

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ И ЧИСЛЕННОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА У ЖЕНЩИН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С 5-СУТОЧНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИЕЙ

© 2025 г. Д. В. Комиссарова*, В. К. Ильин, А. А. Маркин, О. А. Журавлёва, А. Л. Воронцов

ФГБУН ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: d.komisarova@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.09.2024 г.

После доработки 07.10.2024 г.

Принята к публикации 08.10.2024 г.

Целью данной работы является изучение взаимосвязи уровней гормонов и численности микроорганизмов вагинального биотопа у женщин в эксперименте с 5-суточной “сухой” иммерсией (СИ). В исследовании принимали участие 6 женщин в возрасте от 25 до 40 лет. Продолжительность пребывания в СИ составила 5 сут. В течение всего эксперимента испытуемые использовали ежедневно на ночь 1 вагинальную капсулу, содержащую аутологичные лактобациллы в титре 10^7 КОЕ/мл (вспомогательные вещества — магния стеарат — 3 мг, лактоза моногидрат — достаточное количество до получения массы содержимого капсулы 400 мг). Участвующие в исследовании женщины принимали 1 раз в сутки утром, начиная с 1 дня СИ и в течение 30 сут после ее окончания, препарат на основе лактоферрина в количестве 400 мг. Для изучения состояния микрофлоры влагалища и цервикального канала были взяты пробы до начала эксперимента (“До”), через 5–7 дней (“После”) и через 34–36 дней (“После+34”) после окончания иммерсии. Забор крови для измерения количества эстрадиола и пролактина проводился в те же периоды, что и отбор вагинального биоматериала. Все три точки выпадали на 19–22 дни менструального цикла. Вагинальное содержимое и отделяемое цервикального канала засеивали на селективные и неселективные агаризованные плотные питательные среды. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом *MALDI-TOF-MS* анализа с использованием время-пролетного масс-спектрометра *Microflex LT* с программным обеспечением *Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия)* версии 4.0. Концентрации эстрадиола и пролактина измеряли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов (*DBC, Канада*) на планшетном иммуноферментном анализаторе *Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США)*. В результате проведенных исследований была выявлена взаимосвязь между уровнями пролактина и эстрадиола и некоторыми представителями микробиоты влагалища и цервикального канала. Наиболее чувствительными к уровням эстрадиола и пролактина являются представители семейства *Lactobacillus spp.* Кроме *Lactobacillus spp.* на количество эстрадиола и пролактина влияют представители семейств *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, а также *B. bifidum* и *C. acnes*. Таким образом, в условиях, имитирующих отдельные факторы космического полета, необходимо уделять пристальное внимание контролю гормонального статуса женщин — участниц эксперимента и поддержанию количества *Lactobacillus spp.* в пределах нормы для предотвращения развития дисбиотических состояний влагалища и цервикального канала.

Ключевые слова: эстрадиол, пролактин, “сухая” иммерсия, микрофлора влагалища.

DOI: 10.31857/S0131164625010103 **EDN:** VMGGZH

В современном мире женщины сталкиваются с различными факторами, которые могут влиять на их здоровье и благополучие. Одним из таких факторов является изменение уровня гормонов в организме, которое может быть связано с различными физиологическими процессами или заболеваниями. В свою очередь, изменения гормонального фона могут оказывать влияние на численность

микроорганизмов вагинального биотопа у женщин [1].

Космический полет (КП) — это сложный и многофакторный процесс, который может оказывать воздействие на различные системы организма. Исследования влияния КП на уровни половых гормонов у женщин ограничены, но есть данные о том, что невесомость может негативно влиять на

гормональный статус [2]. Во время КП на организм человека воздействуют такие факторы, как микрогравитация, космическая радиация, изоляция, стресс. Это может привести к изменениям в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая регулирует выработку половых гормонов. В одном из исследований было обнаружено, что у женщин-астронавтов во время космических миссий наблюдалось снижение уровня лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, которые регулируют менструальный цикл и овуляцию. Кроме того, отмечалось снижение концентрации эстрадиола — основного женского полового гормона [3].

Вагинальный биотоп представляет собой сложную экосистему, которая включает в себя различные виды микроорганизмов, такие как бактерии, грибы и вирусы, при этом в норме доминирующим видом микроорганизмов должны являться *Lactobacillus spp.* При изменении гормонального баланса численность и состав микроорганизмов могут меняться, что может привести к различным заболеваниям и нарушениям [4, 5].

Исследование взаимосвязи гормонального статуса и микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин, участвующих в экспериментах, имитирующих отдельные факторы КП, имеет важное значение для обеспечения здоровья и благополучия женщин-космонавтов во время полета и после него, поскольку позволит выявить возможные риски для здоровья и разработать меры по их предотвращению или минимизации.

Целью данной статьи является изучение взаимосвязи уровней гормонов и численности микроорганизмов вагинального биотопа у женщин в эксперименте с 5-суточной “сухой” иммерсией (СИ).

МЕТОДИКА

Метод СИ позволяет воспроизводить физиологические эффекты коротких КП [6, 7].

Во время эксперимента испытуемого, одетого в нижнее белье, укладывали на платформу на гидроизолирующую пленку в иммерсионную ванну эргономического дизайна, заполненную водой. Иммерсионная ванна сконструирована таким образом, что когда платформа опускалась, испытуемый оказывался погруженным в воду полностью, за исключением головы. Таким образом, после погружения он находился в безопорном подвешенном состоянии: имитируемой невесомости. Участникам исследования позволяли покидать ванну только на десять минут в сутки для принятия душа и совершения гигиенических процедур.

Метод СИ позволяет воспроизвести такие эффекты КП, как перераспределение жидких сред,

гиподинамия и сокращенная программа гигиенических процедур.

В исследовании принимали участие 6 женщин в возрасте от 25 до 40 лет. Продолжительность пребывания в условиях СИ составила 5 сут. В течение всех 5 сут женщины использовали ежедневно перед отходом ко сну 1 вагинальную капсулу, содержащую аутологичные лактобациллы в титре 10^7 КОЕ/мл (вспомогательные вещества — магния стеарат — 3 мг, лактоза моногидрат — достаточное количество до получения массы содержимого капсулы 400 мг). Перорально 1 раз в сутки утром, начиная с 1 дня СИ и в течение 30 сут после окончания СИ, участницы исследования принимали препарат на основе лактоферрина в количестве 400 мг. Препарат на основе лактоферрина и аутопробиотические свечи использовали для коррекции и предотвращения дисбиотических изменений микрофлоры влагалища и цервикального канала.

Для изучения состояния микрофлоры отделяемое влагалища и цервикального канала было отобрано до начала эксперимента на 19—22 дни менструального цикла (“До”), через 5—7 дней после окончания иммерсии (19—22 дни цикла, “После”) и через 34—36 дней после окончания иммерсии (19—22 дни следующего цикла, “После+34”).

