

Клинический случай / *Clinical case*

УДК: 618.1:616.9

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>

Применение низкочастотной ультразвуковой кавитации как альтернативного метода лечения цервико-вагинальных антибиотикорезистентных микст-инфекций

Котенко Н. В., Борисевич О. О.*Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия*

Резюме

В практике современного акушера-гинеколога проблема цервико-вагинальных инфекций по-прежнему остается одной из самых актуальных. Клинически подтверждена причинно-следственная связь между воспалительным процессом слизистых влагалища и шейки матки и возможным неблагоприятного исхода в виде нарушения биоценоза влагалищной среды. Несмотря на современные диагностические технологии и принятую тактику двухэтапного лечения цервико-вагинальных инфекций, высока вероятность рецидивов. В итоге хронический воспалительный процесс нижнего тракта урогенитальной системы негативно отражается на репродуктивном здоровье женщины и течении возникшей беременности на фоне иммунопатологических нарушений.

Бактериальный вагиноз, неспецифический или аэробный вагинит, кандидозный вагинит часто являются манифестирующим специфическим патологическим процессом на фоне имеющегося инфекционного заболевания, протекающего бессимптомно. В статье обсуждаются актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики микст-инфекций женской репродуктивной системы, а также освещена тема антибиотикорезистентности, как существенной преграды эффективному лечению пациенток с инфекциями урогенитального тракта. Освещены возможности и перспективы применения альтернативных методов лечения цервико-вагинальных инфекций в амбулаторной гинекологической практике. Рассмотрены основные точки приложения и благоприятные эффекты воздействия на организм ультразвуковой терапии.

Цель. Принятие решения о разработке проекта научно-клинического исследования с высокой степенью доказательности, создание рабочей модели для оценки эффективности применения альтернативного метода физической медицины в гинекологической практике на примере использования низкочастотной ультразвуковой кавитации растворами антисептика с последующим применением препарата лиофилизированной культуры лактобактерий. Наглядно продемонстрировано применение в клинической практике ультразвуковой кавитации как эффективного альтернативного метода лечения инфекций урогенитального тракта у женщин. Оценена клиническая эффективность применяемого метода, получены желаемые результаты в виде долговременного безрецидивного периода и восстановления нормального биоценоза влагалища.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, микст-инфекции, низкочастотная ультразвуковая кавитация, альтернативное лечение

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Котенко Н. В., Борисевич О. О. Применение низкочастотной ультразвуковой кавитации как альтернативного метода лечения цервико-вагинальных антибиотикорезистентных микст-инфекций. Вестник восстановительной медицины. 2020; 6 (100): 130–137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>

Для корреспонденции: Котенко Наталья Владимировна, e-mail: KotenkoNV@nmicrk.ru

Статья получена: 09.10.2020 **Статья принята к печати:** 21.10.2020 **Опубликована онлайн:** 01.12.2020

The use of low-frequency Ultrasonic Cavitation as an Alternative Method for the Treatment of Cervico-Vaginal Antibiotic-Resistant Mixed Infections

Kotenko N. V., Borisevich O. O.*National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation*

Abstract

In the practice of a modern gynecologist, the problem of cervico-vaginal infections remains one of the most urgent. A causal relationship between the inflammatory process of the mucous membranes of the vagina and cervix and a possible unfavorable outcome in the form of a violation of the biocenosis of the vaginal environment has been clinically confirmed. Despite modern diagnostic technologies and the adopted tactics of two-stage treatment of cervico-vaginal infections, the cases of relapses is high. As a result, the chronic in-

inflammatory process of the urogenital system lower tract negatively affects the reproductive health of the woman and the course of the pregnancy onset on the background of immunopathological disorders. Bacterial vaginosis, nonspecific or aerobic vaginitis, candidal vaginitis are often specific pathological processes that manifests on the background of the existing asymptomatic infectious disease. The article discusses topical issues of diagnosis, treatment and prevention of mixed infections of the female reproductive system, and also highlights the topic of antibiotic resistance as a significant obstacle to the effective treatment of patients with infection of the urogenital tract. Possibilities and perspectives of using alternative methods of cervico-vaginal infections treating in outpatient gynecological practice are highlighted. Key points of application and beneficial effects of ultrasound therapy on the body are considered.

