

Подход к лечению бактериального вагиноза с применением комплекса бактериофагов

У.В. Пилецкая, И.О. Маринкин, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Разнообразные схемы лечения бактериального вагиноза (БВ) ставят перед клиницистом вопрос выбора адекватной терапии данного заболевания.

Ц е л ь . Улучшение результатов комплексного лечения женщин репродуктивного возраста с бактериальным вагинозом путем местного применения препаратов поливалентных бактериофагов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Было проведено проспективное исследование с участием 120 пациенток от 18 до 45 лет с жалобами на патологические выделения из половых путей, наличием БВ, подтвержденного критериями R. Amsel. Пациентки были разделены на 4 группы по 30 чел. в зависимости от метода лечения БВ: группа 1 – метронидазол в гелевой форме интравагинально совместно с препаратом поливалентного бактериофага (ПВБ) «Фагогин» (гель) для местного применения; группа 2 – клиндамицин (крем) интравагинально совместно с ПВБ «Фагогин» для местного применения; группа 3 – хлоргексидин биглюконат в виде влагалищных таблеток совместно с ПВБ «Фагогин» для местного применения; группа 4 – препарат орнидазола 500 мг, неомицина 65 000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг («Эльжина») совместно с ПВБ «Фагогин» для местного применения.

Р е з у л ь т а т ы . Через 10–14 дней после санации эффективность метронидазола для вагинального применения в комплексном применении совместно с гелем «Фагогин» на основании критериев R. Amsel составила 60.00 %, клиндамицина для влагалищного применения совместно с гелем «Фагогин» – 73.33 %, хлоргексидина биглюконата для вагинального применения совместно с гелем «Фагогин» – 43.33 %, комплексного препарата «Эльжина» совместно с гелем «Фагогин» – 96.67 %.

З а к л ю ч е н и е . Комбинацию препаратов «Эльжина» и «Фагогин» целесообразно использовать в клинической практике для достижения лучших результатов лечения БВ, так как эта комбинация оказалась наиболее эффективной.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, бактериофаг, фаготерапия, комбинированная терапия, метронидазол, клиндамицин, хлоргексидин, «Эльжина», «Фагогин».

Образец цитирования: Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Подход к лечению бактериального вагиноза с применением комплекса бактериофагов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(4):113-123. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-4-113-123

An approach to the treatment of bacterial vaginosis using a bacteriophage cocktail

U.V. Piletskaya, I.O. Marinkin, K.Yu. Makarov, T.M. Sokolova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . A variety of treatment regimens for bacterial vaginosis (BV) pose to the clinician the question of choosing appropriate therapy for this disease.

Поступила в редакцию 02.11.2023
Прошла рецензирование 15.11.2023
Принята к публикации 05.12.2023

Автор, ответственный за переписку
Пилецкая Ульяна Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: pil_ula@mail.ru

Received 02.11.2023
Revised 15.11.2023
Accepted 05.12.2023

Corresponding author
Ulyana V. Piletskaya: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: pil_ula@mail.ru

A i m . Improving the results of combination treatment of reproductive-age women with bacterial vaginosis by topical application of polyvalent bacteriophages.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A prospective study involving 120 female patients from 18 to 45 years old with complaints of abnormal vaginal discharge, diagnosis of BV confirmed by the Amsel criteria was performed. The patients were divided into 4 groups of 30 people, depending on the treatment regimen for BV: group 1 – metronidazole (gel) intravaginally + preparation Phagogyn (gel), polyvalent bacteriophage (PVB) for topical application; group 2 – clindamycin (cream) intravaginally + Phagogyn for topical application; group 3 – chlorhexidine gluconate (vaginal tablets) + Phagogyn for topical application; group 4 – Elzhina (ornidazole 500 mg, neomycin 65 000 U, prednisolone 3 mg, econazole 100 mg) + Phagogyn for topical application.

R e s u l t s . 10–14 days after the treatment, the effectiveness of metronidazole for vaginal application in combination with Phagogyn according to the Amsel criteria was 60.00%, clindamycin intravaginally in combination with Phagogyn – 73.33%, chlorhexidine gluconate intravaginally with Phagogyn – 43.33%, Elzhina + Phagogyn – 96.67%.

C o n c l u s i o n . The combination of Elzhina with Phagogyn is feasible for use in clinical practice to achieve better results in the treatment of BV, since this combination turned out to be the most effective.

Keywords: bacterial vaginosis, bacteriophage, phage therapy, combination therapy, metronidazole, clindamycin, chlorhexidine, Elzhina, Phagogyn.

Citation example: Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. An approach to the treatment of bacterial vaginosis using a bacteriophage cocktail. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):113-123. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-4-113-123

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой инфекционный невоспалительный процесс, который относится к самым распространенным из заболеваний женской половой системы. По различным данным частота встречаемости БВ в популяциях составляет от 12 до 80 % [1].

Общепризнанными факторами развития БВ являются: заболевания и состояния, приводящие к иммунодефициту: авитаминоз, стрессы, хронические заболевания, длительный прием антибиотиков и т.д.; использование внутриматочных контрацептивов, местных контрацептивных препаратов, влагалищные спринцевания и т.п., что приводит к угнетению местного иммунитета; гормональная терапия и возрастные гормональные изменения и связанная с этим дисфункция яичников; активная половая жизнь с несколькими половыми партнерами; инфекционные заболевания влагалища [2].

