представленности *Atopobium* ($p = 0,003$), *Gardnerella* ($p = 0,022$) и *Prevotella* ($p = 0,000$) [67]. Вместе с тем в рандомизированном исследовании M. Schenk с соавт., включавшем 80 пациенток с первичным или вторичным бесплодием, пероральная пробиотическая супплементация не изменяла альфа-разнообразие влагалищной микробиоты, хотя ограничивала рост *Ureaplasma parvum* по сравнению с контролем ($p = 0,021$) [68].

Исследования продуктов, содержащих молочную кислоту, показывают, что модуляция вагинального pH и клинических показателей не всегда сопровождается выраженным изменением микробиомной структуры [69, 70]. В систематическом обзоре E.L. Plummer с соавт. было найдено 1883 статьи и оценено 57 полнотекстовых публикаций; 7 различных продуктов с молочной кислотой различались по вспомогательным веществам, концентрации молочной кислоты и pH [69]. В одном исследовании продемонстрирована эквивалентность молочной кислоты и метронидазола, в двух работах – значимо меньшая эффективность молочной кислоты по сравнению с метронидазолом, при этом продукты с молочной кислотой не оказывали значимого влияния на состав вагинальной микробиоты [69]. В работе A.B. Campaner с соавт. у 55 бессимптомных менструирующих женщин гель с молочной кислотой снижал вагинальный pH ($p = 0,0057$) и индекс Nugent ($p = 0,0047$), при этом не приводил к статистически значимому изменению микробного разнообразия или CST-состава ($p = 0,12$) [70].

Оптимальные сроки назначения пробиотиков в программах ЭКО остаются неопределенными. Доступные данные отражают изучение как предварительной подготовки перед ЭКО/ВРТ, так и более широких подходов к коррекции дисбиоза, между тем не формируют единого протокола [66–68]. В обзоре A. López-Moreno и M. Aguilera отмечается, что пероральный и вагинальный пути введения продолжают обсуждаться в связи с различными клиническими целями, причем пероральный путь применяется и изучается чаще, несмотря на необходимость достижения эффекта в целевом участке колонизации [66]. В исследовании G. Cocomazzi с соавт. пробиотическая модуляция проводилась у женщин с

предшествовавшими неудачными циклами ЭКО перед последующей программой ВРТ [67], тогда как в работе М. Schenk с соавт. вагинальные образцы получали на 20-й день менструального цикла и повторно через 4 недели, также на 20-й день следующего цикла [68].

Перспективные штаммы и схемы назначения должны оцениваться не только по способности усиливать доминирование лактобацилл, но и по функциональным эффектам, взаимодействию с иммунной системой, устойчивости сообщества и влиянию на клинические исходы [60, 61, 65]. В обзоре А. Borrego-Ruiz с соавт. живые биотерапевтические препараты описаны как перспективный инструмент восстановления микробного баланса при дисбиозе, при этом авторы подчеркивают необходимость проведения строгих клинических исследований, поиска новых биомаркеров и разработки персонализированных диагностических и лечебных стратегий [65]. В обзоре J. Dillen с соавт. к будущим вмешательствам на основе микробиома (англ. microbiome-based interventions) отнесены определенные пробиотические штаммы, инженерные микробные консорциумы и перенос вагинальной микробиоты; при этом эффективность существующих подходов ограничена неполнотой понимания взаимодействий между организмом хозяина и микробиомом, а также между самими микроорганизмами [63].

Нерешенным остается вопрос о причинности. Основной массив данных формирует корреляционную основу, связывающую структуру микробного сообщества с воспалением, инфекциями и репродуктивными осложнениями, но не доказывает, что изменение микробиома само по себе обеспечивает улучшение имплантации или повышение частоты живорождения [58, 61, 63]. В обзоре J. Dillen с соавт. указано, что наблюдательные исследования предоставляют экологические сведения о составе и динамике вагинального микробиома, его связи с инфекциями, воспалением и репродуктивными осложнениями, при этом формируют преимущественно корреляционную модель «структура сообщества – здоровье/болезнь» [63]. В обзоре G. Stoyancheva с соавт. подчеркивается, что будущие исследования должны интегрировать мультиомиксные и функциональные анализы для установления причинных связей и последующего переноса полученных результатов в клиническую практику [61].