Aim. To make a decision on the development of the scientific and clinical study project with a high degree of evidence, to create a working model for alternative method of physical medicine effectiveness assessment in gynecological practice on the example of the low-frequency ultrasonic cavitation use with antiseptic solutions followed by the use of the lactobacilli lyophilized culture. The use of ultrasonic cavitation in clinical practice as an effective alternative method for treating infections of the urogenital tract in women is clearly demonstrated. The clinical effectiveness of the applied method was evaluated, desired results were obtained in the form of the long-term relapse-free period and restoration of the normal vaginal biocenosis.

Keywords: antibiotic resistance, mixed infections, low-frequency ultrasonic cavitation, alternative treatment

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kotenko N.V., Borisevich O.O. The Use of Low-Frequency Ultrasonic Cavitation as an Alternative Method for the Treatment of Cervico-Vaginal Antibiotic-Resistant Mixed Infections. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020; 6 (100): 130–137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>

For correspondence: Natalya V. Kotenko, e-mail: KotenkoNV@nmicrk.ru

Received: Nov 05, 2020

Accepted: Nov 21, 2020

Published online: Dec 01, 2020

Введение

В последнее время отмечается рост клинически значимых микст-инфекций – смешанных инфекций, которые совместно участвуют в патогенезе заболевания. Во врачебной практике все чаще встречается комбинированное воздействие патогенных микроорганизмов, обусловленное сложными межмикробными взаимоотношениями, подразумевающими повышение вирулентности и выработку резистентности к противомикробным препаратам [1, 2]. Менее значимо сочетанное поражение организма независимыми возбудителями – коинфекциями, где каждый из агентов имеет собственные механизмы развития заболевания и самостоятельно вызывает специфическую клиническую симптоматику. Клинически значимым становится назначение антибактериального лечения, что может обусловить ещё более выраженные нарушения микробиоценоза. Микробиом влагалища после одного, а нередко нескольких курсов антибиотикотерапии, формируется полимикробными ассоциациями [3, 4]. Часто активизируются другие микроорганизмы, например, внутриклеточные бактерии без клеточной стенки – уреаплазмы и микоплазмы, аэробные микроорганизмы и грибы, а также возбудители заболеваний, передающихся половым путем. По статистическим данным анализа показателей заболеваемости с 1994 по 1999 год, выявлено увеличение заболеваемости уреаплазмозом в 3,9 раза, бактериальным вагинозом – в 4,8 раз, урогенитальным кандидозом – в 3,2 раза по сравнению с предшествующими периодами. С 1999 года официальные статистические показатели заболеваемости по этим нозологиям отсутствуют, так как, в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-я редакция), уреаплазмоз, микоплазмоз (кроме *Mycoplasma genitalium*), бактериальный вагиноз, урогенитальный кандидоз, выведены из разряда инфекций, передающихся половым путем, и исключены из ежегодного статистического отчета.

В последние годы невероятными темпами растет число явлений устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии. Феномен антибиотикорезистентности в полной мере отвечает за затяжное течение урогенитальных заболеваний и влечет за собой рецидивирующий характер инфекций. Проблемой снижения

чувствительности микроорганизмов к антибиотикам уже несколько лет занимаются эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Нынешнюю ситуацию красноречиво описал в 2014 году Том Фриден (Tom Frieden), директор американских Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC): «... Каждый день, который мы не использовали, чтобы защитить антибиотики, делает борьбу с антибиотикорезистентностью более трудной и дорогостоящей задачей в будущем. Устойчивость к лекарствам может подорвать как нашу способность бороться с инфекционными заболеваниями, так и работу значительной части современной медицины». [5].

Уже сейчас актуальны изменения микробиоценоза урогенитального тракта, связанные со следующими клиническими ситуациями:

- хронический кандидозный вульвовагинит, резистентный к флуконазолу и связанный с наличием в микробиоценозе влагалища *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *krusei*, *species* и др.) [6, 7];
- микст-инфекции, сформированные грибами и условно-патогенными аэробными и анаэробными бактериями, формирующими биопленки, которые обладают «коллективной резистентностью» к антибактериальной терапии [1, 8, 9];
- рецидивирующий бактериальный вагиноз и выявляемые *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, которые проявляют высокую устойчивость к 5-нитроимидазолам – традиционным средствам для лечения бактериального вагиноза, входящие в клинический протокол [10, 11];
- эндоцервициты, уретриты, воспалительные заболевания органов малого таза, обусловленные *Mycoplasma genitalium*, резистентной к лечению доксициклином и азитромицином, которые входили в стандартные схемы лечения микоплазмозов. [12, 13, 14].