Основными методами диагностики бактериального вагиноза в развитых странах являются рН-метрия, аминный тест и микроскопия влагалищного мазка. Однако данные методы обладают низкой чувствительностью, что связано с их субъективностью, отсутствием надлежащей подготовки в области микроскопии. Молекулярные методы амплификационной диагностики обладают большей чувствительностью и специфичностью в диагностике БВ [3]. Чувствительность критериев R. Amsel для диагностики БВ составляет 92 % и специфичность – 77 % [4]. Метод «Фемоф-

INTRODUCTION

Bacterial vaginosis (BV) is an infectious non-inflammatory disease that is one of the most common diseases of the female reproductive system. According to various data, the incidence of BV in populations ranges from 12 to 80% [1].

Well-recognized factors for the development of BV are: diseases and conditions leading to immunodeficiency: vitamin deficiency, stress, chronic diseases, long-term use of antibiotics, etc.; the use of intrauterine devices, spermicidal contraceptives, vaginal douching, etc., which leads to local immune suppression; hormonal therapy and age-related hormonal changes, associated with ovarian dysfunction; sexual activity involving several partners; vaginal infectious diseases [2].

The main methods for diagnosing bacterial vaginosis in developed countries are pH-metry, the amine whiff test and vaginal smear microscopy. However, these methods have low sensitivity, which is due to their subjectivity and lack of appropriate training in the field of microscopy. Molecular amplification-based diagnostic methods have greater sensitivity and specificity in diagnosing BV [3]. The sensitivity of the Amsel criteria for diagnosing BV is 92% and the specificity is 77% [4]. The Femoflor test allows to compare the content of specific representatives of normal and opportunistic vaginal microflora with the total bacterial load (TBL) using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The method has high sensitivity and specificity and enables the detection of anaerobic microflora [5].

лор» позволяет сравнивать содержание конкретных представителей нормо- и условно-патогенной микробиоты с общей бактериальной массой (ОБМ) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет выявлять анаэробную флору [5].

Необходимость лечения БВ вызвана тем, что в 40–50 % случаев он приводит к вагинитам, является фактором риска для возникновения рака шейки матки, ВИЧ-инфицирования и других инфекций, передающихся половым путем [6–12]. Нитрозамины, как продукты метаболизма анаэробов, также являются самостоятельными коферментами канцерогенеза [13].

На сегодняшний день антибактериальная терапия является основой лечения БВ [14]. Для снижения частоты вероятных осложнений предпочтительнее применять препараты местного действия (интравагинальные). Также местное применение антибактериальных препаратов характеризуется простотой и удобством [15, 16].

Комбинации из бактериофагов и антибиотиков увеличивают эффективность лечения, появляется синергизм, приводящий к быстрой эрадикации патогенных бактерий при использовании сублетальных концентраций антибиотиков и фага, часто с увеличением вирулентности фагов. Комбинация бактериофага с антибиотиком может профилактировать образование резистентных бактерий [17]. Использование антибактериальных препаратов совместно с бактериофагом способствует быстрому разрушению биопленок и эффективной эрадикации возбудителя. Это обуславливает меньшую антибактериальную нагрузку на организм [18, 19].

Поликомпонентные препараты бактериофагов наиболее удобны для применения, так как монокомпонентные препараты можно использовать только после определения чувствительности бактерий к конкретному фагу [20].

Изучение фагочувствительности условно-патогенной флоры у женщин с БВ на примере 53 женщин репродуктивного периода показало, что в целом микробиота биотопа более чувствительна к гелевой форме бактериофага (91 %) по сравнению с жидкими формами [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения женщин репродуктивного возраста с БВ путем добавления к традиционному лечению препаратов поливалентных бактериофагов.

The need for treatment of BV is due to the fact that in 40–50% of cases it leads to vaginitis and is a risk factor for cervical cancer, HIV infection and other sexually transmitted infections [6–12]. Nitrosamines, as products of anaerobic metabolism, are also independent coenzymes of carcinogenesis [13].

Today, antibacterial therapy is the mainstay of BV treatment [14]. To reduce the number of possible complications, it is preferable to use topical (intra-vaginal) drugs. Also, topical use of antibacterial drugs is characterized by simplicity and convenience [15, 16].

Combinations of bacteriophages and antibiotics increase the effectiveness of treatment; synergy arises leading to rapid eradication of pathogenic bacteria when using sublethal concentrations of antibiotics and phage, often with an increase in phage virulence. The combination of a bacteriophage with an antibiotic can prevent the development of resistant bacteria [17]. The use of antibacterial drugs in combination with a bacteriophage promotes the rapid destruction of biofilms and effective eradication of the pathogen. This results in a lower unfavorable antibacterial load on the body [18, 19].

Multicomponent preparations of bacteriophages are most convenient for use since monocomponent preparations can be applied only after determining the sensitivity of bacteria to a specific phage [20].

A study of the phage sensitivity of opportunistic microflora in women with BV using the example of 53 female patients of reproductive-period showed that, in general, the microbiota of the biotope is more sensitive to bacteriophage as a gel form (91%) compared to liquid dosage forms [21].

AIM OF THE RESEARCH

Improving treatment outcomes for women of reproductive age with BV by adding polyvalent bacteriophages to conventional treatment.