Микробиологический анализ состава микрофлоры влагалища и цервикального канала женщин во всех экспериментах проводили на базе института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России (г. Москва). Всем испытуемым выполняли микроскопию вагинального отделяемого, окрашенного по Грамму, и культуральное исследование в соответствии с медицинской технологией “Интегральная оценка состояния микрофлоры влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов” [8]. Взятие материала осуществляли стерильным дакроновым тампоном из заднего свода влагалища и после обработки шейки матки стерильным ватным тампоном — из цервикального канала в пробирки с транспортной средой Эймса (*Medical Wire*, Англия). Вагинальное содержимое и отделяемое цервикального канала засеивали на селективные и неселективные агаризованные плотные питательные среды. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский агар, хромогенную прозрачную среду *Brilliance* (*Oxoid*, Великобритания), маннит-солевой агар (*Himedia*, Индия), энтерококковый агар, среду Эндо и агар Сабуро (ФГУН “ГИЦПМ и Б”, г. Оболенск). Инкубировали посевы в условиях CO_2 инкубатора (*Jouan*, Франция). Лактобациллы культивировали на среде лактобакагар (ФГУН “ГИЦПМ и Б”, г. Оболенск), строгие анаэробы — на прeredуцированном агаре Шедлера (*Oxoid*, Великобритания) с необходимыми добавками в условиях анаэробного

бокса (*Whitley DG 250 Anaerobic Workstation*, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N_2 — 80%; CO_2 — 10%; H_2 — 10%). Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом *MALDI-TOF-MS* анализа с использованием времяпролетного масс-спектрометра *Microflex LT* с программным обеспечением *Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия)* версии 4.0.

Забор крови для измерения количества эстрадиола и пролактина проводили в те же точки, что и отбор вагинального биоматериала, т. е. до начала эксперимента на 19—22 дни менструального цикла, через 5—7 дней после окончания иммерсии (19—22 дни цикла) и через 34—36 дней после окончания иммерсии (19—22 дни следующего цикла).

Концентрации эстрадиола и пролактина измеряли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов (*DBC, Канада*) на планшетном иммуноферментном анализаторе *Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе динамики эстрадиола и пролактина было обнаружено, что статистически достоверные различия имеются только по уровню эстрадиола между точками отбора проб “До” и “После+34” сутки (табл. 1).

Результаты статистической обработки данных, полученных ДО начала эксперимента. Регрессионный анализ данных, полученных до эксперимента, выявил, что пролактин влияет на количество *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. fermentum* в вагинальном биотопе. Корреляции всех видов лактобацилл с пролактином положительные, т. е. при увеличении количества пролактина количество вышеупомянутых микроорганизмов также возрастает.

Несмотря на то, что микробиологическая эндокринология является одним из новых, но бурно развивающихся направлений, в литературе представлено мало данных относительно взаимосвязи

пролактина с вагинальной микробиотой. Вероятнее всего, пролактин влияет на биоценоз влагалища опосредованно. Продукция пролактина стимулируется эстрогенами, в чем задействованы такие механизмы, как повышение митотической активности лактотрофов, усиление транскрипции и трансляции гена пролактина посредством связывания с β -рецепторами эстрогена, не прямое моделирование синтеза пролактина посредством усиления экспрессии генов вазоинтестинального пептида и другие [9]. В еще одной работе изучалось влияние интравагинального препарата на основе *L. rhamnosus* на исход беременности в циклах внутриматочной инсеминации. Кроме того, у исследуемых женщин измерялись уровни гормонов. В настоящей работе было отмечено небольшое снижение количества пролактина в ответ на повышение количества лактобацилл [10].

Имеющиеся данные весьма противоречивы, и на настоящий момент нет четкого понимания, как именно взаимосвязаны уровни пролактина с различными представителями микробиоты влагалища. В нашем исследовании удалось установить положительную корреляцию между пролактином и некоторыми видами лактобацилл. Интересно отметить, что при оценке обратной взаимосвязи, т. е. влияния бактерий на уровни гормонов, было обнаружено, что *L. gasseri* также положительно влияет на уровень пролактина, т. е. взаимосвязь данной бактерии с пролактином обоюдная — при изменении одного из показателей неизбежно будет меняться и другой. Для двух других видов лактобацилл подобного обнаружено не было, т. е. строго при изменении количества пролактина их количество также меняется, но не наоборот.

Отдельно оценивалась взаимосвязь уровней эстрадиола и количества микроорганизмов в вагинальном биотопе. С помощью регрессионного анализа было выявлено, что на концентрацию эстрадиола в крови влияет группа бактерий, вклад каждой из которых в эту взаимосвязь отображен

Таблица 1. Концентрации эстрадиола и пролактина у женщин в динамике эксперимента с 5-суточной “сухой” иммерсией

Гормон	Референсные значения	<i>Me (LQr-UQr); N = 7</i>		
		фон	+ 7 сутки	+ 34 сутки
Эстрадиол	Фолликулярная фаза: 15—120 пг/мл	50.79 (40.50—131.86)	56.53 (50.48—70.66)	48.07 (35.40—74.21)*
	Овуляторная фаза: 200—400 пг/мл			
	Лютеиновая фаза: 175—325 пг/мл			
Пролактин	1.2—19.5 нг/мл	12.60 (11.50—16.40)	14.40 (10.40—16.00)	12.10 (8.30—21.20)

Примечание: достоверные различия с фоновыми значениями по критерию Уилкоксона, * — $p < 0.05$.

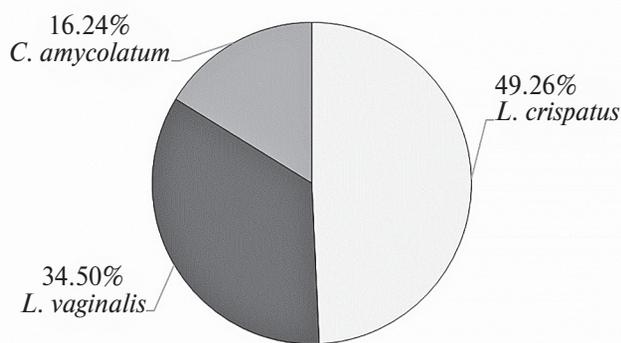


Рис. 1. Вклад количества различных микроорганизмов в вагинальном биотопе в количество эстрадиола.

на рис. 1. Наибольшее влияние в концентрации эстрадиола в крови вносили бактерии *L. crispatus* и *L. vaginalis*. Положительную корреляцию с эстрадиолом имел и *C. amycolatum*.

Также был проведен факторный анализ данных в точке отбора проб “До”. В результате было выявлено, что на систему “гормоны – бактерии вагинального биотопа” влияет 5 факторов.