Антибиотики являются таргетными лекарственными препаратами, т.е. они прицельно воздействуют на ключевые звенья патогенеза, связываясь и повреждая свою мишень. Мишенью действия антибактериальных препаратов являются клеточные структуры, ответственные за работу ДНК бактерии. Органеллы человеческих клеток

отличаются по строению и свойствам от аналогичных структур бактериальных клеток, являющихся мишенью для препарата, но под прицелом остается нормальная микрофлора человеческого организма. Исходя из этого, нельзя утверждать о наличии в природе идеально «таргетного» антибактериального препарата [15]. Кроме того, мы не можем предотвратить связывания части молекул антимикробного препарата с клетками макроорганизма, в связи с чем не исключается риск нежелательных реакций, таких как расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нефротоксические и гепатотоксические нарушения, тератогенное действие, аллергические реакции. В основе развития реакций IgE-зависимых, проявляющихся клинически анафилактическим шоком, лежит цепь последовательной активации базофилов, тучных клеток и секреции биологически-активных веществ, медиаторов аллергии. Чаше аллергические реакции связаны с образованием иммунных комплексов преципитирующих антител к антимикробным средствам, имеющим сложное молекулярное строение, а также проявляются реакцией гиперчувствительности замедленного типа с сенсибилизацией Т-лимфоцитов. Некоторые антимикробные препараты могут способствовать образованию аутоаллергенов и стимуляции реакции аутоиммунного ответа.

Наиболее рациональным способом решения данной проблемы в настоящее время является комбинированная терапия с двухэтапной схемой лечения и применением антивирулентных методов воздействия на межклеточные взаимоотношения в колониях микроорганизмов, формирующих биопленки.

Первый метод лечения заключается в том, что после использования адекватно подобранной антибиотикотерапии проводится восстановление нормальной микрофлоры. Спектр применяемых методов очень разнообразен – от пробиотиков, используемых в виде локальных или пероральных форм, до инстилляций во влагалище препаратов органических кислот. Данная схема имеет мощную доказательную базу в виде отечественных и зарубежных научных исследований [16].

Предложенный метод применения ультразвуковой кавитации антисептическими растворами с последующим восстановлением флоры влагалища препаратами лакто- и бифидобактерий является новым, специфическим, патогенетически обоснованным, воздействующим на кворумную сигнализацию между отдельными бактериями. На этапе санаторно-курортного лечения в гинекологии для восстановления нормальной флоры влагалища применяются пероральные и вагинальные формы лактобактерий, обладающие «сигнальными молекулами» межклеточного взаимодействия, препараты антисептиков, таких как хлоргексидин, а также физические факторы воздействия, применение пелоидов и минеральных вод, озонотерапии и другие методы физиолечения [17, 18, 19].

Наиболее часто в дополнение к медикаментозной терапии цервико-вагинальных инфекций используют низкочастотную ультразвуковую кавитацию. Ультразвук уже долгое время известен как эффективный физиотерапевтический фактор воздействия. Ультразвуковое воздействие может использоваться как в качестве монотерапии, так и в составе многокомпонентного лечения. Этот метод способствует снижению лекарственной нагрузки на организм и связанных с ней рисков возникновения побочных эффектов. Низкочастотная ультразвуковая кавитация обладает выраженным противовоспалительным и бактерицидным действием, а также стимулирует репа-

ративные процессы и улучшает микроциркуляцию в тканях.

С целью немедикаментозного лечения рецидивирующих цервицитов и вульвовагинитов, на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России применяется методика воздействия низкочастотных ультразвуковых колебаний и кавитированных лекарственных растворов на вульву, влагалище, шейку матки. Переменный электрический ток ультразвуковой частоты 25 кГц, через пьезокерамический элемент акустического узла в ирригационном канале прибора кавитирует лекарственный раствор. Различают несколько способов обработки слизистых урогенитального тракта, из которых наиболее часто применяются бесконтактное распыление и барбатирование раствора.

При бесконтактном воздействии образуются активные химические вещества, такие как перекись водорода, ионизированные молекулы раствора лекарственного вещества. Данный эффект метода используется для санации и обработки слизистых при воспалительных заболеваниях.

При контактном методе воздействия, возникает эффект кавитационного барбатирования через промежуточную среду раствора, что способствует отделению некротического налета и фибриновых пленок от живых тканей, механическому разрушению микроорганизмов.