MATERIALS AND METHODS

A study was carried out in 2018–2023 at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University (NSMU): City Outpatient Clinic No. 1, Novosibirsk (Antenatal Clinic of the Central District), NSMU Medical Consultative Center clinic, and also on the basis of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk. The study involved 120 patients aged 18 to 45 years. Inclusion criteria were: visiting the antenatal clinic with complaints of abnormal vaginal discharge, diagnosis of BV, confirmed by the Amsel criteria at the initial consulta-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2018–2023 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО НГМУ); ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1» г. Новосибирска (женская консультация Центрального района), клиника «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ, а также на базе Института химической биологии и фундаментальной СО РАН. В исследовании приняли участие 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет. Критерии включения: обращение в женскую консультацию с жалобами на патологические выделения из половых путей, наличие БВ, подтвержденного критериями R. Amsel при первичном приеме. Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 45 лет; беременность и подозрение на нее; целостность девственной плевы; аномалии половых органов; несостоятельность мышц тазового дна; выявленные инфекции, передающиеся половым путем; обнаружение антител к *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, ВИЧ; острые воспалительные заболевания матки, придатков, выявленные по объективным данным и результатам ультразвукового исследования.

На первом визите пациентки подписывали информированное согласие, проводилась проверка соответствия критериям включения. После проведения бактериоскопического исследования отделяемого заднего свода влагалища, рН-метрии влагалищных выделений и аминного теста с отделяемым заднего свода влагалища и подтверждения по критериям R. Amsel диагноза «бактериальный вагиноз» проводили анализ влагалищного биоценоза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени – «Фемофлор-16».

Далее в зависимости от применяемого метода лечения пациентки были разделены на 4 группы:

1-я ($n = 30$) – лечение метронидазолом в гелевой форме (0.75 %) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней совместно с препаратом поливалентного бактериофага (ПВБ) «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней;

2-я ($n = 30$) – лечение клиндамицином: крем 2% 5.0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней совместно с препаратом ПВБ «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней;

Exclusion criteria were: age under 18 years and over 45 years; pregnancy and suspected pregnancy; hymenal integrity; genital abnormalities; deficient perineum; identified sexually transmitted infections; detection of antibodies to *Treponema pallidum*, HBsAg, HCV, HIV; acute inflammatory diseases of the uterus and adnexa, identified by clinical data and results of ultrasound.

At the first visit, the patients signed an informed consent, and compliance with the inclusion criteria was checked. After bacterioscopic examination of the posterior vaginal vault discharge, pH-metry of vaginal discharge and the amine whiff test of the posterior vaginal vault and confirmation of the diagnosis of bacterial vaginosis according to the Amsel criteria, an analysis of the vaginal biocenosis was carried out using the Femoflor 16 real-time polymerase chain reaction test.

Further, depending on the treatment regimen, the patients were divided into 4 groups:

group 1 ($n = 30$) – metronidazole, gel (0.75%) intravaginally, 5 ml once a day for 5 days + Phagogyn, polyvalent bacteriophage (PVB) for topical application to the external genital area 3 ml twice a day for 14 days;

group 2 ($n = 30$) – clindamycin, cream (2%), 5.0 g intravaginally once a day for 7 days + Phagogyn for topical application to the external genital area 3 ml twice a day for 14 days;

group 3 ($n = 30$) – chlorhexidine gluconate, 16 mg, 1 vaginal tablet twice a day for 7 days + Phagogyn for topical use on the external genital area 3 ml twice a day for 14 days;

group 4 ($n = 30$) – Elzhina (ornidazole 500 mg, neomycin 65 000 U, prednisolone 3 mg, econazole 100 mg) 1 vaginal tablet once a day for 6 days + Phagogyn for topical application to the of external genital area 3 ml twice a day for 14 days.

At the second visit, after 10–14 days, a control examination of the patients was carried out, which included bacterioscopy of vaginal smears, the amine whiff test, measurement of pH of the posterior vaginal vault discharge, as well as an analysis of the vaginal biocenosis using RT-PCR. Adverse reactions were identified, the proportion of patients that were completely cured was determined, cases of ineffective therapy were recorded; the percentage of complications treatment was assessed.

RESULTS AND DISCUSSION

The mean age of the patients included in the study was 28.86 ± 7.20 years. There was no statistically significant difference in age between the groups. An examination was carried out on the day when the

3-я ($n = 30$) – лечение хлоргексидином биглюконатом: 16 мг по 1 вагинальной таблетке 2 раза в сутки в течение 7 дней совместно с препаратом ПВБ «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней;

4-я ($n = 30$) – лечение препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65 000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг (ОНПЭ) («Эльжина») по 1 таблетке во влагалище 1 раз в сутки в течение 6 дней совместно с ПВБ «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

На втором визите, через 10–14 дней проводилось контрольное обследование пациенток, включавшее бактериоскопическое исследование влагалищных мазков, аминный тест, измерение pH отделяемого заднего свода влагалища, а также анализ влагалищного биоценоза методом ПЦР-РВ. Выявляли нежелательные реакции, определяли долю пациенток с полной излеченностью и регистрировали случаи неэффективности проведенной терапии, а также оценивали процент развившихся осложнений после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 28.86 ± 7.20 года. Статистически значимого различия по возрасту в группах не было. Обследование проводилось в день назначения лечения, на 7-й день и через 10–14 дней после лечения.