На первый фактор пришлось 36.7% всей информации. В него не вошел ни один из гормонов, однако были объединены 6 микроорганизмов: *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *S. anginosus*, *C. amycolatum*, *P. lymphophilum* и *E. spinifera*. Все перечисленные микроорганизмы (за исключением *C. amycolatum*) являются условно-патогенными и, согласно коэффициентам корреляции, изменяются синхронно и односторонне – т. е. все вместе либо увеличиваются, либо уменьшаются. Интересно отметить, что в группу вошел представитель грибковой флоры – *E. spinifera* – и среди подавляющего большинства факультативно-анаэробных микроорганизмов – один облигатно-анаэробный: *P. lymphophilum*. Известно, что стафилококки и корнебактерии кожных покровов человека, вероятнее всего, связаны взаимной кооперацией и защитой, т. е. их количество коррелирует положительно [11]. Имеются данные о том, что *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *P. lymphophilum* чаще всего встречаются вместе в группах обследуемых с бессимптомной бактериурией [12]. Важно отметить, что *C. amycolatum* рассматривается некоторыми исследователями как протективный микроорганизм, способный вырабатывать пероксид и проявлять антагонистическую активность в отношении условно-патогенной флоры [13]. Неясным остается то, почему изменения в численности микроорганизмов данного фактора однонаправленные, хотя следовало бы ожидать отрицательной корреляции между *C. amycolatum* и остальными представителями микробиоты, составляющими первый фактор. Имеются данные и о том, что *C. amycolatum* могут проявлять себя

как условно-патогенные микроорганизмы, вызывая вагиниты [14]. Вероятнее всего, первый фактор связан с дисбактериальными изменениями во влагалищном биотопе, важную роль в которых может играть дисфункция яичников. Как известно, при нарушении продукции эстрогенов обсемененность влагалища и цервикального канала условно-патогенными микроорганизмами становится обратно пропорциональной содержанию в них лакто- и бифидобактерий [15].

На второй фактор пришлось 26.7% всей информации. В него вошли *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. fermentum* и гормон пролактин. Полученные данные полностью совпадают с данными регрессионного анализа. Учитывая то, что именно пролактин влиял на количество лактобацилл, можно предположить, что вторым фактором, вероятнее всего, является фактор (или комплекс факторов), влияющий непосредственно на пролактин. Как известно, пролактин тесно связан со стрессовыми состояниями, болью, физической нагрузкой и многими другими факторами. Гиперпролактинемия может быть обусловлена приемом некоторых препаратов, инсулинорезистентностью и патологиями гипофиза. Таким образом, поддержание количества пролактина в пределах физиологической и возрастной нормы является важным для сохранения здоровья женщины в целом.

На третий фактор пришлось 18.3% всей информации. Он, как и первый фактор, собрал только микроорганизмы: *E. coli*, *S. capitis*, *P. kudriavzevi*, *L. crispatus*. Интересно отметить, что согласно коэффициентам корреляции, первые три микроорганизма отрицательно коррелируют с *L. crispatus*. Известно, что лактобациллы конкурируют и подавляют рост как кишечной палочки, так и некоторых видов стафилококков [16, 17]. Относительно взаимосвязей *P. kudriavzevi* и *L. crispatus* информации в научной литературе достаточно мало. Некоторые исследователи отмечают потенциал *P. kudriavzevi* связывать кадмий и свинец и проявлять антиоксидантную активность [18], однако многие исследования отмечают, что этот микроорганизм способен вызывать кандидоз и, более того, обладает меньшей восприимчивостью к флуконазолу – стандартному препарату, используемому для лечения кандидоза. Учитывая имеющиеся сведения, вероятнее всего, третий фактор также связан с дисбактериальными расстройствами вагинального биотопа, однако имеет более четкие критерии: изменение количества *L. crispatus*, которое может повлиять на увеличение или снижение количества трех других видов микроорганизмов этого фактора.

На четвертый фактор пришлось 10.5% всей информации. В него вошел единственный вид бактерий: *L. vaginalis*. *Limosilactobacillus spp* – это род гетероферментативных, анаэробных молочнокислых бактерий, который был отделен от рода *Lactobacillus*

spp в 2020 г. Большинство штаммов данного вида способны продуцировать экзополисахариды из сахарозы. Некоторые штаммы данного вида рассматриваются как пробиотические [19]. Тем не менее, учитывая отрицательную корреляцию с эстрадиолом данного вида микроорганизмов, необходимы дальнейшие исследования относительно возможности и резонности использования данного вида как пробиотического в особенности в отношении вагинального биотопа.

На пятый фактор пришлось 7.8% всей информации, и он содержит только один вид микроорганизмов: *S. hominis*. В литературе отмечено, что некоторые штаммы данного вида стафилококка в качестве пищевой добавки способны продуцировать бактериоцин, обладающий антагонистической активностью по отношению к условно-патогенному *S. aureus* [20]. Тем не менее, как и другие виды стафилококков в вагинальном биотопе, этот микроорганизм принято рассматривать как условно-патогенный.

При анализе данных по цервикальному каналу в периоде “До” было выявлено, что пролактин влияет на следующие виды бактерий: *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *S. epidermidis*. Все выявленные корреляции были положительными, т. е. при увеличении количества пролактина численность данных бактерий возрастает. Данные практически полностью совпадают с полученными в вагинальном биотопе, однако имеется дополнительная корреляция с *S. epidermidis*. Имеются сведения о том, что пролактин способен усиливать интернализацию *S. aureus* и ингибировать некоторые элементы иммунного ответа хозяина [21]. Данное исследование было выполнено на культуре клеток с использованием бычьего пролактина, однако синергическое воздействие стафилококков и пролактина, отмеченное и в нашем исследовании, позволяет предположить, что *S. epidermidis*, вероятно, имеет схожий механизм взаимодействия с пролактином и клетками хозяина.

Также была выявлена слабая, на грани статистической достоверности, положительная корреляция эстрадиола с *L. crispatus* в биотопе цервикального канала, т. е. при увеличении количества данного вида лактобацилл количество эстрадиола увеличивалось.

На пролактин же оказывали влияние два вида микроорганизмов, вклад которых продемонстрирован на рис. 2.

Корреляция пролактина с данными видами лактобацилл в цервикальном канале была положительной. Интересно отметить, что в вагинальном биотопе было отмечено влияние на количество пролактина другого вида лактобацилл — *L. gasseri*.

Обратного влияния гормонов на какие-либо виды микроорганизмов в цервикальном канале обнаружено не было.

Результаты статистической обработки данных, полученных ПОСЛЕ окончания эксперимента. Поскольку влияния гормонов на микроорганизмы после эксперимента оценивать не представляется возможным из-за того, что женщины использовали аутопробиотические свечи (т. е. было “искусственное” влияние на микробиоту, явно не зависящее от гормонального фона), в точках отбора проб “После” и “После+34” исследовалось только влияние микроорганизмов на уровни гормонов.

При анализе влияния микроорганизмов вагинального биотопа на эстрадиол в точке отбора проб “После” были получены данные, представленные на рис. 3.

Интересно отметить, что все три бактерии имели положительную корреляцию с эстрадиолом, т. е. при увеличении их количества концентрация эстрадиола в крови, в свою очередь, увеличивается.

Количество пролактина, согласно регрессионному анализу, положительно коррелировало с численностью бифидобактерий в вагинальном биотопе в точке отбора проб “После”.

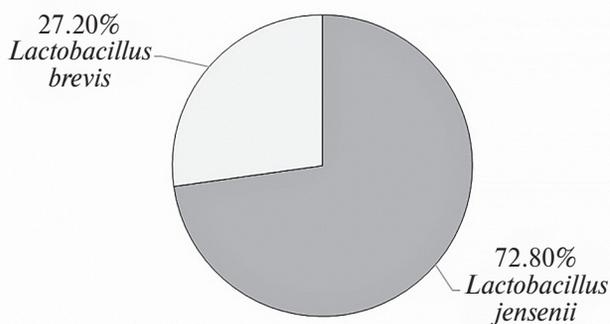


Рис. 2. Вклад количества различных видов микроорганизмов цервикального канала в количество пролактина.