Методика зарекомендовала себя как высокоэффективный способ воздействия при хронической эндометризах, экзо- и эндоцервицитах, вульвовагинитах.

В санаторно-курортных условиях ультразвуковая кавитация с применением антисептических растворов является перспективным методом сочетанного воздействия с потенцирующими эффектами двух физических факторов.

Курс воздействия включает 10–15 ежедневных процедур ультразвуковой кавитации раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, объемом 250–300 мл на каждую процедуру.

Принимая во внимание снижение пула лакто- и бифидобактерий в следствие лечения традиционными схемами, в некоторых случаях, повторяющихся неоднократно с использованием антибактериальных препаратов различного спектра действия, применяются пробиотики, содержащие лиофилизированные группы лактобактерий, что соответствует двухэтапному методу лечения бактериального вагиноза, неспецифических или аэробных вагинитов и вульвовагинального кандидоза. После проведения антибактериальной и/или противогрибковой терапии, клинически обоснованным методом, предотвращающим возникновение хронической рецидивирующей инфекции, является восстановление нормальной среды влагалища за счет применения препаратов пробиотиков [2].

Благоприятный эффект от применения влагалищных форм пробиотиков, наряду с прямым воздействием на микрофлору, заключается в стимуляции репаративных процессов в слизистой влагалища и шейки матки, повышении иммунологической реактивности и общей неспецифической резистентности организма. Нецелесообразно назначение препаратов пробиотиков без предварительной эрадикации условно-патогенных инфекционных агентов и устранения связанного с ними образования бактериальных пленок, ввиду выраженной конкурентности между ассоциированными микроорганизмами и штаммами лактобацилл, содержащихся в препаратах, в пользу условно-патогенной флоры [17].

Препарат, нормализующий флору влагалища содержит не менее 10^8 КОЕ живых ацидофильных лактобак-

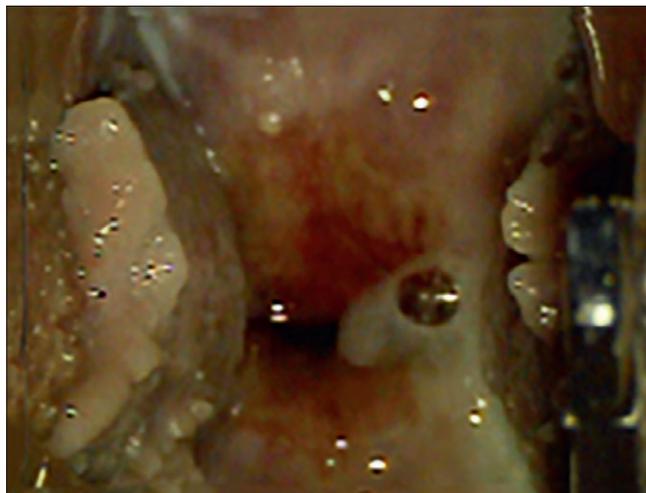


Рис. 1. Осмотр вульвы, влагалища, шейки матки в зеркалах пациентки А
Fig. 1. Examination of the vulva, vagina, cervix in the mirrors of patient A

терий NK1, NK2, NK5, NK12. Назначают препарат по 1 вагинальной капсуле два раза в день в течение 7 дней, вторым этапом после проведенного курса ультразвуковой кавитации раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%.

Описание клинического случая

Пациентка А, 37 лет, поступила в отделение дневного стационара ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Диагноз направившего учреждения: рецидивирующий вагинит, цервицит; эктопия шейки матки, уреоплазмоз, хронический эндометрит.

Предъявляемые жалобы: гомогенные бело-серые густые выделения из половых путей с неприятным запахом, усиливающиеся после менструаций, отсутствие эффекта от лечения антибактериальными препаратами (метронидазол, клиндамицин, доксицилин, амоксициллин), отмечает периодический зуд и жжение в области вульвы.

Гинекологический анамнез: Менструации с 14 лет, регулярные, умеренные, болезненные. Беременностей – 2, Роды – 1, Аборт – 1. Контрацепция – coitus interruptus, половой партнер один.