Пациентки всех групп предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей. Достоверных различий по критериям R. Amsel до лечения не было ($p > 0.05$).

По данным ПЦР-РВ относительный нормоценоз определялся в 26.67 % случаев в каждой группе. Достоверных различий в обнаружении дисбиозов в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0.05$). Результаты интерпретировались следующим образом: умеренное отклонение от критериев нормы – умеренный дисбиоз, выраженное отклонение от критериев нормы – выраженный дисбиоз; типы дисбиоза: аэробный, анаэробный и смешанный дисбиоз – определялись на основании превышения пороговых значений микроорганизмов [22].

Количество бактерий по данным ПЦР-РВ было идентичным в исследуемых подгруппах ($p = 1.0$).

В структуре представителей облигатно-анаэробной флоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом, преобладали *Gardnerella*

treatment was assigned, on the 7th day and 10–14 days after treatment.

Patients of all groups complained of abnormal vaginal discharge. There were no significant differences according to the Amsel criteria at baseline ($p > 0.05$).

According to the results of RT-PCR, relative normocenosis was determined in 26.67% of cases in each group. There were no significant differences for dysbiosis in the study groups ($p > 0.05$). The results were interpreted as follows: moderate deviation from the reference range is moderate dysbiosis; pronounced deviation from the reference values is pronounced dysbiosis; types of dysbiosis: aerobic, anaerobic and combined dysbiosis were determined based on exceeding the reference values of microorganisms [22].

Bacterial count according to RT-PCR data was identical in the study subgroups ($p = 1.0$).

Gardnerella vaginalis + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* predominated in the structure of representatives of the obligate anaerobic flora associated with bacterial vaginosis; there were no significant differences in their detection for groups ($p = 0.22$). Differences in the groups were significant in the detection of *Eubacterium* spp. due to higher count of these pathogens in group 3 ($p = 0.001$); *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. – higher count in groups 1 and 4 ($p = 0.001$), as well as *Atopobium vaginae* – to maximal count in groups 2 and 4 ($p < 0.001$). Taking into account the fact that, according to the current understanding of bacterial vaginosis, the formation of the biofilm of *Gardnerella vaginalis* plays a key role in the pathogenesis of BV and the presence of *Gardnerella* in the biofilm is a characteristic feature only of bacterial vaginosis, although the disease is polyetiological, we can conclude that the sample is representative [15].

In group 1, all patients had an increase in pH (5.8 ± 0.66) of vaginal discharge being examined using the Colpo-test strips. The amine whiff test was positive in 28 (93.33%) patients. The mean white blood cell count in the posterior vaginal vault during microscopy was 5.66 ± 4.05 ; clue cells were identified in 28 samples (93.33%). In bacteriologic culture, the opportunistic pathogens were not detected. 10 days after the end of the treatment, the symptoms of the disease disappeared completely in 18 women (60.00%). The amine whiff test was positive in 5 cases (16.67%) ($p < 0.001$); clue cells during microscopy of vaginal smears were found in 5 patients (16.67%) ($p < 0.001$); fungal mycelium – in 6 (20.00%). The mean white blood cell count in smears was 5.70 ± 6.57 . Bacteriological examination

vaginalis + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, достоверных различий в их обнаружении в подгруппах не было ($p = 0.22$). Различия в подгруппах были достоверны при выявлении *Eubacterium* spp. за счет большего выявления данных возбудителей в 3-й группе ($p = 0.001$), *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. за счет большего выявления в группах 1 и 4 ($p = 0.001$), а также *Atopobium vaginae* за счет наибольшего количества во 2-й и 4-й группах ($p < 0.001$). С учетом того, что, согласно современным представлениям о бактериальном вагинозе, образование биопленки *Gardnerella vaginalis* играет ключевую роль в патогенезе БВ и присутствие гарднереллы в биопленке является характерной особенностью именно бактериального вагиноза, хотя заболевание и является полиэтиологичным, можно сделать вывод о том, что выборка является репрезентативной [15].

В 1-й группе у всех обследованных было выявлено повышение рН (5.8 ± 0.66) влагалищного содержимого с использованием тест-полосок «Кольпо-тест». Аминотест оказался положительным у 28 (93.33 %) пациенток. Среднее количество лейкоцитов в заднем своде влагалища при микроскопии влагалищных мазков составило 5.66 ± 4.05 , ключевые клетки выявлены в 28 пробах (93.33 %). В посевах на условно-патогенную микрофлору возбудители не выявлены. Через 10 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью исчезли у 18 женщин (60.00 %). Аминотест оказался положительным в 5 случаях (16.67 %) ($p < 0.001$), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены у 5 пациенток (16.67 %) ($p < 0.001$), мицелий грибов – у 6 (20.00 %). Среднее число лейкоцитов в мазке составило 5.70 ± 6.57 . При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища были выявлены *Candida albicans* у 6 пациенток (20.00 %), *Enterococcus faecalis* – у 1 (3.33 %). По данным ПЦР-РВ добиться нормоценоза удалось у 23 (76.67 %) ($p < 0.001$) пациенток, количество *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* в отношении более 11 % к общей ОБМ сократилось до 2 (6.67 %) случаев ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. – до 4 (13.33 %) ($p = 0.003$). Также достоверно уменьшилось содержание *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. и *Atopobium vaginae* в отделяемом заднего свода влагалища ($p < 0.05$).