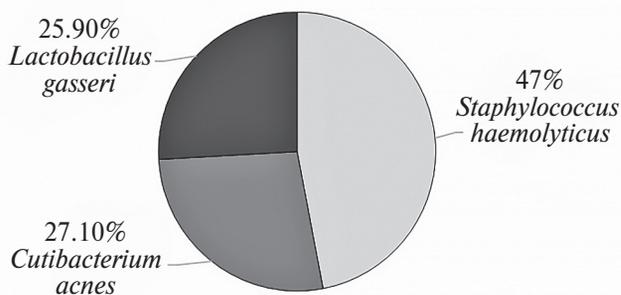


Рис. 3. Вклад различных бактерий вагинального биотопа в количество эстрадиола в точке пробоотбора “После” согласно данным регрессионного анализа.

В цервикальном канале единственная полученная корреляция соответствовала положительной корреляции *S. anginosus* с эстрадиолом в точке отбора проб “После”.

Результаты статистической обработки данных, полученных ПОСЛЕ+34 суток окончания эксперимента. При анализе данных в точке отбора проб “После+34” было выявлено, что концентрация эстрадиола в крови коррелирует с количеством трех бактерий (рис. 4). Причем с *S. hominis* и *L. gasseri* корреляции отрицательные (т. е. при увеличении количества данных микроорганизмов концентрация эстрадиола уменьшается), а с *L. jensenii* корреляция положительная.

Данные, полученные для *S. hominis*, можно сравнить с аналогичной корреляцией, полученной в точке отбора проб “После”, где другой вид стафилококков, *S. haemolyticus*, коррелировал с уровнем эстрадиола, хотя корреляция была положительной.

Взаимосвязь *L. jensenii* с количеством эстрадиола ранее не была описана в литературе, однако, учитывая родство *L. jensenii* и *L. crispatus*, логично

предположить, что в основе полученной нами корреляции лежат те же механизмы. Хотя ранее исследовалось только влияние эстрадиола на *L. crispatus*, вероятно, существует и обратное влияние бактерий на уровни эстрадиола.

В точке отбора проб “После+34” были выявлены корреляции между количеством ряда бактерий вагинального биотопа и концентрацией пролактина в крови (рис. 5).

Как видно из рис. 5, наибольший вклад в количество пролактина вносили *L. jensenii* и *S. epidermidis*. Учитывая то, что регрессионный анализ данных, полученных до эксперимента, выявил, что пролактин влияет на численность *L. jensenii* как в вагинальном биотопе, так и в цервикальном канале, логично заключить, что присутствует взаимное влияние данного вида лактобацилл и пролактина. Причем во всех случаях корреляция положительная. Корреляция же *S. epidermidis* с количеством пролактина была отрицательной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь уровней гормонов и численности некоторых представителей влажной микробиоты и микробиоты цервикального канала.

Основные корреляции были обнаружены для различных видов *Lactobacillus spp*, что является в определенной степени закономерным, учитывая то, что лактобациллы составляют в норме более 99% всех бактерий, заселяющих вагинальный биотоп у женщин фертильного возраста. Иммунный профиль слизистой оболочки влагалища подвержен колебаниям в зависимости от гормональных циклов, так, например, более высокие уровни IgA и IgG наблюдаются непосредственно перед овуляцией, а самые низкие – во время менструации. Эпителий влагалища покрыт слоем слизи, который также регулируется гормональными колебаниями, например, утолщение слизистого слоя связано с действием прогестерона [22]. Гликоген, вырабатываемый вагинальным эпителием, является источником питательных веществ для бактерий [23].

Полученные в нашем исследовании данные о взаимосвязи некоторых представителей микрофлоры влагалища с уровнем эстрадиола свидетельствуют о важности изучения не только влияния гормонов на профиль микробных сообществ различных биотопов, но и на необходимость более пристального изучения вклада микроорганизмов в различные биохимические процессы в организме хозяина, сказывающиеся на продукции различных гормонов. Известно, что эстрадиол не оказывает прямого влияния на *L. crispatus*, однако способствует усилению адгезии лактобацилл на поверхности вагинального эпителия, т. е. активизирует

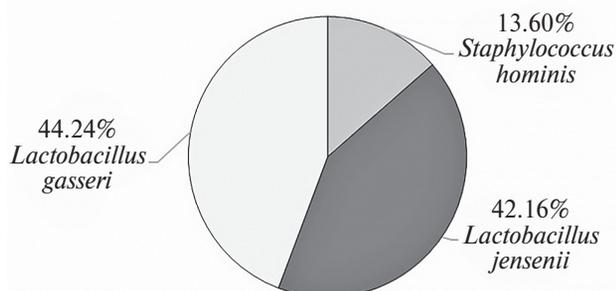


Рис. 4. Вклад различных бактерий вагинального биотопа в количество эстрадиола в точке пробоотбора “После+34” согласно данным регрессионного анализа.

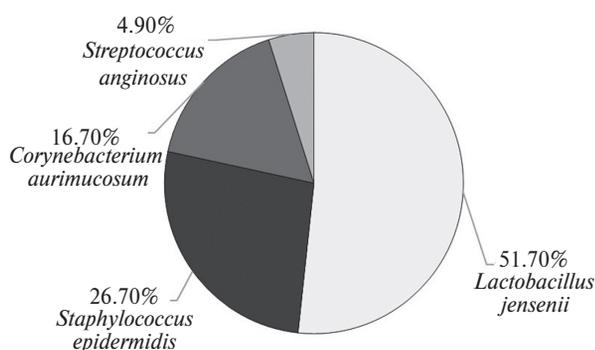


Рис. 5. Вклад различных бактерий вагинального биотопа в количество пролактина в точке пробоотбора “После+34” согласно данным регрессионного анализа.

образование бактериальной биопленки и, таким образом, улучшает защиту от патогенных микроорганизмов [24]. Относительно же обратного влияния — лактобацилл на продукцию эстрадиола — исследований в настоящее время не проводилось. В исследовании, посвященном изучению совместного действия эстрадиола и лактобацилл в отношении *C. albicans*, было выявлено, что *C. albicans* индуцировала экспрессию генов мРНК, связанных с воспалительными цитокиновыми реакциями, связанными с путями передачи сигнала ядерным фактором-каппа В (NF- κ B) и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК). Эстрадиол подавлял экспрессию мРНК интерлейкина 1 α , IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Пробиотические лактобактерии, индуцированные интерлейкинами, подавляли рост кандиды совместно с 17 β -эстрадиолом, т. е. генный воспалительный ответ, вызванный *C. albicans*, испытывал влияние как эстрадиола, так и лактобацилл [25].

До начала исследования влияние на эстрадиол оказывали бактерии *L. crispatus*, *L. vaginalis* и *C. amycolatum*. Интересно отметить, что коэффициенты корреляции у *L. crispatus* и *L. vaginalis* с эстрадиолом, выявленные до начала иммерсионного эксперимента, были с противоположным знаком. То есть при увеличении количества *L. crispatus* количество эстрадиола увеличивалось, в то время как при увеличении количества *L. vaginalis* концентрация эстрадиола в крови уменьшалась. Корреляция же *C. amycolatum* была положительной.

