

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

**ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЕГО РЕЦИДИВА**

(монография)

Бухара-2025

Составитель:

Рахматуллаева М.М. - д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии в семейной медицине Бухарского государственного медицинского института

Рецензенты:

Насимова Н.Р. - д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Самаркандского государственного медицинского университета

Каримова Н.Н. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3 Бухарского государственного медицинского института

Монография утверждена на заседании Ученого Совета Бухарского государственного медицинского института.

Протокол №8 от 28 марта 2025 года.

В монографии описываются аспекты прогнозирования бактериального вагиноза и его рецидивов после лечения у женщин репродуктивного возраста. В данной работе авторы представляют собственную гипотезу о превалирующем значении генетического фактора – полиморфизмов генов цитокинов в рецидивирующем течении заболевания. На основании значимых клинико-anamnestических, поведенческих и лабораторных предикторов обоснована стратификация контингента риска, позволяющая оптимизировать ведение и лечение больных с бактериальным вагинозом.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, микробиологов, генетиков, врачей общей практики и других специалистов, интересующихся данной проблемой.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений.....	4
Предисловие.....	5
Глава 1. Клинико-эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза и факторы, модулирующие состав микробиоценоза влагалища	6
Глава 2. Характеристика микрофлоры влагалища в норме и при ее нарушениях	15
Глава 3. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза в амбулаторной практике	47
Глава 4. Клинико-anamnestические, поведенческие и лабораторные предикторы бактериального вагиноза у женщин с выделениями из влагалища.....	55
Глава 5. Влияние полиморфизма генов цитокинов на риск развития и рецидива бактериального вагиноза.....	73
Заключение	95
Список литературы	100

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БВ	-	бактериальный вагиноз
ВИЧ	-	вирус иммунодефицита человека
ВМК	-	внутриматочная контрацепция
ГЭ/мл	-	геном эквивалент в 1 мл
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	-	индекс массы тела
ИППП	-	инфекции, передаваемые половым путем
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
ОБМ	-	общая бактериальная масса
РКИ	-	рандомизированное контролируемое исследование
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РХВ	-	равновесие Харди–Вайнберга
AUC	-	area under curve (площадь под кривой)
CI	-	confidence interval (доверительный интервал)
CST	-	community state types (типы состояний сообщества)
IL	-	interleukin (интерлейкин)
ILR	-	interleukin receptor (рецептор интерлейкина)
IFN γ	-	interferon γ (интерферон γ)
OR	-	odds ratio (относительный шанс)
RR	-	relative risk (относительный риск)
SE	-	sensitivity (чувствительность)
SP	-	specificity (специфичность)
TLR	-	toll-like receptor (толл-подобный рецептор)
Th1	-	type 1 T helper cells (Т-хелперы 1 типа)
TNF α	-	tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли α)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Бактериальный вагиноз является одной из наиболее распространенной причины гинекологической заболеваемости в мире и имеет отдаленные, серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для многих стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...около 90% женщин с выделениями из влагалища имеют ненормальный вагинальный запах» и «...бактериальный вагиноз связан с неблагоприятными исходами беременности и повышением риска инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), воспалительных заболеваний репродуктивных органов и трубного бесплодия». Проблема бактериального вагиноза оказала серьезное влияние на ведение и контроль ИППП. В то же время резистентность условно-патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам возросла, что усугубило терапевтические проблемы. Высокое экономическое бремя, связанное с затратами на лечение бактериального вагиноза и его осложнений, ухудшение репродуктивного здоровья и качества жизни женщин обуславливает необходимость поиска эффективных схем лечения и профилактики заболевания.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по снижению негативных последствий бактериального вагиноза, разработке и выбору лечебно-профилактических мероприятий на основе персонифицированного подхода. Особое значение имеет проведение научных исследований по выявлению ранних, доклинических факторов риска развития бактериального вагиноза, генетических маркеров заболевания, микробиологических и иммунологических критериев рецидивирования процесса, что позволит повысить уровень медицинской помощи женщинам. Разработка эффективных пошаговых схем профилактики рецидивирующего бактериального вагиноза позволит предупредить коморбидность и улучшить качество жизни женщин.

Материалом для настоящей монографии явились данные отечественной и зарубежной литературы по различным аспектам проблемы бактериального вагиноза и результаты собственных исследований автора.

ГЛАВА 1

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ФАКТОРЫ, МОДУЛИРУЮЩИЕ СОСТАВ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Микробные сообщества являются неотъемлемой частью системы защиты человека и сосуществуют с людьми как симбионты, способствуя метаболическим функциям и иммунной защите от патогенов. В экологически стабильном микробиоценозе влагалища преобладают лактобактерии, которые играют важную роль в профилактике генитальных инфекций, контролируя рН влагалища, превращая гликоген в молочную кислоту и стимулируя выработку бактериоцинов и перекиси водорода [125].

Бактериальный вагиноз (БВ) – нарушение микробиоценоза влагалища, представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной акушерско-гинекологической практики. Значимость БВ прежде всего обусловлена с широкой распространенностью этого заболевания. Частота встречаемости БВ широко варьирует в зависимости от исследуемого контингента – от 7% до 68% [105, 123], возрастая до 87% среди женщин с патологическими выделениями из влагалища. По данным Ворошиловой Е.С. и соавт. (2017) объективными методами лабораторной диагностики БВ выявлен у каждой пятой клинически здоровой женщины репродуктивного возраста [9].

Особый интерес вызывает встречаемость БВ во время беременности. Среди беременных женщин БВ встречается в 7,8–46% наблюдений [17, 74]. Следует подчеркнуть, что частота заболевания крайне высока в первом триместре беременности (40,3%) [21]. Считается, что в современном мире каждая женщина хотя бы один раз в жизни имела БВ [24].

Такой размах частоты встречаемости заболевания можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, это связано с тем, что встречаемость различных вариантов вагинального микробиоценоза у женщин варьирует в зависимости как от определенного контингента исследования, так и от расовой

группы [130], этнической принадлежности [134], антропологических, территориальных, возрастных [22] и профессиональных характеристик [101]. Кроме того, критерии микробиологической нормы для здоровой микробиоты влагалища не являются однозначными и не согласованы полностью. При этом, индивидуальный вариант микробиоты влагалища конкретной, клинически здоровой женщины может не совпадать с популяционной нормой [9]. Во-вторых, в разных исследованиях для оценки микробиоты влагалища использованы различные методы, включая использование клинических критериев, окрашивание по Граму, культуральные и связанные с ними методы фенотипирования, а также методы молекулярной диагностики [1], которые можно было бы единообразно применять в эпидемиологических целях.

В последнее десятилетие исследования микробиоты человека все больше фокусировались на составе, разнообразии вагинальной микрофлоры и ее влиянии на здоровье, репродуктивную функцию и заболевания. Более 50% женщин с БВ испытывают неприятный запах из влагалища и выделения, причем как показывают исследования, дисбиоз влагалища оказывает значительное негативное влияние на самооценку, сексуальные отношения и качество жизни [69]. К сожалению, оставление БВ без лечения дает возможность для нескольких осложнений, включая воспаление органов малого таза [56, 95], инфекцию мочевыводящих путей, повышенный риск бесплодия [6] и неудовлетворительные результаты экстракорпорального оплодотворения [12], повышенный риск заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [32] и папилломы человека [52, 78], герпесом [18, 76], хламидиозом и гонореей [33, 44]. БВ формирует развитие ряда гестационных и послеродовых осложнений, включая невынашивание беременности [31, 46], преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [45, 91, 106]. Экономическое бремя БВ высокое и связано с его осложнениями, прежде всего преждевременными родами и заражением ВИЧ [123], независимая связь которых с данным заболеванием была изучена более детально.

Как и в случае с другими заболеваниями, факторы риска можно разделить на факторы, присущие состоянию человека

(известные как немодифицируемые факторы), и факторы, связанные с социальным поведением или внешней средой, так называемые модифицируемые факторы. Действительно, БВ является мультифакториальным заболеванием и в его развитие различные факторы играют разновесомую роль. Состав микробиоценоза влагалища перетерпевает транзиторные изменения, зависящие от фаз менструального цикла, беременности, сексуальной активности, гормональных перестроек [42, 117]. Особое значение в репродуктивном периоде приобретают сдвиги состава вагинального микробиоценоза в течение менструального цикла. Так, Song S.D., et al. (2020) продольно охарактеризовали микробиоценоз влагалища здоровых молодых женщин и показали, что микробное разнообразие влагалища увеличивалось, а численность *Lactobacillus* уменьшалась во время менструации [139], что согласуется с клиническими наблюдениями рецидивов БВ после менструации [142].

Отмечена зависимость различия микробиоценоза влагалища от образа жизни и ее уклада, полового воспитания, гигиенических привычек [82, 133], использования контрацептивных [30, 58] и антибактериальных препаратов [59, 86], наличия профессиональных вредностей [72] и курения [73]. Особый интерес вызывают факты, указывающие, что модернизация общества, связанная, например, с повышенным психологическим стрессом, потреблением обработанной пищи, богатой жирами и углеводами, и урбанизацией, оказывает влияние на влагалищную микробиоту. В частности, хронический психосоциальный стресс может влиять на баланс вагинальных лактобактерий, потенциально через нарушение регуляции иммунной системы и повышенный уровень кортизола, что дополнительно коррелирует со снижением вагинального гликогена, меньшим количеством лактобактерий, повышенным рН влагалища и усилением провоспалительной реакции [62].