Таким образом, эффективность метронидазола для вагинального применения в комплексном применении с ПВБ на основании критериев

of the posterior vault discharge revealed *Candida albicans* in 6 patients (20.00%), *Enterococcus faecalis* in 1 (3.33%). According to RT-PCR data, normocenosis was achieved in 23 (76.67%) ($p < 0.001$) patients; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* count in relation to more than 11% of TBL decreased to 2 (6.67%) cases ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. – to 4 (13.33%) ($p = 0.003$). The number of *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. and *Atopobium vaginae* also significantly decreased in the posterior vault discharge ($p < 0.05$).

Thus, the effectiveness of metronidazole for vaginal application in combination with PVB according to Amsel criteria was 60.00%. In 5 (16.67%) patients, the drugs did not show their effectiveness. In 6 (20.00%) cases, the use of metronidazole in combination with PVB caused vulvovaginal candidiasis, and in 1 (3.33%) patient – vaginitis.

When examining the posterior vaginal vault discharge in patients of group 2, the amine whiff test was positive in 29 (96.67%) women; clue cells were found in 28 (93.33%). An increase in pH was recorded in all patients – 5.70 ± 0.70 . The mean white blood cell count in smears from the posterior vaginal vault was 5.0 ± 3.50 per field of view. In the microbial culture of the posterior vaginal vault for opportunistic flora, the pathogen was not detected in any of the patients. After 10 days, the symptoms resolution was in 22 (73.33%) patients ($p < 0.001$). In all patients during microscopy of smears from the posterior vaginal vault, the mean white blood cell count was 5.13 ± 3.67 ; the amine whiff test remained positive in 4 (13.33%) ($p < 0.001$); clue cells were found in 4 (13.33%) ($p < 0.001$), fungal mycelium – in 3 (10%). Bacteriological examination of the posterior vault discharge revealed *Candida albicans* in 3 (10%) patients, *Escherichia coli* – in 1 (3.33%). According to the results of RT-PCR, 25 patients (83.33%) achieved normocenosis and lactobacilli count in the ratio of 51–100% to TBL ($p < 0.001$). A decrease in *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ($p = 0.01$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.004$), *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0.008$), *Atopobium vaginae* ($p = 0.003$) count in the posterior vault discharge was found after the treatment.

Thus, the effectiveness of clindamycin for vaginal application in combination with PVB according to the Amsel criteria was 73.33%. The scheme did not show effectiveness in 4 (13.33%) patients. Vulvovaginal candidiasis because of the use of clindamycin in

R. Amsel составила 60.00 %. У 5 (16.67 %) исследуемых препараты не показали свою эффективность. В 6 (20.00 %) случаях применение метронидазола в комплексе с ПВБ спровоцировало вульвовагинальный кандидоз, а у 1 (3.33 %) пациентки развился вагинит.

При исследовании отделяемого заднего свода влагалища у пациенток 2-й группы аминотест оказался положительным у 29 (96.67 %) женщин, ключевые клетки обнаружены у 28 (93.33 %). Повышение pH зарегистрировано у всех обследованных – 5.70 ± 0.70 . Среднее количество лейкоцитов в отделяемом заднего свода влагалища – 5.0 ± 3.50 в поле зрения. В посеве отделяемого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору возбудитель не выявлен ни у одной из пациенток. Через 10 дней симптомы заболевания полностью регрессировали у 22 (73.33 %) пациенток ($p < 0.001$). У всех обследованных при микроскопии отделяемого заднего свода влагалища среднее число лейкоцитов составило 5.13 ± 3.67 , аминотест остался положительным у 4 (13.33 %) ($p < 0.001$), ключевые клетки обнаруживались у 4 (13.33 %) ($p < 0.001$), мицелий грибов – у 3 (10 %). При бактериологическом исследовании влагалищного отделяемого у 3 (10 %) пациенток выявлены *Candida albicans*, *Escherichia coli* – у 1 (3.33 %). При проведении обследования методом ПЦР-РВ достижение нормоценоза и содержания лактобактерий в отношении 51–100 % к ОБМ было у 25 (83.33 %) пациенток ($p < 0.001$). Было достигнуто уменьшение количества *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyrromonas* ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ($p = 0.01$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.004$), *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0.008$), *Atopobium vaginae* ($p = 0.003$) в отделяемом заднего свода после санации.

Таким образом, эффективность клиндамицина для влагалищного применения совместно с ПВБ по данным критериев R. Amsel составила 73.33 %. Схема не показала эффективности у 4 (13.33 %) обследованных. Вульвовагинальный кандидоз на фоне применения клиндамицина совместно с ПВБ развился у 3 пациенток (10 %), вагинит – у 1 (3.33 %).

При исследовании отделяемого заднего свода влагалища у пациенток 3-й группы аминотест был положительным у 28 женщин (93.33 %), ключевые клетки при микроскопии обнаружены у 26 (86.67 %). У всех женщин pH влагалищного отделяемого был высоким – 5.9 ± 0.8 , среднее число лейкоцитов – 6.03 ± 3.58 . При бактериоло-

combination with PVB developed in 3 patients (10%), vaginitis – in 1 (3.33%).