Отдельным перспективным направлением является сопоставление вагинальной и эндометриальной микробиоты с другими микробными нишами, включая кишечник, а также с виромом и микобиомом [57]. Однако данные о межнишевых взаимодействиях пока ограничены. В небольшом исследовании женщин с повторными неудачами имплантации и необъяснимым бесплодием различия кишечной микробиоты не сопровождалась однонаправленными изменениями вагинального профиля; авторы отметили слабое влияние кишечного сообщества на вагинальную микробиоту и необходимость исследований большей

мощности [71]. Поэтому ось «кишечник – репродуктивная система» следует рассматривать как исследовательскую гипотезу, а не как основание для назначения микробиом-ориентированных вмешательств в программах ВРТ.

С практической точки зрения будущие исследования должны быть ориентированы на конкретные клинические подгруппы, включая пациенток с RIF, СПКЯ, эндометриальным дисбиозом, хроническим эндометритом или RPL. Из имеющихся данных не следует универсальная стратегия коррекции микробиома для всех пациенток программ ВРТ [57, 61, 72]. В обзоре W. Wang с соавт. указано, что отсутствие единого метода оценки эндометриального микробиома и оптимального протокола лечения привычного спонтанного аборта (англ. recurrent spontaneous abortion) сохраняет неопределенность, а комбинация антибиотиков с пробиотиками или пребиотиками рассматривается лишь как возможная профилактическая мера [72]. В обзоре F.A. Norfuad с соавт. подчеркивается, что объем сведений о пробиотиках при доброкачественных гинекологических нарушениях, включая вагинальные инфекции, СПКЯ и эндометриоз, остается недостаточным, и для уточнения их пользы необходимы будущие клинические интервенционные исследования [73].

Исходя из вышеописанного, к основным нерешенным вопросам относятся: стандартизация забора образцов, экстракции ДНК и биоинформатических алгоритмов, разграничение абсолютной бактериальной нагрузки и относительной представленности таксонов, контроль контаминации в образцах с низкой биомассой, выбор пути введения, дозы, длительности и временного окна применения пробиотиков, а также доказательство влияния вмешательства на клинически значимые исходы ВРТ, а не только на pH, индекс Nugent или относительное увеличение доли *Lactobacillus spp.* [57, 58, 66]. Наиболее обоснованный дизайн будущих исследований должен предусматривать рандомизированные контролируемые протоколы, стратификацию по исходному CST, наличию дисбиоза и репродуктивному диагнозу, продольный забор образцов до и после вмешательства, мультимиксную и функциональную оценку, а также конечные точки, включающие имплантацию, клиническую беременность, потерю беременности и живорождение [57, 61, 67].

Заключение / Conclusion

Современные данные позволяют рассматривать микробиом женского репродуктивного тракта как фактор, связанный с фертильностью, рецептивностью эндометрия и исходами программ ЭКО/ВРТ. Наиболее благоприятные репродуктивные исходы чаще ассоциируются с микробными профилями, в которых преобладают *Lactobacillus spp.*, особенно *L. crispatus*. Напротив, дисбиоз, высокая микробная вариабельность, снижение доли лактобацилл и увеличение представленности *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и других условно-патогенных таксонов рассматриваются как потенциально неблагоприятные признаки. Вместе

с тем совокупность имеющихся данных не позволяет трактовать микробиомные изменения как универсальную причину нарушений имплантации или неудач ВРТ. Существенное значение имеют метод диагностики, состояние эндометрия, видовой и штаммовый состав микробиоты, а также сопутствующие иммунологические нарушения. Пробиотические и синбиотические средства представляют перспективное направление микробиом-ориентированной коррекции, однако их эффективность и безопасность зависят от штамма, дозы, пути введения и времени применения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию микробиомной диагностики и проведение контролируемых исследований с оценкой клинически значимых репродуктивных исходов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.05.2026. В доработанном виде: 06.07.2026. Принята к печати: 10.07.2026. Опубликована онлайн: 15.07.2026.	Received: 15.05.2026. Revision received: 06.07.2026. Accepted: 10.07.2026. Published online: 15.07.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Xiao L., Zuo Z., Zhao F. Microbiome in female reproductive health: implications for fertility and assisted reproductive technologies. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2024;22(1):qzad005. <https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzad005>.
2. Liu X., Tang W., Li C. et al. Vaginal microbiota in assisted reproduction: determinants, dynamics, and impact on clinical outcomes. *Front Microbiol*. 2026;17:1770446. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1770446>.