Диета не только формирует микробиоту кишечника, но, как известно, ее эффекты распространяются и на вагинальный тракт. В частности, исследования показывают, что здоровая диета, богатая питательными веществами, с низким гликемическим индексом и меньшим потреблением жиров, может снизить риск

БВ [140]. Кроме того, потребление микронутриентов, особенно повышенное содержание фолиевой кислоты, витамина А и кальция, диета с высоким содержанием клетчатки [145], диета, богатая бетаином снижают вероятность БВ [139]. Примечательно, что имеются сообщения, что общее микробное разнообразие влагалища выше среди женщин-вегетарианок, чем среди невегетарианок, хотя размер выборки был небольшим [145]. Имеются данные, что модулирование диеты вагинального микробиоценоза во время беременности может иметь важные последствия для здоровья матери и новорожденного [140], а также для передачи материнского микробиоценоза из поколения в поколение. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют более крупные исследования, изучающие роль различных диет на конкретные сообщества.

Было проведено множество поперечных исследований, которые продемонстрировали связь между спринцеванием и БВ. Потенциал этой ассоциации также подтверждается результатами исследования *in vitro*, в котором сообщается, что продукты для спринцевания (на основе уксуса, йода и пищевой соды) индуцировали гибель эпителиальных клеток и подавляли рост *E.coli* и нормальной микрофлоры [98].

Данные об оценке воздействия контрацептивов на вагинальный микробиоценоз многочисленны и противоречивы. Использование медных внутриматочных контрацептивов может усилить колонизацию биотопа ассоциированной с БВ микрофлорой [124], тогда как использование большинства гормональных контрацептивов позитивно влияет на микробиоту влагалища [16].

Несмотря на то, что лишь несколько факторов риска были определены для БВ, эпидемиология заболевания является сложной и изучение этого вопроса традиционно в значительной степени сосредоточено на изучении сексуального поведения. Прослеживается прямая взаимосвязь между частотой возникновения БВ и моделью полового поведения [27, 100]. БВ, как правило, характерен для женщин, имеющих большое количество половых партнеров [146], практикующих нетрадиционный секс [126], начавших половую жизнь в юном возрасте [90, 101]. Также недавно произошедший половой акт

негативно влияет на численность лактобактерий [4]. Сходная урогенитальная микрофлора была выявлена между парами партнеров и несколько исследований подтвердили гетеросексуальную передачу и конкордантность БВ-ассоциированных бактерий [149]. Хотя пары имели более схожие микробные типы, авторы предполагают, что половой акт между стабильными сексуальными партнерами приводит к меньшему нарушению вагинального биоценоза, более того, лечение полового партнера не приводило к снижению частоты рецидивов БВ [121. 127].

Одна из наиболее важных природных функций вагинальной экосистемы заключается в формировании микроэкологического здоровья новорожденных и человеческой популяции в целом. Первыми микроорганизмами, контаминирующими плод после стерильного внутриутробного развития, является микрофлора родовых путей матери. Ранее состояние вагинального биоценоза рожениц в основном рассматривалось как основной фактор, воздействующий на процесс заселения физиологичной микрофлорой кишечника ребенка. Однако значимость вагинальной материнской микрофлоры для формирования здоровья ребенка намного шире. При естественном течении родов происходит гарантированная контаминация вагинальными микроорганизмами не только пищеварительного канала, но и ротовой полости, верхних дыхательных путей, кожных покровов, мочеполовых путей. Микрофлора здоровой роженицы рационально дополняет несовершенные защитные факторы новорожденного и предупреждает колонизацию агрессивной микрофлорой не только естественных биотопов, но и стерильных органов и систем [34].

Характерно, что формирование вагинального биоценоза начинается сразу же после рождения девочки. Уже к концу первых суток после рождения стерильное влагалище новорожденной заселяется материнской вагинальной микрофлорой. При этом наряду с индигенными бактериями из группы Дедерлейна обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, концентрация которых зависит от микроэкологии родовых путей матери. У здоровых новорожденных очень быстро во влагалищной экосистеме

начинает преобладать лактофлора. Это во многом обусловлено интранатальной передачей активных индигенных бактерий от роженицы и наличием в организме ребенка эстрогенов, полученных через плацентарную и индуцирующих синтез вагинальным эпителием гликогена, который, в свою очередь стимулирует рост бактерий группы Дедерлейна. Пролиферация гликогенсбраживающих бактерий, сопровождающаяся накоплением органических кислот, приводит к снижению рН вагинального секрета до 4,4-4,6, что сдерживает размножение кислоточувствительных условно-патогенных микроорганизмов. То есть, в неонатальном периоде развития ребенка его вагинальный биотоп по своим свойствам значительно приближен к влагалищной экосистеме здоровых взрослых женщин. Этот период продолжается в течение 3-4 недель и является естественно сформированным механизмом своеобразной защиты мочеполовых путей ребенка от колонизации его потенциальными патогенами в период наибольшей чувствительности к неблагоприятным экзотомикроэкологическим факторам.

Несмотря на то, что в дальнейшем микрофлора влагалища претерпевает закономерные изменения на разных этапах жизни, микроэкологические основы репродуктивного здоровья, заложенные в период новорожденности, играют существенную роль в его поддержании на протяжении всей дальнейшей жизни женщины.

Через 3-4 недели после рождения материнские эстрогены почти полностью исчезают из организма девочки, концентрация гликогена во влагалище также снижается, в результате чего рН влагалищного секрета повышается до нейтральной и слабощелочной реакции. Общее количество микроорганизмов во влагалище значительно снижается, и со второго месяца жизни до начала пубертатного периода микроорганизмы во влагалище здоровых девочек обнаруживаются лишь в незначительных концентрациях.

С момента активизации функции яичников в связи с накоплением в организме девушек собственных эстрогенов, наблюдается утолщение слоя вагинального эпителия и увеличение в нем концентрации гликогена. С этого времени бактерии группы Дедерлейна вновь приобретают доминирующее

положение и сохраняют его во время всего репродуктивного возраста здоровой женщины. Эстрогензависимый механизм регуляции микробиологического состояния во влагалище приводит к изменению условий существования различных групп микроорганизмов в разные фазы менструального цикла. Особенно высокий риск дисбиотических нарушений наблюдается во время менструации, когда влагалищный секрет защелачивается, а концентрация гликогена снижается, что отрицательно сказывается на количестве и активности индигенной флоры.

Наиболее благоприятные условия для поддержания высокого уровня активной индигенной флоры влагалища наблюдается во время беременности. Значительное увеличение в эпителии концентрации гликогена способствует интенсивному развитию бактерий группы Дедерлейна. По имеющимся данным, особо благоприятная микробиологическая ситуация у здоровых беременных женщин наблюдается с третьего триместра беременности. При этом заметно снижается количество потенциальных патогенов и возрастает концентрация лактобактерий и бифидобактерий. Характерно, что уровень бифидофлоры повышается не только в вагинальном биотопе, но и в других микробиосистемах (пищеварительном канале, в частности в ротовой полости, кожных покровах, особенно в области молочных желез). Микробиологические изменения, происходящие у здоровых женщин во время беременности, являются одним из важнейших естественно сформировавшихся факторов защиты плода от перинатальной инфекции.

В послеродовом периоде, особенно первые 4-5 недель после родов, защитные свойства вагинальной микробиосистемы минимальны. Это связано с травмированием родового канала, снижением уровня эстрогенов, уменьшением концентрации гликогена и др. Обычно в этот период на фоне снижения концентрации клеток бактерий Дедерлейна увеличивается уровень бактериоидов, эшерихий, энтерококков и других потенциальных патогенов. Такие нарушения представляют высокий риск развития послеродовых инфекционных осложнений. У здоровых женщин послеродовые микробиологические нарушения в половых путях имеют

преходящий характер и обычно восстанавливаются к шестой неделе послеродового периода.

Стабильные изменения во влагалищном биотопе наступают в постменопаузальном периоде. Происходящие в этом периоде возрастные гормональные и метаболические перестройки приводят к значительным морфологическим, функциональным и биохимическим изменениям в половых путях. Влагалищная среда становится нейтральной или слабощелочной, снижается концентрация гликогена, создаются неблагоприятные условия для развития индигенной микрофлоры. На фоне снижения общего уровня микроорганизмов начинает доминировать условно-патогенная флора, количество которой контролируется собственными защитными механизмами организма женщины.

Сообщалось о заметных различиях между небеременными и беременными женщинами с точки зрения вагинального микробиоценоза. По результатам сравнения у беременных женщин наблюдается резкое снижение разнообразия и обилия вагинального микробиоценоза [42, 64, 107]. При этом у беременных женщин наблюдается преобладание *Lactobacillus spp.*, *Actinomycetales*, *Clostridiales*, *Bacteroidales*, у небеременных женщин преобладание *Lactobacillus spp.*, *Actinobacteria*, *Prevotella*, *Veillonellaceae*, *Streptococcus*, *Proteobacteria*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroides* [87, 91]. Romero R, et al. сравнили вагинальный микробиом здоровых небеременных женщин с беременными женщинами, родившими в срок [131]. Они обнаружили, что микробиота влагалища во время беременности демонстрирует более высокую стабильность по сравнению с небеременным состоянием. Несмотря на то, что во время беременности происходит переход CST с преобладанием *Lactobacillus*, но редко до CST-IV. Другое исследование, проведенное в 2019 году Serrano MG, et al. заметили значительно более низкое альфа-разнообразие ($p < 0,01$) вагинальных микробиоценозов беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами (т. е. по расе, гестационному возрасту и семейному доходу) [134].