In patients of group 3, the amine whiff test of the samples from the posterior vaginal vault was positive in 28 women (93.33%); clue cells during microscopy were detected in 26 (86.67%). In all women, pH of the vaginal discharge was high – 5.9 ± 0.8 ; the mean white blood cell count was 6.03 ± 3.58 . On bacteriological examination of the posterior vault discharge for opportunistic flora, no pathogens were found in any patients. 10 days after the end of the treatment, the complete resolution of the symptoms of the disease was in 13 women (43.33%) ($p < 0.001$). The amine whiff test remained positive in 9 (30.00%) ($p < 0.001$) patients. According to the results of bacteriological examination, clue cells remained in 9 (30.00%) patients ($p < 0.001$), fungal mycelium – in 6 (20.00%); the mean white blood cell count was 5.83 ± 4.71 . In the microbial culture from the posterior vaginal vault *Candida albicans* was revealed in 6 (20%) samples, *Streptococcus* spp. – in 1 (3.33%). According to the results of RT-PCR, normocenosis was achieved in 19 (63.33%) patients ($p = 0.001$); the number of lactobacilli in the ratio of 51–100% to TBL was 70% ($p < 0.001$). A decrease in *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyrromonas* ($p < 0.001$) to 10% in relation to 11% or more to TBL, as well as *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.005$) and *Atopobium vaginae* ($p = 0.008$) was achieved.

Thus, the effectiveness of chlorhexidine gluconate for vaginal application use in combination with PVB was 43.33% according the Amsel criteria. The combination proved to be ineffective in 9 (30%) patients. Vulvovaginal candidiasis occurred in 6 (20%) patients, vaginitis – in 2 (6.67%).

In group 4, all patients had a positive amine whiff test of the vaginal discharge, pH was increased – 6.17 ± 0.38 . On bacterioscopy of the smear from the posterior vault, clue cells were found in all patients; white blood cell count was 5.70 ± 4.19 . On bacteriological examination of the vaginal discharge for opportunistic flora, pathogens were not revealed. After 10 days of treatment with Elzhina in combination with PVB, 29 (96.67%) patients noted the complete reverse of symptoms ($p < 0.001$). The amine whiff test remained positive in 1 (3.33%) case ($p < 0.001$); clue cells during bacterioscopy of vaginal smears were found in 1 (3.33%) case ($p < 0.001$). The mean white blood cell count in smears was 4.53 ± 3.04 . Bacteriological examination of the vaginal discharge did not reveal growth of pathogenic microflora. According to the results of RT-PCR, in 29

гическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору возбудители не обнаружены ни у одной из обследованных. Через 10 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью регрессировали у 13 женщин (43.33 %) ($p < 0.001$). Аминотест остался положительным у 9 (30.00 %) ($p < 0.001$) пациенток. При бактериоскопическом исследовании ключевые клетки сохранялись у 9 (30.00 %) пациенток ($p < 0.001$), мицелий грибов – у 6 (20.00 %), среднее число лейкоцитов составило 5.83 ± 4.71 . В бактериологическом посеве отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 6 (20 %) пробах, *Streptococcus* spp. – в 1 (3.33 %). По результатам ПЦР-РВ нормоценоза удалось добиться у 19 (63.33 %) пациенток ($p = 0.001$), количество лактобактерий в отношении 51–100 % к ОБМ составило 70 % ($p < 0.001$). Удалось добиться снижения *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p < 0.001$) до 10 % в отношении 11 % и более к ОБМ, а также *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.005$) и *Atopobium vaginae* ($p = 0.008$).

Таким образом, эффективность хлоргексидина биглюконата для вагинального применения с ПВБ составила по данным критериев R. Amsel 43.33 %. Неэффективна комбинация оказалась у 9 (30 %) пациенток. Вульвовагинальный кандидоз возник у 6 (20 %) пациенток, вагинит – у 2 (6.67 %).

В 4-й группе у всех обследованных был положительным аминотест с влагалищным отделяемым, рН повышен – 6.17 ± 0.38 . При бактериоскопии отделяемого заднего свода влагалища у всех пациенток обнаружены ключевые клетки, среднее число лейкоцитов составило 5.70 ± 4.19 . При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого на условно-патогенную микрофлору возбудители не выявлены. Через 10 дней после окончания лечения препаратом ОНПЭ совместно с ПВБ 29 (96.67 %) пациенток отметили полное исчезновение симптомов заболевания ($p < 0.001$). Положительный аминотест сохранился в 1 (3.33 %) случае ($p < 0.001$), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены в 1 (3.33 %) случае ($p < 0.001$). Среднее число лейкоцитов в мазке – 4.53 ± 3.04 . При бактериологическом исследовании содержимого влагалища роста патогенной микрофлоры не выявлено. По результатам исследования ПЦР-РВ у 29 (96.67 %) женщин достигнут нормоценоз ($p < 0.001$) и количество лактобактерий в отношении 51–100 % к ОБМ

(96.67%) women, the normocenosis ($p < 0.001$) and the count of lactobacilli with the ratio of 51–100% to TBL ($p < 0.001$) were achieved. A significant decrease in *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ($p = 0.003$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.003$), *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0.01$) and *Atopobium vaginae* ($p = 0.003$) count in samples from the posterior vaginal vault discharge was achieved.