Анамнез заболевания: обследуемая пациентка в течение двух лет отмечает периодически появляющиеся выделения из влагалища, неоднократно проводила лечение, назначенное гинекологом в женской консультации, включающее терапию местными препаратами, а также принимала два курса антибиотиков по 5–7 дней. После лечения отмечала незначительное улучшение в течение

1–2 менструальных циклов. В дальнейшем симптомы возвращались. Последние полгода положительного эффекта от терапии не наблюдает. Планирует беременность в течение 6 месяцев, половая жизнь регулярная без контрацепции.

По данным клинического осмотра: при осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах выявлены обильные гомогенные бело-серые выделения с неприятным запахом (рис. 1), pH-5,5 при определении индикаторной полоской (рис. 2).

При микроскопии мазка выделений из влагалища в нативном препарате выявлены «ключевые клетки» – зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами (рис. 3).

Бактериологическое исследование генитальной флоры (табл. 1) с определением чувствительности к антибиотикам (табл. 2) выявило рост *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*.

После полученных результатов обследования пациентке была назначена низкочастотная ультразвуковая кавитация (НЧУЗК) водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% 200 мл на 1 процедуру, общим количеством 10 процедур (рис. 5), с последующим применением препарата лиофилизированной культуры лактобактерий *L.casei rhamnosus Doderleini* по 1 капсуле интравагинально в течение 14 дней.

После проведенного курса лечения отмечалось субъективное улучшение состояния, нормализация микро-

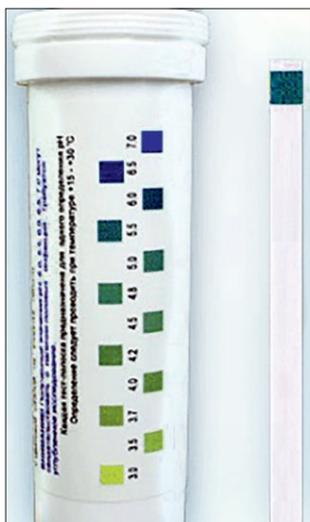


Рис. 2. Определение pH влагалища индикаторной полоской у пациентки А
Fig. 2. Determination of the vaginal pH by an indicator strip in patient A

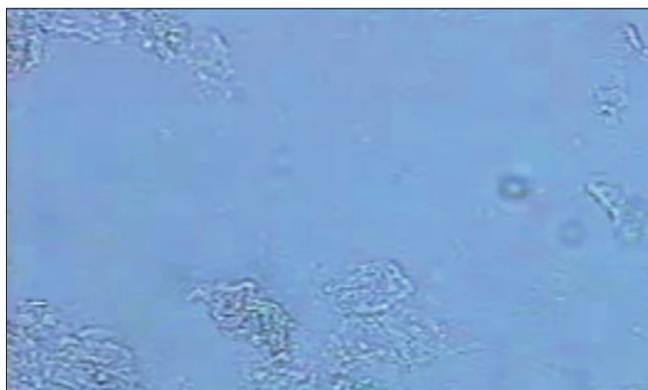


Рис. 3. Нативный мазок на флору «ключевые клетки» в мазке у пациентки А
Fig. 3 Native smear on the “key-cells” flora in the smear of patient A

Таблица 1. Бактериологическое исследование генитальной флоры у пациентки А
Table 1. Bacteriological examination of the genital flora in patient A

Микроорганизмы / Microorganisms	Количество, КОЕ/мл / Quantity, KOE / ml
Ureaplasma spp.	<10 ⁴
Staphylococcus aureus	>10 ⁶

Таблица 2. Определение чувствительности к антибиотикам выделенной условно-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*)
Table 2. Determination of antibiotic sensitivity of the isolated opportunistic flora (*Staphylococcus aureus*)

Наименование Name	Чувствительность / Sensitivity
Азитромицин / Azithromycin	R
Джозамицин / Josamycin	S
Доксициклин / Doxycycline	R
Клиндамицин / Clindamycin	R
Офлоксацин / Ofloxacin	I
Пристинамицин / Pristinamycin	S
Тетрациклин / Tetracycline	I
Эритромицин / Erythromycin	I