Таким образом, вагинальный микробиоценоз может изменяться во времени у одной и той же женщины. Кроме того, вагинальная микрофлора сильно различается у разных

контингентов женщин, и различия обусловлены различиями в сексуальной активности, спринцевании, хроническом стрессе, региональные различия, раса и другие факторы. Существует целый ряд эндогенных и экзогенных факторов, прямо или косвенно влияющих на состав влагалищной микрофлоры в женском организме. В норме эти факторы компенсируются естественными защитными механизмами и состав влагалищного биоценоза является относительно постоянным во время всего репродуктивного периода жизни. Однако при пониженной резистентности организма в различные, зависимые от гормональных или метаболических изменений, периоды жизни женщины возможно развитие глубоких микробиологических расстройств половых путей, которые могут послужить причиной вторичных серьезных патологических изменений.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА В НОРМЕ И ПРИ ЕЕ НАРУШЕНИЯХ

Вагинальная микрофлора представляет собой сложную и динамичную микрэкосистему. Микрофлору влагалища можно разделить на транзиторную и резидентную микрофлору, и ее легко различить с помощью новых молекулярных методов. Лактобактерии являются доминирующей микрофлорой вагинальной системы и считаются резидентной. Транзиторная микрофлора, к которой относятся виды *Peptococcus*, виды *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, виды *Corynebacterium*, виды *Peptostreptococcus* и виды *Eubacterium* не способна конкурировать с резидентной микрофлорой в установлении постоянного места жительства во влагалище [57].

В отличие от большого разнообразия микрофлоры желудочно-кишечного тракта, микробиоценоз женских половых путей отличается меньшим разнообразием и динамично изменяется в течение менструального цикла. Геномы вагинальных лактобактерий бывают значительно меньше в сравнении с геномами лактобактерий микробиоценозов других слизистых. Эта особенность может способствовать тому, что вагинальные виды лактобактерий демонстрируют некоторую степень адаптации к образу жизни, зависящему от макроорганизма [114], что возможно в конечном итоге и обеспечивает динамичность вагинального микробиоценоза.

Вагинальная микрофлора постоянно претерпевает колебания в течение менструального цикла и на протяжении всей жизни женщины. Слизистая оболочка влагалища состоит из многослойного плоского неороговевающего эпителия, покрытого цервикально-влагалищным секретом. Слизистый слой получает кислород, глюкозу и другие питательные вещества из нижележащих подслизистых тканей посредством диффузии из-за ограниченного кровоснабжения. Это создает относительно анаэробные условия среды обитания. Во влагалище находится сложное микробное сообщество, которое находится в симбиотических отношениях с макроорганизмом. Таким образом,

местная среда, микроорганизмы и их геномы совместно составляют всю среду обитания, известную как вагинальный микробиоценоз.

Определение микробной биомассы женских половых путей проводилось с помощью секвенирования гена 16S рРНК. Данные исследования у женщин репродуктивного возраста показали, что во влагалище содержится 10^{10} – 10^{11} бактерий [108]. Это многообразное состояние регулируется гормональными, поведенческими и физико-химическими изменениями в генитальном тракте.

Нормальный влагалищный микробиоценоз влагалища включает постоянно присутствующие доминантные микроорганизмы (индигенная микрофлора) и транзиторные представители флоры (условно-патогенная микрофлора). Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобактерии, бифидобактерии и пропионово-кислые бактерии. Нормальная физиологическая вагинальная микрофлора была первоначально описана в 1892 году Альбертом Додерлейном как гомогенная, состоящая только из грамположительных палочек (бациллы Додерлейна), которые, в настоящее время известны как род *Lactobacillus*.

Ряд защитных видов *Lactobacillus* доминирует в здоровом микробиоценозе влагалища у большинства женщин репродуктивного возраста. Недавние достижения в области молекулярно-биологических методов показали, что доминирующие виды *Lactobacillus* в вагинальном микробиоценозе включают *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii*, в то время как другие анаэробы, включая *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Megasphaera spp.* и др., способные вызывать такие инфекции, как бактериальный вагиноз, остаются безвредными благодаря защитному действию лактобактерий [89].

Общая бактериальная масса (микробная обсемененность) во влагалищной слизистой у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста находится в пределах от 10^6 до $10^{8.5}$ ГЭ/мл. Доля лактобактерий в составе микробиоценоза колеблется в пределах 90–99% и составляет от $10^{5.4}$ до $10^{8.5}$ ГЭ/мл. При

нормальном микробиоценозе влагалища рост различных сообществ условно-патогенной флоры не должен превышать 10^4 ГЭ/мл, а общая численность транзитных микроорганизмов не должна быть выше 15–20% от всего пула микроорганизмов [84].

Колонизация и доминирование лактобактерий являются важными чертами здорового микробиоценоза влагалища. Критерием нормоценоза при исследовании микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» является содержание лактобактерий в количестве не менее 80% от всех выявляемых микроорганизмов [19].

Доминирование лактобактерий в составе микробиоценоза влагалища определяется высоким эстрогеновым фоном [116]. Под воздействием эстрогенов происходит созревание и слущивание поверхностных слоев эпителиального покрова влагалища. Содержание в них гликогена прямо пропорционально зависит от эстрогенной насыщенности организма. Количество гликогена в свою очередь, определяет степень колонизации биотопа влагалища лактобактериями.

Известно несколько механизмов контроля вагинальной экосистемы лактобактериями. Многослойный плоский эпителий влагалища состоит из 4 слоев (базальный, парабазальный, промежуточный, поверхностный). Основой слизистой оболочки влагалища служит базальная мембрана, состоящая из волокон соединительной ткани. Слизистая оболочка влагалища состоит из 5-7 рядов эпителиальных клеток. Гистологически вагинальный эпителий принадлежит к многослойному плоскому неороговевающему.

Первый слой – базальный – располагается на базальной мембране в один ряд и представлен цилиндрическими клетками с большими овальными ядрами. Эти клетки высокоактивны в метаболическом плане, здесь протекают процессы, обеспечивающие регенерацию слизистой. По мере удаления от базальной мембраны происходит созревание клеток, сопровождающееся внутриклеточным накоплением гликогена, уменьшением активности метаболических процессов, увеличением размера клеток, а также уменьшением и уплотнением их ядер (рис. 1.1.).

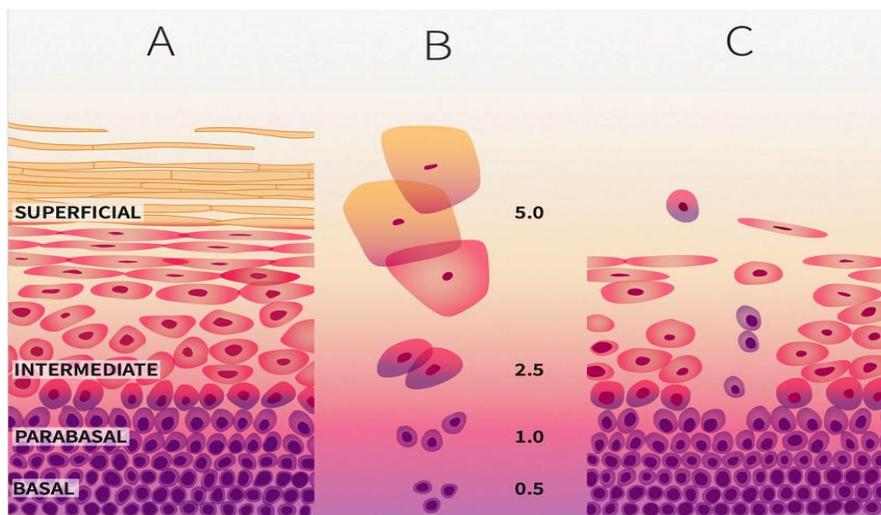


Рис. 1.1. А. Многослойный плоский эпителий слизистой влагалища. В. Морфологические изменения вагинального эпителия во время созревания с указанием индекса зрелости. С. Слущивание незрелых клеток с потерей целостности эпителиального барьера

Второй слой – промежуточный – состоит из нескольких рядов округлых клеток.

Третий – поверхностный – состоит из нескольких рядов уплощенных клеток, содержащих большое количество гликогена. Поверхностный слой слизистой представлен плоскими клетками с пикнотическими ядрами и высоким содержанием гликогена. Эти клетки десквамируются, а их гликоген служит пластическим и энергетическим субстратом (практически единственным) для резидентной микрофлоры. Вагинальный эпителий гормонозависим, то есть процесс его созревания регулируется с участием половых гормонов, в основном эстрогенов, прогестерона и гонадотропных гормонов гипофиза. Гормоны влияют опосредованно через фермент лактатдегидрогеназу (ЛДГ) [116].