Разнонаправленный характер взаимосвязи двух представителей лактобацилл может быть связан с различными метаболитами, производимыми этими бактериями. Например, доказано, что разные штаммы *L. crispatus* и *L. vaginalis* обладают разной гидрофобностью и способностью к аутоагрегации [26].

Относительно представителей коринебактерий в вагинальном биотопе, как было отмечено ранее, имеются несколько точек зрения. Некоторыми исследователями отмечается антимикробная активность *C. amycolatum* в отношении *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* [27]. Однако имеются исследования, в которых отмечены случаи возникновения вагинитов, вызванных *C. amycolatum* [14].

После окончания иммерсии и, соответственно, 5-дневного использования аутопробиотических свечей на основе *Lactobacillus spp* обнаружилось несколько иные корреляции. Так, на количество эстрадиола оказывали влияние *L. gasseri*, а не *L. crispatus* и *L. vaginalis*, причем корреляция была положительной. Вклад в концентрацию эстрадиола в крови, согласно регрессионному анализу, вносили *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus haemolyticus*. Влияние данных бактерий на гормональный статус практически не изучалось ранее, но имеются

сведения об обратном влиянии. Так, например, известно, что численность *C. acnes* способна изменяться в зависимости от количества некоторых половых гормонов, например, тестостерона, который за счет увеличения доступности поверхностных липидов способствует усилению колонизации и размножения данной бактерии [28]. Имеются данные о том, что эстрадиол оказывает влияние на рост биопленок *Staphylococcus epidermidis* [29]. В проводимых ранее исследованиях доказано, что некоторые бактерии кишечного микробиома также могут оказывать влияние на эстрогены путем продукции предшественников, например, сульфат эстрона [30]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что и вагинальный микробиом способен оказывать влияние на уровни эстрадиола. Причем не только лактобациллы, являющиеся доминантными в данном биотопе.

Спустя срок, равный 34 сут после окончания иммерсии, влияние на эстрадиол *L. gasseri* сохранилось, однако корреляции были отрицательными. При этом положительные корреляции были отмечены для другого вида лактобацилл — *L. jensenii*. По-видимому, разные виды лактобацилл имеют разное влияние на уровень эстрадиола. Важно отметить, что количество эстрадиола к точке отбора проб “После+34” увеличилось по сравнению с “До”. При этом, как известно из анализа динамики микрофлоры, численность *Lactobacillus spp* увеличилась как после окончания СИ, так и спустя срок, равный 34 сут, по сравнению с численностью данных микроорганизмов до начала эксперимента за счет укрепления колонизационной резистентности вагинального биотопа применением аутопробиотических капсул на основе аутологичных штаммов *Lactobacillus spp*. У 5 из 6 женщин преобладающим видом лактобацилл являлись *L. crispatus*, которые и использовались для приготовления аутопробиотического препарата. У одной женщины *L. gasseri* были доминирующим видом, поэтому использовался именно этот вид лактобацилл в аутопробиотических капсулах. Ожидалось выявить корреляции эстрадиола с *L. crispatus*, однако, вероятно, при воздействии на биотоп аутологичными штаммами усиливаются связи других видов лактобацилл, содержащихся в меньших количествах в микробиоте влагалища, с гормональным профилем. Относительно связей *L. gasseri* с эстрадиолом сведений в литературе очень мало. Так, есть исследование, в котором косвенно через маркеры костного метаболизма подтверждается положительное влияние *L. gasseri* на костную ткань у крыс, у которых была произведена овариэктомия, т. е. уровень эстрадиола был ниже, чем у крыс контрольной группы [31]. Учитывая условия и цели экспериментов, сравнивать эти литературные данные с полученными в настоящем исследовании нельзя. Имеются сведения о том, что *L. gasseri* ингибирует рост некоторых

видов стафилококков [32], однако конкретно *S. hominis*, отрицательная корреляция с которым эстрадиола в период “После+34” была выявлена, в данных исследованиях не фигурирует.

Интересными являются и выявленные взаимосвязи пролактина и некоторых бактерий вагинального биотопа. В нашем исследовании были получены данные о том, что уровень пролактина в крови положительно коррелирует с количеством *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. fermentum* в вагинальном биотопе, кроме того, обнаружено, что численность *L. gasseri*, в свою очередь, положительно коррелирует с концентрацией пролактина в крови. То есть при увеличении количества пролактина, количество ряда видов лактобацилл также увеличивается. При этом и изменение в количестве *L. gasseri* оказывает влияние и на пролактин. Вероятным объяснением влияния *L. gasseri* на пролактин могут служить сложные биохимические процессы, вклад в которые вносят метаболиты *L. gasseri*. Влияние же пролактина на бактерии может быть связано с изменениями в эпителии влагалища, которые, в свою очередь, отразились на интенсивности размножения некоторых видов лактобацилл. Предполагается, что воздействие пролактина на культуру клеток эпителия влагалища подавляло экспрессию окклюдина [33]. Окклюдин является важным белком, обеспечивающим барьерную функцию. Известно, что некоторые штаммы *Lactobacillus acidophilus* способны усиливать экспрессию гена окклюдина в эпителиальных клетках кишечника [34], кроме того, имеются сведения о том, что *Lactobacillus rhamnosus GG* способен противостоять снижению экспрессии окклюдина, вызванному другими факторами [35]. Вероятно, подобный механизм наблюдается и в случае с некоторыми другими видами лактобацилл, что и проявилось в корреляциях между этими лактобациллами и пролактином.

На уровень пролактина после СИ, согласно регрессионному анализу, оказали влияние *Bifidobacterium bifidum*. Взаимосвязь вагинальных бифидобактерий с пролактином ранее не изучалась, однако имеются сведения о влиянии *Bifidobacterium Lactis V9* на синтез половых гормонов через ось “кишечник – мозг” [36]. Полученные нами данные подтверждают упомянутое ранее предположение.

Важно отметить, что до начала исследования было выявлено, что пролактин влияет на *L. jensenii*, а спустя срок, равный 34 сут, уже отмечено обратное влияние *L. jensenii* на пролактин. При этом в обоих случаях корреляции были положительными. О влиянии пролактина на микробиом влагалища сведений очень мало. Например, есть данные о том, что пролактин-индуцированный белок обладает антибактериальной активностью в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* [37]. Влияние же микробиоты на уровне пролактина практически не изучалось.

Имеются сведения о том, что у стерильных крыс наблюдались более высокие уровни пролактина [38]. В проделанном нами исследовании были выявлены корреляции пролактина не только с лактобациллами, но и с другими видами бактерий. Например, спустя срок равный 34 сут было отмечено влияние количества *S. epidermidis* и *C. aurimucosum* на уровень пролактина. В имеющихся в литературе данных высказано предположение о том, что пролактин стимулирует интернализацию *S. aureus* и моделирует экспрессию генов воспалительного ответа в эпителиальных клетках молочной железы [21]. Относительно связи пролактина с коринебактериями имеются сведения о том, что гиперпролактинемия является фактором риска при инфекции *C. kroppenstedtii*, вызывающей гранулематозный мастит и абсцесс молочной железы.