Примечание: **S – чувствителен, I – умеренно-устойчив, R – устойчив

Note: **S – sensitive, I – moderately stable, R – stable

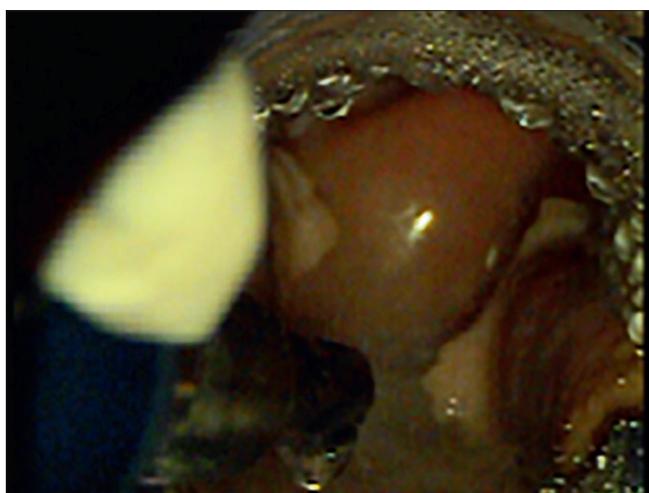


Рис. 5. Процедура НЧУЗК раствором хлоргексидина шейки матки пациентки А

Fig. 5. Procedure for ultrasonic cavitation with a chlorhexidine solution of the cervix of the patient A

флоры влагалища по данным влагалищного мазка, нормализация pH 4,5 по данным индикаторной полоски кольпо-теста (рис. 6).

Повторный бактериологический посев не дал роста выявленных ранее условно-патогенных микроорганизмов, отмечался рост *Lactobacillus* spp. 10⁴ КОЕ/мл.

Пациентка обратилась через 3 и 6 месяцев после лечения. Жалоб не предъявляла. По данным гинекологического осмотра в зеркалах: слизистая шейки матки и влагалища без патологических изменений, выделения слизистые, скудные. Мазок на флору – в норме. При бактериологическом исследовании отмечался рост *Lactobacillus* spp. 10⁸ КОЕ/мл, *Bifidobacterium* spp. 10⁶ КОЕ/мл.

Заключение

Антивирулентная комплексная терапия методом низкочастотной ультразвуковой кавитации водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% в сочетании с применением лиофилизированной культуры лактобактерий *L.casei rhamnosus Doderleini* интравагинально,

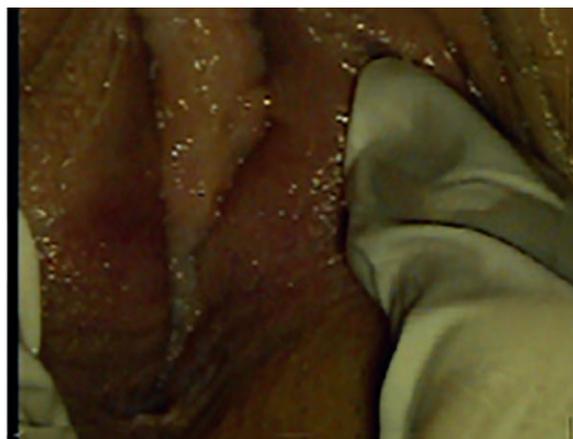
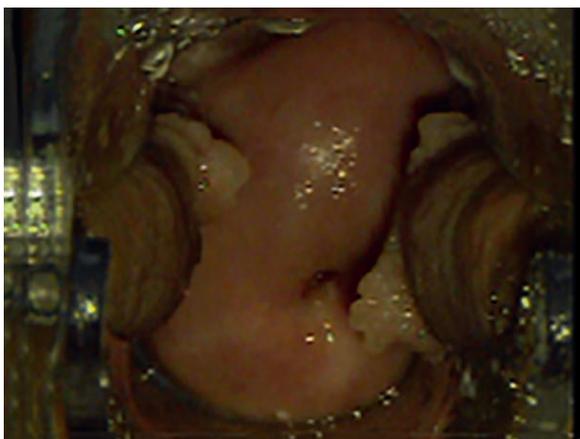


Рис. 6. Состояние вульвы, влагалища, шейки матки после проведенного курса лечения
Fig. 6. Condition of the vulva, vagina, cervix after the course of treatment

несомненно обладает огромным количеством преимуществ перед стандартной медикаментозной терапией. Этот метод является современным малоинвазивным, безболезненным, патогенетически обоснованным с высоким уровнем эффективности и безопасности, с высоким уровнем доказательности. Благодаря выраженным полученным клиническим эффектам, низкочастотная ультразвуковая кавитация может быть альтернативой лечебных схем антибактериальной терапии и применяться в условиях выявленной антибиотикорезистентности. Благоприятные исходы лечения урогенитальных инфекций, подтверждаемые результатами научных исследований отечественных и зарубежных ученых, диктуют необходимость введения процедуры ультразвуковой кавитации не только в условиях санаторно-курортного комплекса, но и в амбулаторное звено поликлиник и женских консультаций.