Этот процесс в упрощенном виде может быть представлен следующим образом: ЛДГ, активизированная за счет гормонов, воздействует на продукт бактериального метаболизма гликогена (молочную кислоту), превращает его в пировиноградную кислоту, которая, в свою очередь, является субстратом для следующего цикла образования гликогена в клетках созревающего эпителия (неоглюкогенеза). Повышение

активности ЛДГ приводит к усилению пролиферации вагинального эпителия и накопления в нем значительного количества гликогена, что обеспечивает как физиологические параметры слизистой оболочки, так и оптимальные условия существования нормального микробиоценоза. Характерным для этого метаболического феномена является закисление влагалищной жидкости за счет образования молочной кислоты в результате бактериальной утилизации гликогена из зрелых десквамированных эпителиальных клеток [128].

В норме рН вагинальной жидкости составляет 3,8-4,5. Такая реакция среды достаточно жестко детерминирует состав вагинального микробиоценоза: большинство видов условно-патогенных и патогенных бактерий имеют оптимум роста при нейтральном или слабощелочном показателе (7,0-7,6), многие чувствительны даже к незначительному закислению, и только отдельные представители могут вегетировать при рН ниже 4,5.

Таким образом, образуясь в базальном слое, новые клетки, под действием эстрогенов, накапливают гликоген и кератогиалин, постепенно созревают и под действием прогестерона подвергаются десквамации (апоптозу). Под достаточным эстрогенным влиянием, при адекватной стимуляции рецепторной активности вагинального эпителия, происходит накопление гликогена в клетках поверхностных слоев, а также активная адгезия лактобациллярной флоры на поверхности влагалищного эпителиального покрова, т.е. формируется вагинальный нормомикробиоценоз (рис. 1.2).

Лактобактерии относятся к группе молочнокислых бактерий и способны расщеплять гликоген с образованием молочной кислоты (гомоферментативный метаболизм) или молочной кислоты вместе с уксусной кислотой, этанолом и углекислым газом (гетероферментативный метаболизм). Образующая в процессе метаболизма молочная кислота поддерживает рН среды на низком уровне (3,8-4,5), что и является основным фактором обеспечения физиологической микробиологической ассоциации биотопа влагалища [61]. При достаточном присутствии во влагалище бифидобактерий нормальным метаболитом является и уксусная кислота. Считается, что кислую среду влагалищной

микросреды определяет именно пул молочной и уксусной кислот [23].

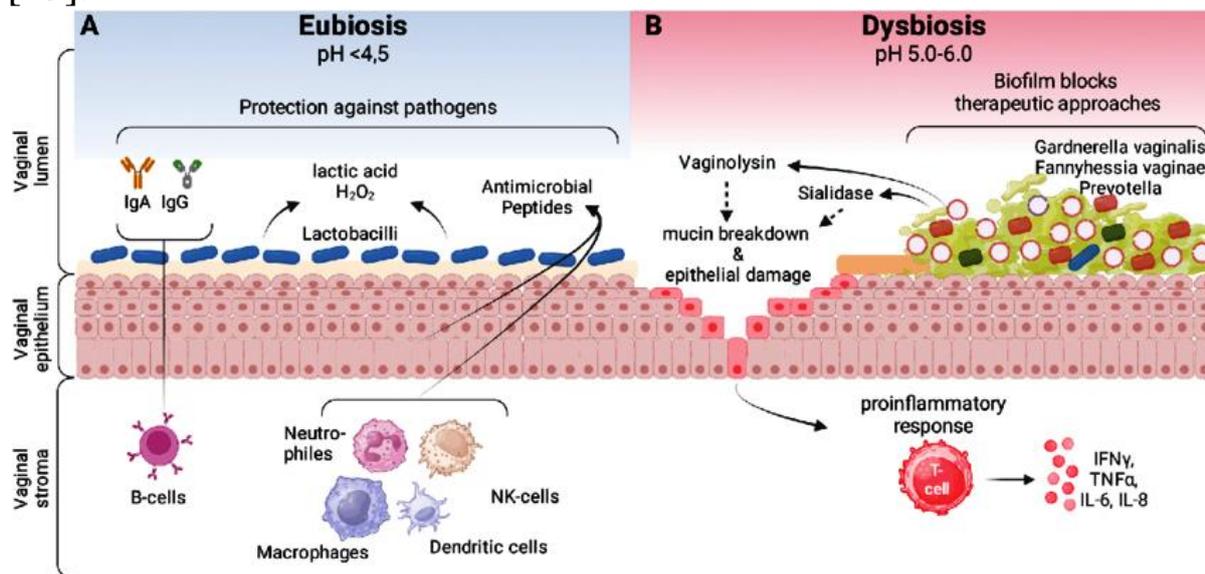


Рис. 1.2. Поддержание биоценоза влагалища

Размножению патогенных микроорганизмов также препятствуют образующаяся в результате жизнедеятельности лактобактерий перекись водорода, лизоцим и другие гликолитические ферменты, антибиотикоподобные вещества (бактериоцины). Лактобактерии оказывают стимулирующее воздействие на фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, образование интерферонов и секреторных иммуноглобулинов [66, 104, 120]. Кроме этого, лактобактерии способны образовывать защитные биопленки благодаря тропности к влагалищному эпителию и агрегации между собой. При этом разные виды лактобактерий отличаются по способности к самоагрегации и агрегации с другими микроорганизмами [97].

Выраженность адгезии лактофлоры зависит от рецепторной активности эпителия, пик которой приходится на период овуляции, а минимальное проявление – накануне менструации. Способность лактобактерий прикрепляться к эпителиальным клеткам с последующим размножением зависит от их видовых характеристик. Установлено, что не только целые жизнеспособные клетки лактобактерий, но даже отдельные фрагменты успешно конкурируют за участки прикрепления на эпителиоцитах влагалища, препятствуя тем самым прикреплению

(адгезии) транзитной микрофлоры [65, 97]. Эндогенные штаммы лактобактерий, обладающие высокой адгезивной активностью и тесно взаимодействующие со слизистой оболочкой влагалища, имеют селективные преимущества перед как условно-патогенными микроорганизмами, так и экзогенными лактобактериями. Адгезивная способность большинства лактобактерий изменяется под воздействием половых гормонов.

На сегодняшний день идентифицировано около 120 видов рода *Lactobacillus*, а для вагинального микробиоценоза описано более 20 представителей лактобактерий. Чаще всего основу нормального микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста составляют 4 вида: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus iners* [7]. Установлено, что каждый из четырех видов вагинальных лактобактерий уникален за счет обладания их генома теми или иными семействами многочисленных белков. Эти специфические изменения в виде увеличения и потери генов произошли в ходе эволюции вагинальных лактобактерий и таким образом, выработался уникальный набор белков для конкретного вида [114].

Каждая женщина имеет свой индивидуальный видовой состав лактобактерий, однако стабильная кодоминантность множественных видов лактобактерий в отдельно взятой микробиоте наблюдается нечасто, и как правило, в ней доминирует только один или два вида [89].

Вполне возможно, что определенный доминирующий вид лактобактерий может являться показателем, позволяющим судить о стабильности микробиоценоза влагалища женщин. Зорниковым Д.Л. и соавт. (2015) выявлена взаимосвязь между доминирующим видом лактобактерий и долей лактофлоры в микробиоценозе. Установлено, что наиболее благоприятным является микробиоценоз с долей лактофлоры более 80%, представленной преимущественно *L.crispatus*, а в микробиоценозах с долей условно-патогенной микрофлоры более 80% лактофлора представлена почти исключительно *L.iners*. Состояние микробиоценоза влагалища, при котором доля лактофлоры находится в диапазоне 20–80% от суммы всех выявленных микроорганизмов, расценивается как умеренный дисбиоз [19].

Различные виды лактобактерий играют важную роль в поддержании стабильности физиологического микробиоценоза, но их доля участия в этом не имеет одинаковую степень. В исследованиях Будиловской О.В. и соавт. (2017) указано, что частота выявления *L. crispatus* при нормоценозе (53%) почти в 2 раза превышает частоту при умеренном дисбиозе (29%) и в 13 раз при выраженном дисбиозе (4%) [7]. Доминирование *L. crispatus* в составе лактофлоры ассоциировано с нормальным состоянием микробиоценоза влагалища, тогда как, доля образцов с доминированием *L. iners* в составе лактофлоры влагалища выше при дисбиотических процессах и составляет 48% при БВ по сравнению с условно здоровыми женщинами (27%).

Современные методы молекулярно-биологической диагностики позволили классифицировать вагинальную микрофлору по пяти типам состояния сообщества (CST), в которых преобладают CST I, II, III и V. *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* соответственно, в то время как в CST IV преобладают смешанные анаэробы, подобные обнаруженным при БВ [130]. В то время как CST I, III и IV были тщательно изучены и обычно обнаруживаются у женщин, CST II и V, однако, редко встречаются у женщин. Gajer P, et al. дополнительно охарактеризовали CST IV (отсутствие значительного количества определенных видов *Lactobacillus*) на подгруппы CST IV-A и CST IV-B. CST IV-A обычно содержит небольшую долю *L. iners* наряду с анаэробными бактериями, такими как *Corynebacterium*, *Finegoldia*, *Streptococcus* или *Anaerococcus*, тогда как CST IV-B имеет значительно большее количество БВ-ассоциированных бактерий [85]. Следует отметить, что присутствие *L. iners* в CST III и CST IV было связано с более высоким исходным уровнем провоспалительных факторов, таких как фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, интерлейкин (IL)-1 α , IL-18 и фактор некроза опухоли- α (TNF α), которые отвечают за активацию воспалительных реакций во влагалище [111].