3. Gullo G., Satullo M., Billone V. et al. The role of the genital tract microbiome in human fertility: a literature review. *J Clin Med.* 2025;14(9):2923. <https://doi.org/10.3390/jcm14092923>.
4. Balla B., Illés A., Tobiás B. et al. The role of the vaginal and endometrial microbiomes in infertility and their impact on pregnancy outcomes in light of recent literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13227. <https://doi.org/10.3390/ijms252313227>.
5. Gao X., Louwers Y.V., Laven J.S.E., Schoenmakers S. Clinical relevance of vaginal and endometrial microbiome investigation in women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):622. <https://doi.org/10.3390/ijms25010622>.
6. Souza S.V., Monteiro P.B., Moura G.A. et al. Vaginal microbioma and the presence of *Lactobacillus* spp. as interferences in female fertility: a review system. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(3):496–506. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230006>.
7. Samama M., Ueno J., Carvalho de Arruda Veiga E. et al. Vaginal microbiome and its relationship with assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Life.* 2025;15(9):1382. <https://doi.org/10.3390/life15091382>.
8. Skafte-Holm A., Humaidan P., Bernabeu A. et al. The association between vaginal dysbiosis and reproductive outcomes in sub-fertile women undergoing IVF-treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *Pathogens.* 2021;10(3):295. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030295>.
9. Haahr T., Humaidan P., Elbaek H.O. et al. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1809–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy744>.
10. Miyagi M., Mekaru K., Tanaka S.E. et al. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(2):267–81. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220040>.
11. Chen X., Chen F., Wu S. et al. Vaginal microbiota alterations under supraphysiological estradiol state during in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) and the association with reproductive outcomes. *BMC Microbiol.* 2025;25(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04242-7>.
12. Zhao H., Wang C., Narsing Rao M.P. et al. Effects of vaginal microbiota on in vitro fertilization outcomes in women with different infertility causes. *Microbiol Spectr.* 2025;13(3):e01255–24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01255-24>.

13. Koort K., Sõsa K., Türk S. et al. Lactobacillus crispatus-dominated vaginal microbiome and Acinetobacter-dominated seminal microbiome support beneficial ART outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(7):921–34. <https://doi.org/10.1111/aogs.14598>.
14. Günther V., Allahqoli L., Watrowski R. et al. Vaginal microbiome in reproductive medicine. *Diagnostics.* 2022;12(8):1948. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081948>.
15. Hiratsuka D., Matsuo M., Hirota Y. The reproductive tract microbiome and female fertility: dysbiosis, disease links, and emerging therapeutic strategies. *Fertil Steril.* 2026;125(4):574–82. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2026.01.010>.
16. Jafari S., Jabarpour M., Aleyasin A. et al. Randomized clinical trial: the impact of vaginal synbiotic supplementation on the assisted reproductive technology (ART) outcomes and Lactobacillus status of genital tract in infertile women prior to frozen embryo transfer. *Middle East Fertil Soc J.* 2026;31(1):35. <https://doi.org/10.1186/s43043-026-00306-4>.
17. Reschini M., Benaglia L., Ceriotti F. et al. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep.* 2022;12(1):8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>.
18. Fasoulakis Z., Papageorgiou D., Papanikolaou A. et al. Impact of the female genital microbiota on outcomes of assisted reproductive techniques. *Biomedicines.* 2025;13(6):1332. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061332>.
19. Dash S., Zhao D., Schuppe-Koistinen I., Du J. Female reproductive microbiome in fertility care. *Fertil Steril.* 2026;125(4):558–73. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2026.02.015>.
20. Da Silva A.S., Anwar S., Park S. et al. The untapped potential of vaginal microbiome diagnostics for improving women's health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1595182. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1595182>.
21. Dixon M., Dunlop A.L., Corwin E.J., Kramer M.R. Joint effects of individual socioeconomic status and residential neighborhood context on vaginal microbiome composition. *Front Public Health.* 2023;11:1029741. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1029741>.
22. Young R.B., Correia G.D., MacIntyre D.A. Host, microbial and environmental drivers of vaginal microbiota composition. *Fertil Steril.* 2026;125(4):548–57. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2026.01.020>.
23. Nakama C., Thompson B., Szybala C. et al. The continuum of microbial ecosystems along the female reproductive tract: implications for health and fertility. *Pathogens.* 2022;11(11):1244. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111244>.
24. De Seta F., Campisciano G., Zanolta N. et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol.* 2019;10:2451. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451>.