Таким образом, клинические наблюдения и полученные данные позволили нам сформулировать следующие выводы:

1. при оценке эффективности комплексной двухэтапной терапии методом ультразвуковой кавитации раствором хлоргексидина глюкуроната и последующего применения пробиотиков в клиническом случае рецидивирующего вульвовагинита и цервицита, вызванных антибиотикорезистентными инфекциями

выявлено отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев после проведенного лечения;

2. комплексная противорецидивная терапия в наблюдаемом клиническом случае не приводила к возникновению бактериального вагиноза и аэробного вагинита в отдаленном периоде после купирования рецидивов;
3. применение комплексной противорецидивной терапии у обследуемой пациентки не сопровождалось появлением побочных реакций и нежелательных явлений;
4. применяемая комплексная противорецидивная терапия способствовала исчезновению урогенитальных инфекций и активации роста лактобактерий в вагинальной среде у обследуемой пациентки, что может являться основанием для формирования клинической модели проекта научно-клинического исследования;
5. полученные данные в клинических наблюдениях являются основанием для проведения рандомизированного научного клинического исследования с целью повышения критериев доказательности и обоснования клинической эффективности метода, с возможностью транслирования комплексной противорецидивной терапии антибиотикорезистентных инфекционных заболеваний для применения в гинекологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лямин А. В., Боткин Е. А., Жестков А. В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; (4): 268–275.
2. Шендеров Б. А. Метабиотики-новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека. Вестник восстановительной медицины. 2017; 80 (4): 40–49.
3. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013; 8 (1): e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
4. Venkatesan N., Perumal G., Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria. Future Microbiology. 2015; 10 (11): 1743–1750. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.69>
5. Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Кончакова Е. Д., Лазарева А. В., Чистякова В. П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; (141): 51–58.
6. Cargill J. S., Upton M. Low concentrations of vancomycin stimulate biofilm formation in some clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. Journal of Clinical Pathology. 2009; 62 (12): 1112–1116. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.069021>
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2015; 291 (3): 605–609. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3484-1>
8. Turovskiy Y., Cheryan T., Algburi A. et al. Susceptibility of Gardnerella vaginalis biofilms to natural antimicrobials subtilisin, ε-poly-L-lysine, and lauramide arginine ethylester. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2012; 284762. <https://doi.org/10.1155/2012/284762>
9. Олескин А. В. Сетевые структуры, социальная организация микроорганизмов и взаимоотношения микробиота-хозяин. Вестник восстановительной медицины. 2016; 71 (1): 29–36.

10. Algburi A., Volski A., Chikindas M.L. Natural antimicrobials subtilosin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli. *Pathogens and Disease*. 2015; 73 (5): ftv018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv018>
11. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193 (11): 1478–1486. <https://doi.org/10.1086/503780>
12. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 194 (6): 828–836. <https://doi.org/10.1086/506621>
13. Castro J., Alves P., Sousa C. et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Scientific Reports*. 2015; (5): 11640. <https://doi.org/10.1038/srep11640>
14. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Innate immune components affect growth and virulence traits of bacterial-vaginosis-associated and non-bacterial-vaginosis-associated *Gardnerella vaginalis* strains similarly. *Pathogens and Disease*. 2018; 76 (9). <https://doi.org/10.1093/femspd/fty089>
15. Jakubovics N.S., Yassin S.A., Rickard A.H. Community interactions of oral streptococci. *Advances in Applied Microbiology*. 2014; (87): 43–110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5>
16. Qu Y., Daley A.J., Istivan T.S., Garland S.M., Deighton M.A. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2010; (9):16 p. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-16>
17. Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Круglyak Д.А., Геворкян Г.А. Детская гинекология: этапы медицинской реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 85 (3): 63–67.
18. Барашков Г.Н., Котенко Н.В., Гигинейшвили Г.Р., Ланберг О.А. Применение гидродинамических фитоароматических ванн в сочетании с пеллоидотерапией у женщин в период менопаузального перехода. *Вестник восстановительной медицины*. 2019; 94 (6): 17–21.
19. Кравченко Е.Н., Таричко В.Г., Кожевников С.Н., Васильева М.В. Использование озонотерапии в лечении климактерического синдрома. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 70 (6): 74–77.