Группирование бактериальной флоры влагалища в кластеры была продолжена в работах ряда исследователей. Исследованиями Dols J.A. et al. (2016) было охарактеризовано два бактериальных сообщества влагалища у здоровых женщин: один с доминированием *L. iners*, другой – *L. crispatus*. При этом

наблюдалась практически полная отрицательная корреляция между *L.crispatus* и *L.iners*. У женщин с БВ бактериальные сообщества были сгруппированы в три кластера, в одном из которых наблюдалось доминирование *Gardnerella vaginalis* и *Leptotrichia amnionii*, во втором – доминирование представителей семейства *Lachnospiraceae*. Третий кластер отличался высоким уровнем видового разнообразия, тем не менее доминирующими видами были *Sneathia sanguinegens* и *Gardnerella vaginalis* [84].

Назаровой В.В. и соавт. (2017) все бактериальные сообщества влагалища при дисбактериозе были сгруппированы в четыре кластера. I кластер характеризовался преимущественным содержанием в нем лактофлоры, во II кластере преобладала аэробная микрофлора: *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* К кластерам III и IV были отнесены случаи доминирования факультативно-анаэробной (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*) и облигатно-анаэробной (*Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*) микрофлоры соответственно, и они были связаны с БВ. Кластеры значительно различались между собой по значению pH влагалища, при этом самые высокие показатели наблюдались для кластера IV [36].

Распространенность этих организмов в вагинальном микробиоценозе варьируется в зависимости от расы/этнических групп и биогеографических местоположений: у чернокожих и латиноамериканцев больше анаэробных бактериальных видов (CST IV) и наблюдается более высокий pH влагалища при наличии или отсутствии клинической инфекции [134]. Различия в распространенности также связаны с различиями в образе жизни и взаимодействием генов и окружающей среды [93]. В отличие от других внутренних органов, таких как кишечник, повышенное разнообразие микрофлоры влагалища связано с повышенной восприимчивостью к болезням и негативными репродуктивными последствиями, включая преждевременные роды, инфекции околоплодных вод, хориоамнионит, воспалительные заболевания органов малого таза, цервицит и повышенная восприимчивость к инфекции различными патогенами, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, ВПГ-2

и ВИЧ [76]. Кроме того, БВ в итоге вызывает у женщин значительный психосоциальный стресс. Bilardi J, et al. продемонстрировали, что женщины с рецидивирующим БВ часто испытывают смущение, низкую самооценку и разочарование в повседневной жизни [69].

Наиболее распространенные *Lactobacilli*, обитающие во влагалище, включают *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* и *L. jensenii*. До использования методов, не зависящих от культуры, преобладающим видом считался *L. crispatus*, но после появления методов, не зависящих от культуры, было обнаружено, что преобладающим видом является *L. iners*. Согласно недавнему исследованию, *L. iners* был отмечен во влагалищной флоре у 83,5% женщин и как доминирующий член у 34%. Распространенность *L. crispatus* составила 64,5% у всех исследованных с преобладанием еще у 26,2%, *L. gasseri* у 42,9% женщин с доминированием еще у 6,3%, и *L. jensenii* у 48,2% с доминированием у 5,3% [7].

Виды *Lactobacillus* процветают в анаэробной среде влагалища и продуцируют различные противомикробные соединения, такие как молочная кислота, перекись водорода (H_2O_2) и бактериоцины, тем самым способствуя здоровому микробиоценозу влагалища и создавая защиту от вторжения патогенов (рис. 1.3). Виды *Lactobacillus* являются основным источником L-молочной и D-молочной кислоты, которые поддерживают значение pH в среде обитания ниже 4,5, тогда как эпителиальные клетки вносят около 20% L-молочной кислоты. Тем не менее роль H_2O_2 в вагинальном микробиоценозе остается спорным. Некоторые исследования показали, что он оказывает положительное влияние на ингибирование разрастания патогенных микробов. Многие виды лактобактерий продуцируют перекись водорода, однако последние данные указывают, что молочная кислота обладает большей бактерицидной активностью к БВ-ассоциированным бактериям по сравнению с H_2O_2 [141].

Примечательно, что вид доминирующих лактобактерий определяет степень защиты вагинальной экосистемы. Важной особенностью была ассоциация различных видов *Lactobacillus* с различным pH. *L. crispatus* способен снижать pH влагалища до

~4, в то время как другие виды обладают способностью придавать сравнительно более высокий рН ~4,5–5 [8].

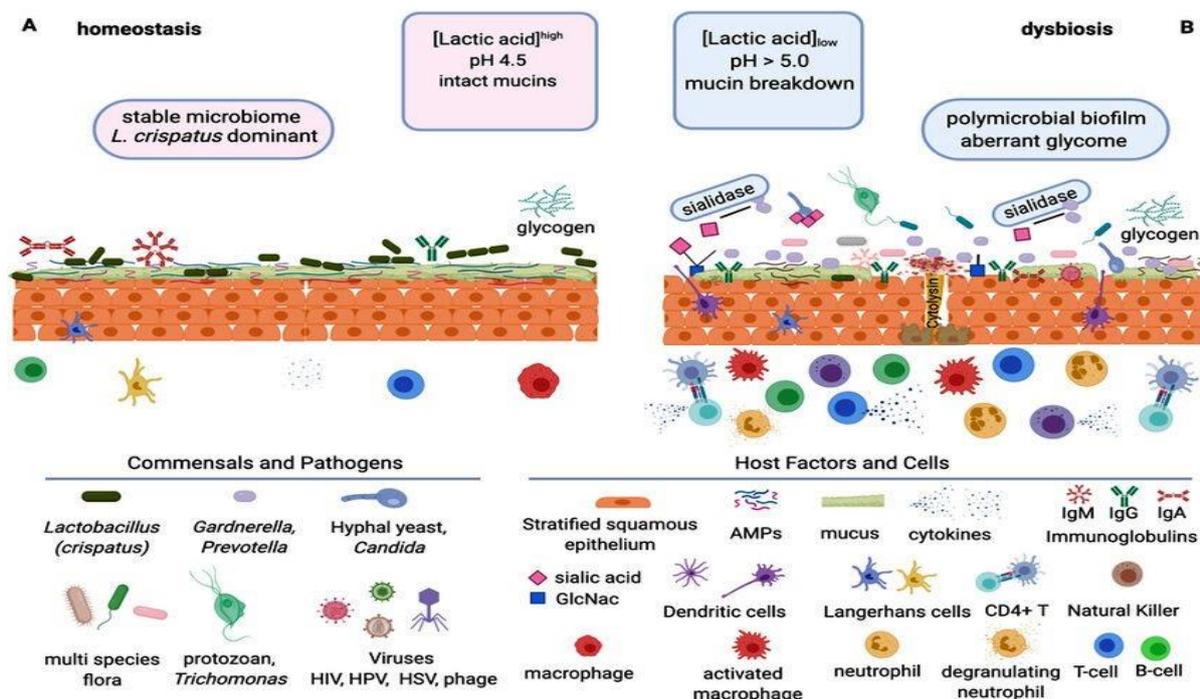


Рис. 1.3. Защитная среда слизистой влагалища

Дисбактериоз и низкая стабильность обычно связаны с вагинальной микробиотой, в которой преобладают *L. iners*. Наоборот, высокая стабильность вагинального сообщества усиливаются при доминировании *L. crispatus*, обеспечивающей D- и L-молочные кислоты. В отличие от других видов *Lactobacillus*, *L. iners* не могут образовывать D-молочную кислоту, которая играет более важную роль, чем L-молочная кислота [109].

Многие исследования показали, что *L. crispatus* тесно связана с элиминацией *Gardnerella vaginalis*, демонстрируя очень стабильный микробиоценоз. Напротив, было замечено, что *L. iners* сосуществуют с *Gardnerella vaginalis*, обеспечивая менее стабильный микробиоценоз [111].

Молочная кислота обладает мощным антимикробным свойством, которое помогает предотвратить рост патогенных микробов. По данным Linhares I.M. et al. (2011) содержание D-молочной кислоты в вагинальном содержимом выше при доминировании лактобактерий, за исключением *L.iners*. Это объясняется тем, что *L. iners* неспособна синтезировать D-изомер

молочной кислоты, так как в геноме микроорганизма отсутствуют гены, ответственные за ее синтез [109]. D-изомер молочной кислоты, определяемый в больших концентрациях в вагинальном отделяемом при доминировании *L. crispatus*, позволяет ингибировать продукцию индуктора металлопротеиназы внеклеточного матрикса. Данный индуктор обуславливает синтез металлопротеиназы 8, создающей предпосылки к восходящей генитальной инфекции, что в свою очередь может вызвать преждевременные роды [106].

L. crispatus и *L. jensenii* имеют схожие паттерны метаболизма, тогда как *L. crispatus* и *L. iners* имеют разные метаболические характеристики [107]. Например, исследования показали, что геном *L. crispatus* почти вдвое больше, чем геном *L. iners* [114]. Однако углеродный метаболизм *L. iners* ферментируется меньшим количеством соединений, чем *L. crispatus*. Когда доминирующими бактериями являются *L. crispatus* и/или *L. jensenii*, большинство метаболитов во влагалище представляют собой аминокислоты и дипептиды, при этом определяются более высокие уровни орнитина, лизина, глицилпролина, фенилаланина [107]. *L. iners* подобно БВ ассоциированной флоре, коррелируют с аминокислотными катаболитами, такими как пролин, треонин, аспартат, серин и валинилглутамат, уровень которых в составе вагинальной жидкости более высокий по сравнению с другими субстратами. Как объясняют исследователи, отсутствие у *L. iners* механизма синтеза незаменимых аминокислот вынуждает его в значительной степени полагаться на экзогенные аминокислоты, полученные от макроорганизма. Его ограниченный метаболический профиль и зависимость от питательных веществ макроорганизма делают его очень чувствительным к изменениям окружающей среды.