В целом, можно заключить, что существует взаимосвязь между уровнями эстрадиола и пролактина и количеством некоторых представителей микробиоты влагалища и цервикального канала. Наиболее чувствительными к уровням гормонов оказались бактерии *Lactobacillus spp*. При этом отмечается и обратное влияние – количества микроорганизмов в вагинальном биотопе и цервикальном канале на уровне гормонов в крови. Имеются основания полагать, что количество некоторых видов *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp* также может оказывать влияние на количество эстрадиола и пролактина. Полученные данные могут быть использованы для разработки как диагностических методов, так и для обоснования необходимости поддержания баланса вагинального биотопа и коррекции уровня гормонов с помощью пробиотических и аутопробиотических средств.

Несмотря на то, что механизмы этих процессов во многом остаются неясными и требуют дальнейшего изучения, очевидно, что поддержание нормальной микробиоты влагалища и цервикального канала и уровнем эстрадиола и пролактина, является важнейшей задачей в рамках сохранения здоровья репродуктивной системы женщин.

ВЫВОДЫ

1. Существует взаимосвязь между уровнями пролактина и эстрадиола и некоторыми представителями микробиоты влагалища и цервикального канала.
2. Наиболее чувствительными к уровням эстрадиола и пролактина являются представители семейства *Lactobacillus spp*.
3. Кроме *Lactobacillus spp*, на количество эстрадиола и пролактина влияют также представители семейств *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp* и *B. bifidum* и *C. acnes*.

4. В условиях, имитирующих отдельные факторы КП, необходимо уделять пристальное внимание контролю гормонального статуса женщин-участниц эксперимента и поддержанию количества *Lactobacillus spp* в пределах нормы для предотвращения развития дисбиотических состояний влагалища и цервикального канала.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках базовых тематик РАН *FRFM-2024-0035* и *FRFM-2024-0039*.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены биоэтической комиссией ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 645 от 07.09.2023 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей лабораторией исследования костных и метаболических эффектов микрогравитации Г.Ю. Васильевой и ее команде за организацию и проведение исследования 5-суточной “сухой” иммерсии.

Вклад авторов в публикацию. Д.В. Комиссарова – организация проведения исследований микрофлоры, статистическая обработка данных, описание данных. В.К. Ильин – составление дизайна эксперимента, описание данных. А.А. Маркин – составление дизайна эксперимента, анализ данных. О.А. Журавлева – статистическая обработка данных, интерпретация результатов по гормональной регуляции вагинального биотопа. А.Л. Воронцов – проведение исследований по определению концентраций гормонов в крови участниц эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Farage M.A., Miller K.W., Sobel J.D.* Dynamics of the vaginal ecosystem—hormonal influences // *Infect. Dis. Res. Treat.* 2010. V. 3. doi: 10.4137/IDRT.S3903
2. *Gimunová M., Paludo A.C., Bernaciková M., Bienertova-Vaska J.* The effect of space travel on human reproductive health: A systematic review // *NPJ Microgravity.* 2024. V. 10. № 1. P. 10.
3. *Mathyk B., Imudia A.N., Quaas A.M. et al.* Understanding how space travel affects the female reproductive system to the Moon and beyond // *NPJ Womens Health.* 2024. V. 2. P. 20. doi: 10.1038/s44294-024-00009-z
4. *Kaur H., Merchant M., Haque M.M., Mande S.S.* Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women’s gynecological lifecycle // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. P. 551.
5. *Ильин В.К., Комиссарова Д.В., Афонин Б.В. и др.* Влияние приема пробиотиков в составе напитка брожения на микрофлору кишечника, слизистых оболочек и состояние желудочно-кишечного тракта человека // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2022. Т. 56. № 3. С. 47.
6. *Розанов И.А., Кузнецова П.Г., Савинкина А.О. и др.* Психологическая поддержка на основе виртуальной реальности в эксперименте с трехсуточной “сухой” иммерсией // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2022. Т. 56. № 1. С. 55.
7. *Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е. и др.* 21-суточная “сухая” иммерсия: особенности проведения и основные итоги // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 4. С. 5.
8. *Анكيرская А.С., Муравьева В.В.* Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 8. № 1. С. 69.
9. *Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С. и др.* Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм.* 2023. Т. 20. № 3. С. 251.
10. *Rezaei Z., Adabi K., Feizabad E., Aliakbar M.* The effect of probiotic supplementation in intrauterine sperm insemination pregnancy rate // *Fertil. Gynecol. Androl.* 2023. V. 3. № 1. P. e136798.
11. *Kwaszewska A., Sobiś-Glinkowska M., Szewczyk E.M.* Cohabitation-relationships of corynebacteria and staphylococci on human skin // *Folia Microbiol.* 2014. V. 59. № 6. P. 495.
12. *Yuan Q., Huang R., Tang L. et al.* Screening Biomarkers and Constructing a Predictive Model for Symptomatic Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Patients Undergoing Cutaneous Ureterostomy: A Metagenomic Next-Generation Sequencing Study // *Dis. Markers.* 2022. V. 2022. P. 7056517.
13. *Gladysheva I.V., Cherkasov S.V., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O.* Genome characterization and probiotic potential of *Corynebacterium amycolatum* human vaginal isolates // *Microorganisms.* 2022. V. 10. № 2. P. 249.
14. *Chen X., Zhao X., Chen L. et al.* Vaginitis caused by *Corynebacterium amycolatum* in a prepubescent girl // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015. V. 28. № 6. P. e165.