25. Zheng N., Guo R., Wang J. et al. Contribution of *Lactobacillus iners* to vaginal health and diseases: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:792787. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.792787>.
26. Borrego-Ruiz A., Borrego J.J. Determinants of vaginal microbiome stability and homeostasis. *Biocell.* 2025;49(8):1311–38. <https://doi.org/10.32604/biocell.2025.066108>.
27. Albert A.Y.K., Chaban B., Wagner E.C. et al. A study of the vaginal microbiome in healthy Canadian women utilizing cpn 60-based molecular profiling reveals distinct *Gardnerella* subgroup community state types. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135620>.
28. Dong W., Wang S., Wang X. et al. Characteristics of vaginal microbiota of women of reproductive age with infections. *Microorganisms.* 2024;12(5):1030. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12051030>.
29. Lee S., Oh K.Y., Hong H. et al. Community state types of vaginal microbiota and four types of abnormal vaginal microbiota in pregnant Korean women. *Front Public Health.* 2020;8:507024. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.507024>.
30. Vinerbi E., Chillotti F., Maschio A. et al. *Lactobacillus iners* dominates the vaginal microbiota of healthy Italian women of reproductive age. *mSystems.* 2025;10:e00983–25. <https://doi.org/10.1128/msystems.00983-25>.
31. Nori S.R.C., Walsh C.J., McAuliffe F.M. et al. Strain-level variation among vaginal *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* as identified by comparative metagenomics. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00682-1>.
32. Hugerth L.W., Krog M.C., Vomstein K. et al. Defining vaginal community dynamics: daily microbiome transitions, the role of menstruation, bacteriophages, and bacterial genes. *Microbiome.* 2024;12(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01870-5>.
33. Maidment T.I., Pelzer E.S., Borg D.J. et al. Group B *Streptococcus* vaginal colonisation throughout pregnancy is associated with decreased *Lactobacillus crispatus* and increased *Lactobacillus iners* abundance in the vaginal microbial community. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1435745. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1435745>.
34. Jiang X., Bao Y., Li X. et al. Characteristics of the vaginal microbiota associated with recurrent spontaneous preterm birth: a prospective cohort study. *J Transl Med.* 2025;23(1):541. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06460-z>.
35. Argentini C., Fontana F., Alessandri G. et al. Evaluation of modulatory activities of *Lactobacillus crispatus* strains in the context of the vaginal microbiota. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e02733-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02733-21>.