Благодаря структуре своего генома *L. iners* обладает способностью быстро приспосабливаться к меняющимся условиям окружающей среды, переключая свой метаболизм и используя в качестве питательного субстрата не гликоген, а глицерин фосфолипидов мембран вагинальных эпителиальных клеток. *L. iners* продуцирует токсин – холестерин-зависимый цитолизин (инеролизин), близкий по свойствам к ваголизину *Gardnerella vaginalis*, и в условиях недостаточной кислотности

(при рН 4,5-6,0) его выработка происходит в 6 раз активнее, чем при рН менее 4,5 [111]. Холестерин-зависимые цитолизины продуцируются многими патогенными бактериями в качестве факторов вирулентности, которые участвуют в различных стадиях прогрессирования заболевания, образуя поры в клеточных мембранах и нарушая молекулярную целостность фосфолипидных мембран. Активность вагинолизина высока при повышенном рН, что характерно для БВ, тогда как активность инеролизина высока при более кислом рН, что характерно для здорового влагалища. При этом происходит гибель других видов лактобактерий, снижение концентрации молочной кислоты и повышение рН вагинальной среды. В результате изменения рН влагалищной жидкости уменьшается тканевая разность потенциалов, что приводит к снижению отрицательного заряда поверхности клеток эпителия, в результате которого повышается адгезивная способность условно-патогенной анаэробной микрофлоры.

Таким образом, несмотря на то, что *L. iners* в норме присутствует в составе микробиоценоза влагалища достаточно часто, ее защитная роль в обеспечении нормоценоза остается спорным, и многие авторы даже полагают, что *L. iners* играет негативную роль и участвует в патогенезе БВ.

Протективная роль остальных наиболее часто встречаемых лактобактерий (*L. jensenii*, *L. gasseri*) в поддержании микробиоценоза влагалища подвергается сомнению, поскольку при доминировании *L. jensenii* и *L. gasseri* влагалищная среда приобретает меньшую кислотность (соответственно рН=4,7±0,4 и рН=5,0±0,7), чем при доминировании *L. crispatus* (рН=4,0±0,3) [134]. Доминирование *L. jensenii* связано с уменьшением лактата, сукцината в вагинальном отделяемом и повышенным риском преждевременных родов, так как данный вид производит только D-молочную кислоту, соответственно обладает меньшим защитным потенциалом по сравнению с *L. crispatus* [138]. Имеются также данные, что *L. jensenii* обладает защитным потенциалом в отношении колонизации *E. coli* через синтез адгезивного экзопротеина и к тому же подавляет экспрессию провоспалительных медиаторов в присутствии агонистов толл-подобных рецепторов. Вид *L. gasseri* часто встречается при

дисбиозах: доминирует в группе умеренных дисбиозов и занимает второе место по частоте встречаемости после *L. iners* в группе выраженных дисбиозов. Выявлено, что в группе женщин с БВ достоверно чаще отмечено доминирование *L. gasseri* в составе нормофлоры – 30% по сравнению с условно здоровыми женщинами – 8% [7].

Согласно данным Campisciano G. et al. (2018) у женщин с БВ выявлено снижение численности доминантных видов кислотопродуцирующих лактобактерий с массовым увеличением числа редко встречающихся видов лактобактерий [76]. При значительном снижении доли нормофлоры в некоторых образцах небеременных женщин доминирующим видом является *L. vaginalis*. Интересен и тот факт, что при дисбиотических процессах выявлены образцы без лактобактерий – их доля составила 9% при БВ [108].

Таким образом, отдельные виды лактобактерий обладают уникальными характеристиками, которые придают им специфические конкурентные преимущества по сравнению с другими видами. При этом различные виды лактобактерий отличаются в экспрессии белков в ответ на любые изменения метаболизма макроорганизма, а изменение соотношения других представителей влагалищного микробиоценоза может оказывать влияние на то, какой вид лактобактерий будет доминировать.

У женщин репродуктивного возраста физиологические изменения, такие как изменение уровня гормонов, вызывают колебания вагинального микробиоценоза. Накапливается все больше доказательств того, что эстроген играет решающую роль в поддержании вагинального микробиоценоза. Среди физиологических изменений, которые происходят во время беременности для адаптации к физиологическим процессам матери и плода, характерным для беременности, одним из важных физиологических изменений может быть повышение уровня эстрогена, который непосредственно влияет на вагинальный микробиоценоз [116]. Повышение уровня эстрогена способствует синтезу гликогена в вагинальном эпителии, что, в свою очередь, избирательно увеличивает рост *Lactobacillus spp.* Несмотря на то, что лактобактерии не производят альфа-амилазу, ферменты и другие вещества, эти бактерии метаболизируют

гликоген в соединения (например, мальтозу, мальтотриозу, мальтопентаозу и мальтодекстрины), которые легко доступны для поддержки роста этих бактерий. Лактобактерии метаболизируют эти более мелкие соединения, и производят молочную кислоту, что приводит к кислой среде, которая дает им преимущество перед другими микроорганизмами в колонизации влагалища.

Важным симбионтом лактобактерий является еще одна группа лактобактерий рода *Bifidobacterium*. Принадлежность этих уникальных микроорганизмов к вагинальным лактобактериям (группа Дедерлейна) была установлена позднее, чем *Lactobacillus*. Возможно, это обусловлено сложностью лабораторного культивирования бифидофлоры в связи с ее строгой анаэробностью, а также меньшей ее концентрацией во влагалищном биотопе (до 10⁷ КОЕ/мл). Наиболее часто в вагинальной экосистеме встречаются следующие виды: *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* и *B. adolescentis* с частотой равной 12%. Бифидобактерии так же, как и лактобактерии способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на эпителии, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Установлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов [92].

Помимо лактофлоры ценным защитным компонентом вагинального микробиоценоза являются пропионовокислые бактерии – *Propionibacterium spp.* (*P. acnes*), которые могут быть выделены с частотой до 25%. Эти грамположительные аспорогенные анаэробы активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, эффективно подавляющих рост потенциальных патогенов. Кроме того, пропионибактерии обладают антиоксидантными, иммуностимулирующими, витаминосинтезирующими, антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами.

Таким образом, основу индигенной защитной микрофлоры вагинального биотопа составляют гликогенсбраживающие бактерии рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*. Помимо формирования в вагинальном биотопе условий,

неблагоприятных для размножения условно-патогенной флоры, эти микроорганизмы способны стимулировать иммунитет и синтезировать метаболиты, улучшающие трофику эпителия мочеполовых путей и активизирующие процессы обновления эпителиальной ткани.

В состав влагалищной микрофлоры входят в небольшом количестве грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии, в основном виды *Bacteroides spp.* (*B. urealyticum*, *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. uniformis*, *B. coccae*, *B. multiacidus*) в 9-13% случаев, *Fusobacterium spp.* в 14-40%, *Porphyromonas spp.* в 31%, *Prevotella spp.* в 60% случаев (табл. 1.1). Изредка – в 0-5% случаях встречаются виды *Mobiluncus*. Кроме лактобактерий встречаются такие микроаэрофильные бактерии как *Gardnerella vaginalis*. Эта бактерия может встречаться в 6-60% случаев у сексуально активных женщин. *Gardnerella vaginalis* в отличие от других условных патогенов обладают выраженной способностью к адгезии эпителиальным клеткам и производят множество токсических веществ – муколитические ферменты и гемолизин, токсически влияющий на лейкоциты [26].

Помимо нормальной микрофлоры во влагалище всегда присутствуют факультативные микроорганизмы, встречаемость которых в норме не превышает 3-4%, несмотря на разнообразие их видового состава. Эти микроорганизмы при снижении числа лактобактерий проявляют свои патогенные свойства и могут вызывать инфекционно-воспалительные заболевания. Среди факультативно-анаэробных микроорганизмов часто выделяют *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* в 30-40% случаев, *E. coli* в 5-30% случаев. У 10% женщин могут встречаться *Enterobacteriaceae spp.* (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) [27]. В состав микрофлоры влагалища могут входить *M. hominis* и *U. Urealyticum* в небольшом количестве [122]. Грибы рода *Candida* также присутствуют в незначительном количестве в 15–30% случаев, уровень обсемененности до 10⁴ КОЕ/мл [144]. Однако *Candida spp.* персистируют у подавляющего большинства женщин фертильного возраста и частота их действительного присутствия в вагинальном нормоценозе может быть значительно более высоким. Грибы

рода *Candida* имеют схожие с лактобактериями метаболические потребности. Эта особенность предрасполагает им занять освободившуюся экологическую нишу при снижении общей численности лактобактерий и манифестации вульвовагинального кандидоза.