15. Доброхотова Ю.Э., Затицян Н.Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2008. № 3. С. 7.
16. Saidi N., Saderi H., Owlia P., Soleimani M. Anti-biofilm potential of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* cell-free supernatant extracts against *Staphylococcus aureus* // Adv. Biomed. Res. 2023. V. 12. P. 50.
17. Davoodabadi A., Soltan Dallal M.M., Lashani E., Tajabadi Ebrahimi M. Antimicrobial activity of *Lactobacillus* spp. isolated from fecal flora of healthy breast-fed infants against diarrheagenic *Escherichia coli* // Jundishapur J. Microbiol. 2015. V. 8. № 12. P. e27852.
18. Banwo K., Alonge Z., Sanni A.I. Binding capacities and antioxidant activities of *Lactobacillus plantarum* and *Pichia kudriavzevii* against cadmium and lead toxicities // Biol. Trace Elem. Res. 2021. V. 199. № 2. P. 779.
19. Asan-Ozusaglam M., Gunyakti A. A new probiotic candidate bacterium from human milk: *Limosilactobacillus vaginalis* MA-10 // Acta Alimentaria. 2021. V. 50. № 1. P. 13.
20. Sung C., Kim B.G., Kim S. et al. Probiotic potential of *Staphylococcus hominis* MBBL 2–9 as anti-*Staphylococcus aureus* agent isolated from the vaginal microbiota of a healthy woman // J. Appl. Microbiol. 2010. V. 108. № 3. P. 908.
21. Gutiérrez-Barroso A., Anaya-López J.L., Lara-Zárate L. et al. Prolactin stimulates the internalization of *Staphylococcus aureus* and modulates the expression of inflammatory response genes in bovine mammary epithelial cells // Vet. Immunol. Immunopathol. 2008. V. 121. № 1–2. P. 113.
22. France M., Alizadeh M., Brown S. et al. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota // Nat. Microbiol. 2022. V. 7. № 3. P. 367.
23. Mirmonsef P., Hotton A.L., Gilbert D. et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH // PLoS One. 2014. V. 9. № 7. P. e102467.
24. Clabaut M., Suet A., Racine P.J. et al. Effect of 17 β -estradiol on a human vaginal *Lactobacillus crispatus* strain // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 7133.
25. Wagner R.D., Johnson S.J. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans* // J. Biomed. Sci. 2012. V. 19. № 1. P. 58.
26. D'Alessandro M., Parolin C., Bukvicki D. et al. Probiotic and metabolic characterization of vaginal lactobacilli for a potential use in functional foods // Microorganisms. 2021. V. 9. № 4. P. 833.
27. Gladysheva I.V., Cherkasov S.V. Antibiofilm activity of cell-free supernatants of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum* against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* // Arch. Microbiol. 2023. V. 205. № 4. P. 158.
28. Király L., Alén M., Korvola J., Horsmanheimo M. The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of *Propionibacteria acnes* in young postpubertal men // Acta Derm. Venereol. 1988. V. 68. № 1. P. 21.
29. Wang X., Zhou Y.C., Huang Y.C. et al. Estradiol stimulates the growth and biofilm formation of clinical *Staphylococcus epidermidis* // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016. V. 96. № 38. P. 3083.
30. Catron T.R., Swank A., Wehmas L.C. et al. Microbiota alter metabolism and mediate neurodevelopmental toxicity of 17 β -estradiol // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 7064.
31. Lee S., Jung D.H., Park M. et al. The Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on postmenopausal symptoms in ovariectomized rats // J. Microbiol. Biotechnol. 2021. V. 31. № 9. P. 1281.
32. Otero M.C., Nader-Macías M.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by H₂O₂-producing *Lactobacillus gasseri* isolated from the vaginal tract of cattle // Anim. Reprod. Sci. 2006. V. 96. № 1–2. P. 35.
33. Li X., Liu X., Yu S. Psychological stress-derived prolactin modulates occludin expression in vaginal epithelial cells to compromise barrier function // Cell. Physiol. Biochem. 2015. V. 37. № 1. P. 153.
34. Kaminsky L., Al-Sadi R., Ma T. *Lactobacillus acidophilus* causes enhancement of the intestinal tight junction barrier by a toll-like receptor-2-dependent increase in occluding // J. Allergy Clin. Immunol. 2022. V. 149. № 2. Suppl. P. AB99.
35. Cui Ya., Liu L., Dou X. et al. *Lactobacillus reuteri* ZJ617 maintains intestinal integrity via regulating tight junction, autophagy and apoptosis in mice challenged with lipopolysaccharide // Oncotarget. 2017. V. 8. P. 77489.
36. Zhang J., Sun Z., Jiang S. et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis // mSystems. 2019. V. 4. № 2. P. e00017.
37. Yousuf M., Ali A., Khan P. et al. Insights into the antibacterial activity of prolactin-inducible protein against the standard and environmental MDR bacterial strains // Microorganisms. 2022. V. 10. № 3. P. 597.
38. Wostmann B.S. Morphology and physiology, endocrinology and biochemistry / Germfree and gnotobiotic animal models. London. CRC, 1996. P. 208.

REFERENCES

1. Farage M.A., Miller K.W., Sobel J.D. Dynamics of the vaginal ecosystem—hormonal influences // *Infect. Dis. Res. Treat.* 2010. V. 3. doi: 10.4137/IDRT.S3903
2. Gimunová M., Paludo A.C., Bernaciková M., Bienertova-Vaska J. The effect of space travel on human reproductive health: A systematic review // *NPJ Microgravity.* 2024. V. 10. № 1. P. 10.
3. Mathyk B., Imudia A.N., Quaaas A.M. et al. Understanding how space travel affects the female reproductive system to the Moon and beyond // *NPJ Womens Health.* 2024. V. 2. P. 20. doi: 10.1038/s44294-024-00009-z
4. Kaur H., Merchant M., Haque M.M., Mande S.S. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. P. 551.
5. Ilyin V.K., Komissarova D.V., Afonin B.V. et al. Effect of probiotic consumption with a fermented drink on intestinal microbiota, mucosae, and gastrointestinal functions in humans // *Human Physiology.* 2023. V. 49. № 7. P. 845.
6. Rozanov I.A., Kuznetsova P.G., Savinkina A.O. et al. [Psychological support using virtual reality in a study with three-day dry immersion] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2022. V. 56. № 1. P. 55.
7. Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E. et al. 21-day Dry Immersion: Schedule of investigations and major results // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 7. P. 735.
8. Ankirskaya A.S., Muravyova V.V. [Integral assessment of the vaginal microbiota state. Diagnosis of opportunistic vaginitis] // *Obstet. Gynecol.: news, opinions, training.* 2020. V. 8. № 1. P. 69.
9. Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Shutova A.S. et al. [Drug-induced hyperprolactinemia: mechanism of development, features of diagnosis and treatment] // *Obes. Metab.* 2023. V. 20. № 3. P. 251.
10. Rezaei Z., Adabi K., Feizabad E., Aliakbar M. The effect of probiotic supplementation in intrauterine sperm insemination pregnancy rate // *Fertil. Gynecol. Androl.* 2023. V. 3. № 1. P. e136798.
11. Kwaszewska A., Sobiś-Glinkowska M., Szewczyk E.M. Cohabitation – relationships of corynebacteria and staphylococci on human skin // *Folia Microbiol.* 2014. V. 59. № 6. P. 495.
12. Yuan Q., Huang R., Tang L. et al. Screening Biomarkers and Constructing a Predictive Model for Symptomatic Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Patients Undergoing Cutaneous Ureterostomy: A Metagenomic Next-Generation Sequencing Study // *Dis. Markers.* 2022. V. 2022. P. 7056517.
13. Gladysheva I.V., Cherkasov S.V., Khlopko Y.A., Plotnikov A.O. Genome characterization and probiotic potential of *Corynebacterium amycolatum* human vaginal isolates // *Microorganisms.* 2022. V. 10. № 2. P. 249.
14. Chen X., Zhao X., Chen L. et al. Vaginitis caused by *Corynebacterium amycolatum* in a prepubescent girl // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015. V. 28. № 6. P. e165.
15. Dobrokhotova Yu.E., Zatikyan N.G. [Hormonal status and microbiocenosis of the vagina] // *Obstetrics. Gynecology. Reproduction.* 2008. № 3. P. 7.
16. Saidi N., Saderi H., Owlia P., Soleimani M. Anti-biofilm potential of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* cell-free supernatant extracts against *Staphylococcus aureus* // *Adv. Biomed. Res.* 2023. V. 12. P. 50.
17. Davoodabadi A., Soltan Dallal M.M., Lashani E., Tajabadi Ebrahimi M. Antimicrobial activity of *Lactobacillus* spp. isolated from fecal flora of healthy breast-fed infants against diarrheagenic *Escherichia coli* // *Jundishapur J. Microbiol.* 2015. V. 8. № 12. P. e27852.
18. Banwo K., Alonge Z., Sanni A.I. Binding capacities and antioxidant activities of *Lactobacillus plantarum* and *Pichia kudriavzevii* against cadmium and lead toxicities // *Biol. Trace Elem. Res.* 2021. V. 199. № 2. P. 779.
19. Asan-Ozusaglam M., Gunyakti A. A new probiotic candidate bacterium from human milk: *Limosilactobacillus vaginalis* MA-10 // *Acta Alimentaria.* 2021. V. 50. № 1. P. 13.
20. Sung C., Kim B.G., Kim S. et al. Probiotic potential of *Staphylococcus hominis* MBBL 2–9 as anti-*Staphylococcus aureus* agent isolated from the vaginal microbiota of a healthy woman // *J. Appl. Microbiol.* 2010. V. 108. № 3. P. 908.
21. Gutiérrez-Barroso A., Anaya-López J.L., Lara-Zárate L. et al. Prolactin stimulates the internalization of *Staphylococcus aureus* and modulates the expression of inflammatory response genes in bovine mammary epithelial cells // *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008. V. 121. № 1–2. P. 113.
22. France M., Alizadeh M., Brown S. et al. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota // *Nat. Microbiol.* 2022. V. 7. № 3. P. 367.
23. Mirmonsef P., Hotton A.L., Gilbert D. et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 7. P. e102467.
24. Clabaut M., Suet A., Racine P.J. et al. Effect of 17 β -estradiol on a human vaginal *Lactobacillus crispatus* strain // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 7133.
25. Wagner R.D., Johnson S.J. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans* // *J. Biomed. Sci.* 2012. V. 19. № 1. P. 58.
26. D'Alessandro M., Parolin C., Bukvicki D. et al. Probiotic and metabolic characterization of vaginal