Thus, the effectiveness of the combined drug Elzhina together with PVB was 96.67%. This drug combination proved to be ineffective in 1 (3.33%) patient.

10–14 days after the treatment, significant differences were revealed in all four groups according to the Amsel criteria ($p < 0.05$). Abnormal vaginal discharge, clue cells, positive amine whiff test and pH > 4.5 were recorded significantly less often in group 4.

According to the results of RT-PCR, 10–14 days after the treatment, the indicators of normocenosis significantly differed in the groups ($p < 0.05$). Normocenosis was more often detected in group 4 compared to group 1. There were no significant differences in relation to groups 2 and 3.

The lactobacilli count in the posterior vaginal vault discharge also differed significantly in the ratio of 0–10% to TBL in the groups after the treatment ($p < 0.05$). These differences are due to the difference between group 4 and groups 1 and 3.

Differences in the detection of representatives of anaerobic flora after the treatment were found for *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p = 0.01$) due to a significantly lower count in group 4. There were also differences in *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.04$) detection due to the absence of these pathogens in groups 2 and 4 after the treatment. The detection of *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. ($p = 0.05$) varied: it was the highest in group 1.

CONCLUSION

The effectiveness of metronidazole for vaginal application in combination with PVB according to the Amsel criteria was 60.00% (group 1); clindamycin for vaginal use together with PVB – 73.33% (group 2), chlorhexidine gluconate for vaginal application in combination with PVB – 43.33% (group 3), the combined drug, Elzhina with PVB – 96.67% (group 4). According to the result of RT-PCR, the effectiveness was assessed in achieving normocenosis and was 76.67% in group 1, 83.33% – in group 2,

($p < 0.001$). Удалось достигнуть достоверно значимого уменьшения *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p < 0.001$), *Eubacterium* spp. ($p < 0.001$), *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ($p = 0.003$), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.003$), *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0.01$) и *Atopobium vaginae* ($p = 0.003$) в отделяемом заднего свода влагалища.

Таким образом, эффективность комплексного препарата ОНПЭ совместно с ПВБ составила 96.67 %. Неэффективна комбинация препаратов оказалась у 1 (3.33 %) пациентки.

Через 10–14 дней после лечения во всех четырех группах были выявлены достоверные различия по критериям R. Amsel ($p < 0.05$). Достоверно реже патологические выделения из половых путей, ключевые клетки, положительный аминотест и значенные рН > 4.5 регистрировались в 4-й группе.

По данным ПЦР-РВ через 10–14 дней после лечения достоверно различались показатели нормоценоза в исследуемых подгруппах ($p < 0.05$). Нормоценоз чаще был выявлен в 4-й группе по отношению к 1-й группе. По отношению к группам 2 и 3 достоверных различий выявлено не было.

Также достоверно различалось количество обнаруженных лактобактерий в заднем своде влагалища в отношении 0–10 % к ОБМ в группах после лечения ($p < 0.05$). Данные различия обусловлены разницей между 4-й группой и группами 1 и 3.

Различия в обнаружении представителей анаэробной флоры после лечения были выявлены в отношении *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* ($p = 0.01$) за счет достоверно меньшей частоты их обнаружения в 4-й группе. Также различались показатели *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ($p = 0.04$) за счет отсутствия данных возбудителей во 2-й и 4-й группах после проведенной терапии. Различалась выявляемость *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. ($p = 0.05$) – она была самая высокая в 1-й группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2020. 1056 с.
2. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(1):39-43 DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43.

63.33% – in group 3, and 96.67% – in group 4. The combination of Elzhina with PVB showed the maximal effectiveness which is due to the comprehensive action of Elzhina; the minimal effectiveness showed the combination of chlorhexidine gluconate with PVB, since chlorhexidine is an antiseptic that is active against viral particles that are part of PVB.

Thus, to achieve better results in BV treatment, the use of Elzhina with PVB, Phagogyn combination is feasible in clinical practice.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность метронидазола для вагинального применения в комбинации с ПВБ на основании критериев R. Amsel составила 60.00 % (1-я группа), клиндамицина для влагалищного применения совместно с ПВБ – 73.33 % (2-я группа), хлоргексидина биглюконата для вагинального применения в комбинации с ПВБ – 43.33 % (3-я группа), комплексного препарата ОНПЭ совместно с ПВБ – 96.67 % (4-я группа). По данным ПЦР-РВ эффективность оценивалась в достижении нормоценоза и составляла в 1-й группе 76.67 %, во 2-й – 83.33 %, в 3-й – 63.33 %, в 4-й группе – 96.67 %. Наибольшую эффективность показала комбинация препаратов ОНПЭ и ПВБ, что обусловлено комплексным действием ОНЭП, наименьшую – комбинация хлоргексидина биглюконата с ПВБ, так как хлоргексидин является антисептиком, активным в отношении вирусных частиц, входящих в состав ПВБ.

Таким образом, комбинацию препаратов ОНПЭ «Эльжина» и ПВБ «Фагогин» целесообразно использовать в клинической практике для достижения лучших результатов терапии БВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. (2020). *Gynecology. National Guidelines. Brief 2nd edition*. Moscow. 1056 p. (In Russ.)
2. Chilova R.A., Proklova G.F., Goncharenko N.V. Differential diagnosis and treatment for bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):39-43 DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43. (In Russ.)

3. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical validation of the aptima bacterial vaginosis and aptima *Candida/Trichomonas* vaginitis assays: results from a prospective multicenter clinical study // *J. Clin. Microbiol.* 2020;58(2):e01643-19. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
4. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика // *Акушерство и гинекология.* 2018;3:150-156. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156.
5. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин // *Акушерство и гинекология.* 2016;12:66-69. DOI: 10.18565/aig.2016.12.66-69.
6. Хурасева А.Б., Реминная Т.В. Бактериальный вагиноз – что за зверь? // *Региональный вестник.* 2020;2(41):3-4.
7. Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности цервико-вагинального микробиоценоза с определением видового состава лактобактерий у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями // *Лечение и профилактика.* 2020;10(3):30-35.
8. Donders G., Bellen G., Donders F. et al. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(4):731-738. DOI: 10.1007/s10096-016-2856-9.
9. Kero K., Rautava J., Syrjänen K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(11):2215-2219. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
10. Eastment M.C., McClelland R.S. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV // *AIDS.* 2018;32(6):687-698. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768.
11. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;245:143-148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
12. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенасhev В.В. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза // *Доктор.Ру.* 2020;19(8):86-90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-86-90.
13. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом // *PMЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):113-119 DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-113-119.
14. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis // *J. Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218-1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
15. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns // *Microb. Pathog.* 2019;127:21-30. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.
16. Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушников П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза // *Клиническая дер-*
3. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical validation of the aptima bacterial vaginosis and aptima *Candida/Trichomonas* vaginitis assays: results from a prospective multicenter clinical study. *J. Clin. Microbiol.* 2020;58(2):e01643-19. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
4. Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;3:150-156. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156. (In Russ.)
5. Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh. The bacterial and antimicrobial components of nonspecific vaginal immunity in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;12:66-69. DOI: 10.18565/aig.2016.12.66-69. (In Russ.)
6. Khuraseva A.B., Reminnaya T.V. Bacterial vaginosis: what is it? *Regional Annals.* 2020;2(41):3-4. (In Russ.)
7. Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Features of cervico-vaginal microbiocenosis with determination of the species composition of lactobacilli in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Treatment and Prevention.* 2020;10(3):30-35. (In Russ.)
8. Donders G., Bellen G., Donders F. et al. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(4):731-738. DOI: 10.1007/s10096-016-2856-9.
9. Kero K., Rautava J., Syrjänen K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(11):2215-2219. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
10. Eastment M.C., McClelland R.S. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS.* 2018;32(6):687-698. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768.
11. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;245:143-148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
12. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Kazenashev V.V. Key aspects of treatment for bacterial vaginosis. *Doctor.ru.* 2020;19(8):86-90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-86-90. (In Russ.)
13. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Prepregnancy preparation of women with mixed vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):113-119 DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-113-119. (In Russ.)
14. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J. Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218-1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
15. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. *Microb. Pathog.* 2019;127:21-30. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.
16. Dmitruk V.S., Denisov A.A., Lushnikova P.A. Modern opportunities of effective combined treatment of vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Russian Journal of Dermatology and Venereology.* 2018;17(4):65-70. DOI: 10.17116/klin-derma20181704165. (In Russ.)

- матология и венерология. 2018;17(4):65-70. DOI: 10.17116/klindermat20181704165.
17. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019;37(3):103-112. DOI: 10.17116/molgen201937031103.
 18. Dickey J., Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms *in vitro* // PLoS One. 2019;14(1):e0209390. DOI: 10.1371/journal.pone.0209390.
 19. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам // Медицинский совет. 2015;13:106-110.
 20. Джиоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П. и др. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019;9(4):665-678. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678.
 21. Полищук И.С., Алешукина И.С., Алешукина А.В. Анализ чувствительности поликомпонентных бактериофагов к условно-патогенным бактериям влагалища // Научный альманах. 2019;6-1(56):244-246.
 22. Инструкция по применению набора реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор. URL: https://dna-technology.ru/sites/default/files/femoflor_ivd_b.pdf (дата обращения: 10.11.2023).
 17. Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;37(3):103-112. DOI: 10.17116/molgen201937031103. (In Russ.)
 18. Dickey J., Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms *in vitro*. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209390. DOI: 10.1371/journal.pone.0209390.
 19. Aslanov B.I. Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance. *Medical Coincil*. 2015;13:106-110. (In Russ.)
 20. Dzhioev Y.P., Zlobin V.I., Salavarova V.P. et al. Analysis of the “superbacteria” issue and contemporary approaches to its solution. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2019;9(4):665-678. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678. (In Russ.)
 21. Polishuk I.S., Aleshukina I.S., Aleshukina A.V. The sensitivity analysis of multi-component bacteriophage to the pathogenic bacteria of the vagina. *Science Almanac*. 2019;6-1(56):244-246. (In Russ.)
 22. Guidelines for assessment the biocenosis of the female urogenital tract using real-time PCR Femoflor. URL: https://dna-technology.ru/sites/default/files/femoflor_ivd_b.pdf (accessed 10.11.2023).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилецкая Ульяна Владимировна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3299-177X.

Маринкин Игорь Олегович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Соколова Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3435-3536.

ABOUT THE AUTHORS

Ulyana V. Piletskaya – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3299-177X.

Igor O. Marinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Tatyana M. Sokolova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3435-3536.