36. Kim M.J., Yoo J., Yoo S. et al. The clinically significant changes in the composition and functional diversity of the vaginal microbiome in women with type 2 diabetes mellitus. *Microorganisms*. 2025;13(6):1426. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13061426>.
37. Muscò A., Tarracchini C., Rizzo S.M. et al. Exploring the molecular crosstalk between the sex steroids drospirenone and ethinylestradiol with vaginal lactobacilli. *Front Microbiol*. 2026;17:1725887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1725887>.
38. Vargas-Robles D., Morales N., Rodríguez I. et al. Changes in the vaginal microbiota across a gradient of urbanization. *Sci Rep*. 2020;10(1):12487. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69111-x>.
39. Li H., Jiang J., Nie C. et al. Community structure and ecological network's changes of vaginal microbiome in women right after delivery. *Front Pediatr*. 2022;10:750860. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.750860>.
40. Stennett C.A., Dyer T.V., He X. et al. A cross-sectional pilot study of birth mode and vaginal microbiota in reproductive-age women. *PLoS One*. 2020;15(4):e0228574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228574>.
41. Bui B.N., van Hoogenhuijze N., Viveen M. et al. The endometrial microbiota of women with or without a live birth within 12 months after a first failed IVF/ICSI cycle. *Sci Rep*. 2023;13(1):3444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30591-2>.
42. Blazheva S., Pachkova S., Bodurska T. et al. Unlocking the uterine code: microbiota, immune cells, and therapy for recurrent reproductive failure. *Microorganisms*. 2024;12(3):547. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030547>.
43. Garmendia J.V., De Sanctis C.V., Hajdúch M., De Sanctis J.B. Exploring the immunological aspects and treatments of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms26031295>.
44. Blancafort C., Llácer J. Can probiotics enhance fertility outcome? Capacity of probiotics as a single intervention to improve the feminine genital tract microbiota in non-symptomatic reproductive-aged women. *Front Endocrinol*. 2023;13:1081830. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1081830>.
45. Fernández L., Orgaz B., Rodríguez J.M. The safety of probiotics intended for use in pregnant and lactating women: from a desirable to a required task. *Foods*. 2024;13(24):4024. <https://doi.org/10.3390/foods13244024>.
46. Akinosoglou K., Schinas G., Polyzou E. et al. Probiotics in the management of vulvovaginal candidosis. *J Clin Med*. 2024;13(17):5163. <https://doi.org/10.3390/jcm13175163>.

47. Udjiyanto U., Sirat N.A., Rahardjo B., Zuhriyah L. Effective probiotic regimens for bacterial vaginosis treatment and recurrence prevention: a systematic review. *Narra J.* 2025;5(1):e1671. <https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.1671>.
48. Gill B., Wessels J.M., Hayes C.L. et al. Feasibility, safety and tolerability of estrogen and/or probiotics for improving vaginal health in Canadian African, Caribbean, and Black women: a pilot phase 1 clinical trial. *PLoS One.* 2025;20(1):e0315576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315576>.
49. Vivekanandan V., Khan Z.H., Venugopal G. et al. VagiBIOM Lactobacillus suppository improves vaginal health index in perimenopausal women with bacterial vaginosis: a randomized control trial. *Sci Rep.* 2024;14(1):3317. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53770-1>.
50. Maleki-Hajiagha A., Karimi R., Abbasi S. et al. Vaginal probiotics as therapeutic adjuncts for improving embryo transfer success rates: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07338-0>.
51. Chen H., Tu Y., Zhang C. et al. Effect of transvaginal Lactobacillus supplementation on reversing lower genital tract dysbiosis and improving perinatal outcomes in PCOS patients after IVF-FET: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):821. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07825-9>.
52. Thanaboonyawat I., Pothisan S., Petyim S. et al. Pregnancy outcomes after vaginal probiotic supplementation before frozen embryo transfer: a randomized controlled study. *Sci Rep.* 2023;13(1):11892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39078-6>.
53. Hashem N.M., Gonzalez-Bulnes A. The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function. *Nutrients.* 2022;14(4):902. <https://doi.org/10.3390/nu14040902>.
54. Chenoll E., Moreno I., Sánchez M. et al. Selection of new probiotics for endometrial health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00114>.
55. Ünlü C., Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011;12(4):239–46. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2011.57>.
56. López-Moreno A., Aguilera M. Probiotics dietary supplementation for modulating endocrine and fertility microbiota dysbiosis. *Nutrients.* 2020;12(3):757. <https://doi.org/10.3390/nu12030757>.
57. Doroftei B., Ilie O.-D., Armeanu T. et al. A narrative review discussing the obstetric repercussions due to alterations of personalized bacterial sites developed within the vagina,