- lactobacilli for a potential use in functional foods // Microorganisms. 2021. V. 9. № 4. P. 833.
27. Gladysheva I.V., Cherkasov S.V. Antibiofilm activity of cell-free supernatants of vaginal isolates of *Corynebacterium amycolatum* against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* // Arch. Microbiol. 2023. V. 205. № 4. P. 158.
28. Király L., Alén M., Korvola J., Horsmanheimo M. The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of *Propionibacteria acnes* in young postpubertal men // Acta Derm. Venereol. 1988. V. 68. № 1. P. 21.
29. Wang X., Zhou Y.C., Huang Y.C. et al. Estradiol stimulates the growth and biofilm formation of clinical *Staphylococcus epidermidis* // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016. V. 96. № 38. P. 3083.
30. Catron T.R., Swank A., Wehmas L.C. et al. Microbiota alter metabolism and mediate neurodevelopmental toxicity of 17 β -estradiol // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 7064.
31. Lee S., Jung D.H., Park M. et al. The Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on postmenopausal symptoms in ovariectomized rats // J. Microbiol. Biotechnol. 2021. V. 31. № 9. P. 1281.
32. Otero M.C., Nader-Macias M.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by H₂O₂-producing *Lactobacillus gasseri* isolated from the vaginal tract of cattle // Anim. Reprod. Sci. 2006. V. 96. № 1–2. P. 35.
33. Li X., Liu X., Yu S. Psychological stress-derived prolactin modulates occludin expression in vaginal epithelial cells to compromise barrier function // Cell. Physiol. Biochem. 2015. V. 37. № 1. P. 153.
34. Kaminsky L., Al-Sadi R., Ma T. *Lactobacillus acidophilus* causes enhancement of the intestinal tight junction barrier by a toll-like receptor-2-dependent increase in occluding // J. Allergy Clin. Immunol. 2022. V. 149. № 2. Suppl. P. AB99.
35. Cui Ya., Liu L., Dou X. et al. *Lactobacillus reuteri* ZJ617 maintains intestinal integrity via regulating tight junction, autophagy and apoptosis in mice challenged with lipopolysaccharide // Oncotarget. 2017. V. 8. P. 77489.
36. Zhang J., Sun Z., Jiang S. et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis // mSystems. 2019. V. 4. № 2. P. e00017-19.
37. Yousuf M., Ali A., Khan P. et al. Insights into the antibacterial activity of prolactin-inducible protein against the standard and environmental MDR bacterial strains // Microorganisms. 2022. V. 10. № 3. P. 597.
38. Wostmann B.S. Morphology and physiology, endocrinology and biochemistry / Germfree and gnotobiotic animal models. London. CRC, 1996. P. 208.

Correlation Between Hormone Levels and Count of Microorganisms in the Vagina of Women Participated in a 5-Day Dry Immersion Experiment

D. V. Komissarova*, V. K. Ilyin, A. A. Markin, O. A. Zhuravleva, A. L. Vorontsov

Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia

*E-mail: d.komisarova@yandex.ru

The aim of this article is to study the relationship between hormone levels and the number of vaginal microorganisms of female volunteers participated in a 5-day dry immersion (DI) experiment. The study involved 6 volunteers aged 25 to 40 years. The duration of the DI was 5 days. Throughout the experiment, the volunteers used 1 vaginal capsule containing autologous *Lactobacillus* spp in a titer of 10^7 CFU/ml (excipients — magnesium stearate — 3 mg, lactose monohydrate — sufficient to obtain a capsule content weight of 400 mg) every night for 5 days. The volunteers also orally took a lactoferrin-based preparation in the amount of 400 mg once a day in the morning, starting from the 1st day of DI for 30 long. To study the state of the vaginal and cervical canal microflora, samples were taken before the experiment, 5–7 days and 34–36 days after the end of immersion. Blood was taken to measure the amount of estradiol and prolactin at the same points as the vaginal biomaterial. All three points fell on days 19–22 of the menstrual cycle. Vaginal contents and cervical canal discharge were cultivated on selective and non-selective agar. Species identification of microorganisms was performed by MALDI-TOF-MS analysis using a Microflex LT time-of-flight mass spectrometer with Maldi BioTyper software (Bruker Daltoniks, Germany) version 4.0. Concentrations of estradiol and prolactin were measured by the enzyme immunoassay method using commercial kits (DBC, Canada) on a Stat Fax 2100 plate immunoassay analyzer (Awareness Technology, USA). As a result, correlation was found between the levels of prolactin and estradiol and some microorganisms of the vaginal and cervical canal microbiota. *Lactobacillus* spp found to be the most sensitive to the levels of estradiol and prolactin. In addition to *Lactobacillus* spp, the amount of estradiol and prolactin is also affected by *Staphylococcus* spp, *Corynebacterium* spp, *B. bifidum* and *C. acnes*. Thus, under conditions simulating individual factors of space flight, it is necessary to pay close attention to monitoring the hormonal status of female volunteers, as well as maintaining the amount of *Lactobacillus* spp within the normal range to prevent the development of dysbiotic conditions of the vagina and cervical canal.

Keywords: estradiol, prolactin, dry immersion, vaginal microflora.