REFERENCES

1. Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v meditsine, svyazannyye s bakterial'nymi plonkami [Problems in medicine associated with bacterial films]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; (4): 268–275 (In Russ.).
2. Shenderov B.A. Metabiotiki-novaya tekhnologiya profilaktiki zabolevaniy, svyazannykh s mikroekologicheskim disbalansom cheloveka [Novel prophylactic technology of diseases associated with microecological imbalance of human being]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017; 80 (4): 40–49 (In Russ.).
3. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>
4. Venkatesan N., Perumal G., Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria. *Future Microbiology*. 2015; 10 (11): 1743–1750. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.69>
5. Chebotar I.V., Mayansky A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistyakova V.P. Antibiotikorezistentnost' bioplonochnykh bakteriy [Antibiotic resistance of biofilm bacteria]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; (141): 51–58 (In Russ.).
6. Cargill J.S., Upton M. Low concentrations of vancomycin stimulate biofilm formation in some clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Clinical Pathology*. 2009; 62 (12): 1112–1116. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.069021>
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 291 (3): 605–609. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3484-1>
8. Turovskiy Y., Cheryan T., Algburi A. et al. Susceptibility of *Gardnerella vaginalis* biofilms to natural antimicrobials subtilosin, ε-poly-L-lysine, and lauramide arginine ethylester. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2012; 284762. <https://doi.org/10.1155/2012/284762>
9. Oleskin A.V. Setevyye struktury, sotsial'naya organizatsiya mikroorganizmov i vzaimootnosheniya mikrobiota-khozyain [Network structures, social organization of microorganisms, and microbiota-host interactivity]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2016; 71 (1): 29–36 (In Russ.).
10. Algburi A., Volski A., Chikindas M.L. Natural antimicrobials subtilosin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of *Gardnerella vaginalis* but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli. *Pathogens and Disease*. 2015; 73 (5): ftv018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv018>
11. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193 (11): 1478–1486. <https://doi.org/10.1086/503780>
12. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 194 (6): 828–836. <https://doi.org/10.1086/506621>
13. Castro J., Alves P., Sousa C. et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Scientific Reports*. 2015; (5): 11640. <https://doi.org/10.1038/srep11640>
14. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Innate immune components affect growth and virulence traits of bacterial-vaginosis-associated and non-bacterial-vaginosis-associated *Gardnerella vaginalis* strains similarly. *Pathogens and Disease*. 2018; 76 (9). <https://doi.org/10.1093/femspd/fty089>
15. Jakubovics N.S., Yassin S.A., Rickard A.H. Community interactions of oral streptococci. *Advances in Applied Microbiology*. 2014; (87): 43–110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5>
16. Qu Y., Daley A.J., Istivan T.S., Garland S.M., Deighton M.A. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2010; (9):16 p. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-16>
17. Ipatova M.V., Malanova T.B., Kruglyak D.A., Gevorkyan G.A. Detskaya ginekologiya: etapy meditsinskoj reabilitatsii [Pediatric gynecology: stages of medical rehabilitation]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018; 85 (3): 63–67 (In Russ.).
18. Barashkov G.N., Kotenko N.V., Gigineyshvili G.R., Lanberg O.A. Primeneniye gidrodinamicheskikh fitoaromaticheskikh vann v sochetanii s peloidoterapiyey u zhenshchin v period menopauzal'nogo perekhoda [Hydrodynamic phytoaromatic baths and peloidotherapy in women during menopausal transition period]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019; 94 (6): 17–21 (In Russ.).
19. Kravchenko Ye. N., Tarichko V.G., Kozhevnikov S.N., Vasil'yeva M.V. Ispol'zovaniye ozonoterapii v lechenii klimaktericheskogo sindroma [Ozone therapy usage in the treatment of climacteric syndrome]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2015; 70 (6): 74–77 (In Russ.).

Информация об авторах:

Котенко Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: KotenkoNV@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-791X>

Борисевич Ольга Олеговна, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: BorisevichOO@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3175-6308>

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Natalya V. Kotenko, Cand. Sci (Med.), leading researcher of the Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, e-mail: KotenkoNV@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6501-791X>

Olga O. Borisevich, junior researcher of the Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health Department, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, e-mail: BorisevichOO@nmicrk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3175-6308>

Contribution: the authors contributed equally to this article.