Таблица 1.1

Видовой состав микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста

Микроорганизм	Частота выделения (%)	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии:		
<i>Lactobacillus</i> spp.	71-100	10^7-10^9
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6-60	10^6
Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:		
<i>Lactobacillus</i> spp.	5-30	10^7-10^9
<i>Bifidobacterium</i> spp.	12	10^3-10^7
<i>Clostridium</i> spp.	10-25	до 10^4
<i>Propionibacterium</i> spp.	25	до 10^4
<i>Mobiluncus</i> spp.	30-90	до 10^4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	80-88	10^3-10^4
Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:		
<i>Bacteroides</i> spp.	9-13	10^3-10^4
<i>Prevotella</i> spp.	60	до 10^4
<i>Porphyromonas</i> spp.	31	до 10^3
<i>Fusobacterium</i> spp.	14-40	до 10^3
<i>Veilonella</i> spp.	11-14	до 10^3
Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:		
<i>Corynebacterium</i> spp.	30-40	10^4-10^5
<i>Staphylococcus</i> spp.	62	10^3-10^4
<i>Streptococcus</i> spp.	30-40	10^4-10^5
Enterobacteriaceae	5-30	10^3-10^4
<i>M.hominis</i>	2-15	10^3

U.urealyticum	6-7	10 ³
M.fermentas	2-5	до 10 ³
Грибы Candida	15-20	10 ⁴

Несмотря на то, что количество отдельных групп микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, может достигать достаточно высоких значений (до 10⁶ ГЭ/мл), суммарная доля облигатно-анаэробных микроорганизмов у клинически здоровых женщин не превышает долю нормофлоры. Доля групп аэробных микроорганизмов в 10 раз меньше доли облигатно-анаэробных микроорганизмов. Таким образом, представители нормальной микрофлоры влагалища в разных периодах жизни женщины, в том числе во время беременности служат естественным барьером и поддерживает баланс в микробном составе, однако под влиянием различных факторов иногда может произойти нарушение его состава с развитием дисбиоза влагалища.

Большинство микробов имеют оптимальный диапазон рН, в котором они проявляют повышенную активность. Любое вмешательство в рН системы может привести к росту других микроорганизмов. То же явление применимо и к вагинальной системе, которая широко заселена видами лактобактерий. Любой компромисс с рН (из-за патофизиологических состояний или физической активности, такой как введение противозачаточных средств и половой акт) может привести к увеличению рН в просвете влагалища, что, в свою очередь, может привести к уменьшению популяции лактобактерий и последующему увеличению роста других микробов. По мере уменьшения количества лактобактерий происходит снижение выработки молочной кислоты.

БВ создает более гетерогенную вагинальную среду, связанную со снижением уровня молочной кислоты, рН>4,5 и высоким содержанием короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, бутират, пропионат и сукцинат, вырабатываемых анаэробами. Изменение кислотности, характерное для БВ способствует образованию «ключевых клеток» – клеток эпителия, на поверхности которых адгезируется значительное количество условно-патогенных микроорганизмов,

использующих энергетические и субстратные резервы. Максимальная плотность бактериальных клеток на поверхности эпителия была зафиксирована при рН от 5,0 до 6,0 [63].

В последние годы с помощью молекулярно-биологических методов исследования было установлено, что более 90% видов бактерий обладают способностью образовывать биопленки. Биопленка это особая форма существования бактерий, когда в результате синергетических отношений между различными видами бактерий формируются устойчивые бактериальные ассоциации, которые представляют собой универсальный механизм формирования резистентности бактерий к различным факторам агрессии, в том числе к лекарственным препаратам [71]. Микробные биопленки состоят из одиночных бактерий и их агрегатов, окруженных органическим матриксом. Они могут покрывать поверхность клеток макроорганизма, а могут находиться и в слизистом слое, выделяемом клетками [18]. В матрикс биопленки могут быть интегрированы компоненты макроорганизма, такие как фибрин, иммуноглобулины или тромбоциты. Биопленки могут состоять из одного вида микробов или быть полимикробными, а также содержать грибы. Следует отметить, что увеличение вероятности формирования биопленки связано с увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов в среде до 10^6 КОЕ/мл [3].

Бактерии, присутствующие в микробиоценозе БВ, образуют биопленку на вагинальном эпителии и секретируют цитотоксин, способный убивать эпителиальные клетки (рис. 1.4). Кроме того, *Gardnerella vaginalis* продуцируют протеолитические ферменты, способные расщеплять белки, и декарбоксилазы, превращающие аминокислоты. Не подвергаясь деградации, соединения аминов приобретают неприятный запах (рыбный запах: «тест на запах») благодаря повышению рН влагалища. Впоследствии цитотоксичность, возникающая в результате комбинации органических кислот, присутствующих во влагалище во время БВ, и бактериальных полиаминов приводит к образованию выделений из влагалища, вызванных отслоением клеток эпителия влагалища [63].

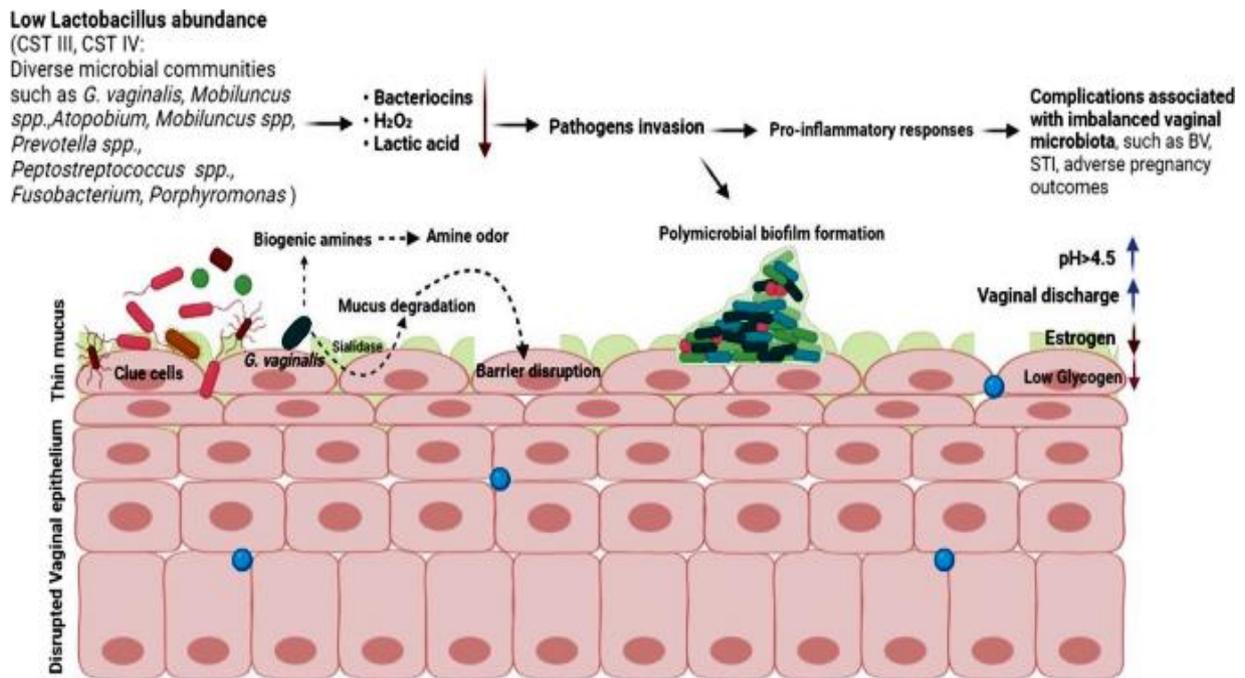


Рис. 1.4. Нарушение защитной среды при бактериальном вагинозе

Одной из известных бактерий, которая широко упоминается в литературе, связанной с БВ, является *G. vaginalis*. В 1955 году Gardner H.L. и Dukes C.D. заявили, что этиологическим агентом БВ является *Haemophilus vaginalis*, позже переименованная в *Gardnerella vaginalis*. *Gardnerella vaginalis* – это факультативный грамположительный организм, близкий к роду *Bifidobacterium*. Он обнаруживается как компонент вагинального сообщества практически во всех случаях БВ, хотя его можно обнаружить и в отсутствие БВ [99].

Ряд исследований связан с особой способностью *Gardnerella vaginalis* образовывать биопленки, вирулентностью, включающее такие параметры как высокая адгезия, цитотоксичность, что является важным звеном патогенеза БВ [26]. Было показано, что большинство ВВАВ имели тенденцию расти как биопленки, однако самую высокую вирулентность имела *Gardnerella vaginalis*. Основными факторами вирулентности *Gardnerella vaginalis* являются цитотоксичность, способность продуцировать фермент сиалидазу, адгезия к эпителиальным клеткам, способность образовывать бактериальные пленки [77].

Gardnerella vaginalis производит белковый токсин – вагинолизин, который приводит к лизису эритроцитов.

Некоторые штаммы *Gardnerella vaginalis* могут продуцировать фермент сиалидазу, высвобождающий сиаловые кислоты. Сиаловые кислоты используются патогенами как механизм адгезии к клеточной и инертной поверхностям, увеличивая способность продуцировать биопленки, как источник питания, а также для изменения физиологического слизистого барьера и для защиты от иммунного ответа макроорганизма [26].