- cervix, and endometrium. *J Clin Med.* 2023;12(15):5069. <https://doi.org/10.3390/jcm12155069>.
58. Stoyancheva G., Mihaylova N., Gerginova M., Krumova E. Endometrial microbiome and reproductive receptivity: diverse perspectives. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10796. <https://doi.org/10.3390/ijms262110796>.
59. Polifke A., von Schwedler A., Gulba R. et al. Differential characteristics of vaginal versus endometrial microbiota in IVF patients. *Sci Rep.* 2024;14(1):30508. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82466-9>.
60. Dillen J., Dricot C.E., Croatti V., Lebeer S. The female urogenital microbiome: ecological insights, therapeutic strategies, and molecular mechanisms. *Cell Host Microbe.* 2026;34(4):567–87. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2026.03.015>.
61. Happel A.-U., Jaumdally S.Z., Pidwell T. et al. Probiotics for vaginal health in South Africa: what is on retailers' shelves? *BMC Womens Health.* 2017;17(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0362-6>.
62. Nader-Macías M.E.F., De Gregorio P.R., Silva J.A. Probiotic lactobacilli in formulas and hygiene products for the health of the urogenital tract. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(5):e00787. <https://doi.org/10.1002/prp2.787>.
63. Valeriano V.D., Lahtinen E., Hwang I.-C. et al. Vaginal dysbiosis and the potential of vaginal microbiome-directed therapeutics. *Front Microbiomes.* 2024;3:1363089. <https://doi.org/10.3389/frmbi.2024.1363089>.
64. Shen L.-P., Cai B.-J., Guan J.-X. et al. Comprehensive analysis of vaginal microbiota, metabolites, and inflammatory factors in preterm and term pregnancies. *Front Microbiol.* 2025;16:1689494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1689494>.
65. Borrego-Ruiz A., Borrego J.J. Microbial pathogens linked to vaginal microbiome dysbiosis and therapeutic tools for their treatment. *Acta Microbiol Hell.* 2025;70(2):19. <https://doi.org/10.3390/amh70020019>.
66. López-Moreno A., Aguilera M. Probiotics dietary supplementation for modulating endocrine and fertility microbiota dysbiosis. *Nutrients.* 2020;12(3):757. <https://doi.org/10.3390/nu12030757>.
67. Cocomazzi G., Contu V., De Stefani S. et al. Refining unfavorable vaginal microbial community in infertile women subjected to precision probiotic intervention: an exploratory single-arm, prospective, open-label, interventional study. *Microorganisms.* 2025;13(3):547. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030547>.

68. Schenk M., Grumet L., Sternat J. et al. Effect of probiotics on vaginal *Ureaplasma parvum* in women suffering from unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):503–14. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.06.004>.
69. Plummer E.L., Bradshaw C.S., Doyle M. et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246953>.
70. Campaner A.B., Rosário Sica A.C.A., d'Avila Curi F.S. et al. In vivo assessment of the effect of gel containing lactic acid and glycogen on vaginal microbiota and pH of asymptomatic women of reproductive age. *PLoS One*. 2025;20(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321737>.
71. Chanalía V., Singh G., Khushbu J.S., Dhingra A.K. Therapeutic potential of gut microbiome interventions in reproductive disorders. *APTI Women's Forum Newsletter*. 2025;4(3):69–76. Available at: <https://aptiwn.com/images/pdf/val4-issue3-title11.pdf>.
72. Wang W., Feng D., Ling B. Endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. *Biol Futur*. 2022;73(3):291–300. <https://doi.org/10.1007/s42977-022-00134-3>.
73. Norfuad F.A., Mokhtar M.H., Nur Azurah A.G. Beneficial effects of probiotics on benign gynaecological disorders: a review. *Nutrients*. 2023;15(12):2733. <https://doi.org/10.3390/nu15122733>.

Сведения об авторах:

Буркова Анастасия Андреевна / Anastasia A. Burkova. E-mail: burkovanauka@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0507-6335>.

Галявиева Руфина Ирековна / Rufina I. Galyavieva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2410-6434>.

Идрисова Лилия Васимовна / Liliya V. Idrisova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7090-7700>.

Мерясова Гулия Фанузовна / Guliya F. Meryasova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9683-4053>.

Петросян Мисак Андраникович / Misak A. Petrosyan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-3981>.

Рахматуллина Диляра Ильнуровна / Dilyara I. Rakhmatullina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6888-2035>.

Фатхелисламова Эльвира Илшатовна / Elvira I. Fatkhelislamova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1413-6810>.

Хазиев Ильмир Ришатович / Ilmir R. Khaziev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0795-8352>.

Чернявский Максим Александрович / Maksim A. Chernyavsky. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8695-0411>.

Шайдуллина Динара Ильдаровна / Dinara I. Shaydullina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1846-8291>.

Яковлева Виктория Викторовна / Victoria V. Yakovleva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8128-8524>.