Таблица 2.1

Видовой и количественный состав микрофлоры влагалища женщин с бактериальным вагинозом

Микроорганизмы	Частота выделения (%)	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии:		
Lactobacillus spp.	0-11	до 10^4
G.vaginalis	90-100	10^7 - 10^9
Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:		
Lactobacillus spp.	0-35	до 10^4
Mobiluncus spp.	8-35 и до 50	10^{10} и более
Peptostreptococcus spp.	29-95	10^5 и более
Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:		
Prevotella spp.	до 80	10^5 и более
Bacteroides spp.	53-97	10^5 и более
Fusobacterium spp.	53-97	10^4 и более
Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:		
E.coli	15-25	более 10^4
Staphylococcus spp.	45-65	более 10^5
Streptococcus spp.	5-25	
M.hominis	50-80	10^4 и более
U.urealyticum	10-30	10^4 и более

Следует упомянуть, что вид *Gardnerella vaginalis* является весьма разнообразным таксоном, как фенотипически, так и генотипически. Обнаружено две формы существования

Gardnerella vaginalis, которые не переходят друг в друга: дисперсная – являющаяся частью нормальной микрофлоры, и не встречающаяся при БВ, другая в форме биопленок, обнаружена у женщин с БВ и их половых партнеров [47]. Также выявлено, что изоляты *Gardnerella vaginalis*, выделенные у женщин с БВ имеют значительные различия в содержании генома и порядке генов, обладающих переменной метаболической и вирулентной способностью [37].

Более ранние геномные исследования *Gardnerella vaginalis* показали, что этот род состоит из четырех нерекombинирующихся групп – организмов с различными генофондами и геномными свойствами [26]. Недавно проведенный анализ последовательности всего генома показал, что в пределах рода *Gardnerella* существует 13 видов [99]. Полное секвенирование генома различных штаммов *Gardnerella vaginalis* в сочетании с изучением их фенотипических характеристик выявило существенные различия в уровне патогенности между разными штаммами *Gardnerella vaginalis*.

Nisha K. et al. (2019) в своем исследовании показали взаимосвязь между биотипами и факторами вирулентности *Gardnerella vaginalis*. Большинство изолятов *Gardnerella vaginalis* выделенные у женщин с БВ демонстрируют большее количество факторов вирулентности, чем изоляты обнаруженные у здоровых женщин. По данным авторов изоляты, ассоциированные с БВ, показали лучшую адгезию, образование биопленок, гемагглютинацию, продукцию фосфолипазы и протеазы по сравнению с изолятами, не относящимися к БВ [119].

Аналогичным образом, в другом исследовании присутствие гена, кодирующего сиалидазу было обнаружено в БВ-положительных образцах влагалища женщин, тогда как для штаммов, выделенных у БВ-отрицательных женщин было характерно отсутствие гена, кодирующего сиалидазу. Как показывают недавние исследования, *Gardnerella vaginalis* может быть необходимым, но недостаточным стимулом для развития БВ, поскольку присутствие этой бактерии не всегда приводит к БВ [108]. Исследования Janulaitiene M. et al. (2018) показали, что *Gardnerella vaginalis* присутствует во влагалище у женщин, не имеющих признаков БВ, а заболеваемость БВ значительно выше,

что свидетельствует в пользу того, что в патогенезе заболевания может сыграть роль каждый член полимикробного сообщества данной экологической ниши [99]. Много усилий было направлено на исследование биопленки *Gardnerella vaginalis*, что позволило идентифицировать другие условно-патогенные бактерии, такие как *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Sneathia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Leptotrichia spp.*, *Candidatus Lachnocurva vaginae* (ранее известная как BVAB1), *Mageeibacillus indolicus* (ранее известная как BVAB3) и БВ-ассоциированная бактерия типа 2 (BVAB2) [35].

Prevotella bivia — еще один часто обнаруживаемый микроорганизм в вагинальных мазках женщин с БВ. *Prevotella spp.* включая *P. bivia* и *Prevotella disiens*, могут продуцировать коллагеназу и фибринолизин, которые нейтрализуют защитные факторы слизистой оболочки и способствуют адгезии к клеткам-хозяевам [137]. Аналогичным образом, было обнаружено особые комменсальные отношения между *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia*, изучая, как использование питательных веществ способствует патогенезу БВ. Затем в результате серии испытаний было обнаружено, что *Prevotella bivia* стимулирует рост *G. vaginalis* путем добавления к последним аммиака. Кроме того, стоит изучить взаимодействие между *Prevotella bivia* и другими анаэробными бактериями, связанными с БВ, такими как *Peptostreptococcus anaerobius*, особенно в отношении ассимиляции аминокислот и других добавок, которые способствуют росту патогенных микробов в вагинальной экосистеме [137].

Известно, что для грамотрицательных бактерий, в том числе *Prevotella spp.*, патогенетически наиболее существенным, безусловно, является экзополисахарид клеточной стенки. Используя поверхностные полисахариды для имитации гликановой структуры хозяина, патогенные бактерии могут уклоняться от иммунной системы хозяина во время колонизации [94]. Возможно эта особенность не исключает успешную колонизацию как *Prevotella spp.*, так и *Gardnerella vaginalis* и создает условия для реализации патогенных свойств бактерий.

Выделенный как новый штамм в 1999 г, факультативно-анаэробный *Atopobium vaginae* является важным компонентом аномальной микрофлоры БВ. Castro J, et al. объяснил потенциальную причину, по которой *Atopobium vaginae* редко вызывает БВ сам по себе, но часто в сочетании с *Gardnerella vaginalis* и связанной с ним биопленкой [77]. Почти 92% *Atopobium vaginae* погибала в течение 48 часов в условиях одновидового планктонного культивирования, но эта бактерия оставалась жизнеспособной при совместном культивировании с *Gardnerella spp.* Этот анаэроб не является «инициатором» патогенеза БВ, а, скорее всего, является «вторичным колонизатором» и симбионтом *Gardnerella vaginalis*. Способность *Atopobium vaginae* жить и адаптироваться в биопленках с преобладанием *Gardnerella vaginalis* представляет собой угрозу с точки зрения обеспечения успешного лечения и полной ремиссии БВ [48].

Значимую ассоциацию с БВ имеют *Eubacterium* – грамположительные бактерии семейства *Eubacteriaceae*. В исследовании Назаровой В.В. и соавт. (2017) этот микроорганизм идентифицирован практически у всех БВ-позитивных женщин, причем его содержание в некоторых образцах было довольно высоким (до 60% общей бактериальной массы) [35]. При БВ также в значительных количествах присутствуют *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (95,2%) и *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* (92,9%). *Ureaplasma spp.* выявляется чаще, чем *Mycoplasma hominis* при БВ. Частота выявления *Ureaplasma spp.* по данным авторов составляет 69–71,2%, а *Mycoplasma hominis*–28–34,2% [122].

В работе Сеццарани С. et al. (2019) подтверждена роль *Mycoplasma hominis* в состоянии БВ, на что указывает как повышенная относительная численность, так и положительная корреляция между *Mycoplasma* и метаболитами ВВАВ (например, формиатом, путресцином, пропионатом, ацетатом) [81].

В литературных источниках последних лет рассматривается роль *Corynebacterium spp.* в качестве возбудителя инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Способность *Corynebacterium spp.* продуцировать органические кислоты,

снижая таким образом рН, способность стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов, усиливать антагонистическую активность кислотопродуцирующих лактобактерий в отношении условно-патогенных микроорганизмов, а также способность разрушать биопленки патогенных микроорганизмов указывает на важную роль этих микроорганизмов в формировании эубиоза и, вероятно, в защите влагалищного биотопа от инфекции у тех женщин, у которых нет лактобактерий [11].

Более того, в работе Li W., Ma Z.S. (2020) было показано, что *Gardnerella vaginalis* подавлялась мутуалистической комбинацией 23 родов бактерий вагинальной флоры, а *Lactobacillus* – 15 родами [108]. Как объясняют авторы, это могут быть возможные механизмы, с помощью которых микробиоценоз поддерживает высокое разнообразие, но избегает доминирования *G. vaginalis* или *Lactobacillus*. *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus* взаимодействовали только с несколькими родами, но они были положительно связаны друг с другом. Подавленные виды *Lactobacillus*, положительно связанные с *G. vaginalis* были *L. iners*, что указывает на то, что *L. iners* может действовать как потенциальный патоген в «слабом» вагинальном микробиоценозе, а ингибирование *Gardnerella vaginalis* и *L. iners* может быть механизмом самозащиты для поддержания стабильности и здоровья этого микробиома [119].

Среди бактериоидов, которые обнаруживаются у 53-97% больных с бактериальными вагинозами, чаще всего выделяют виды *B. bivies*, *B. disiens* и группу *B. melaninigenicus*. Другие виды бактериоидов встречаются значительно реже.

Патогенные свойства строго анаэробных грамотрицательных бактерий связаны с их ферментативными системами. Так, у *B. fragilis* выявлены гиалуронидаза, коллагеназа, фибринолизин, иммуноглобулин-протеазы, гепариназа и сиалидаза. *B. fragilis* обладают и другими факторами патогенности, например, капсульным полисахаридом. Кроме того, бактериоиды группы «*fragilis*» способны к продукции каталазы, что позволяет им противостоять действию перекиси водорода, вырабатываемой лактобактериями. Различные протеазы и коллагеназы были найдены у бактерий рода *Porphyromonas*. Протеазы и

фибринолизин выявлены также у различных видов рода *Prevotella*, *Fusobacterium necrophorum* обладают способностью синтезировать гемолизин и факторы агрегации тромбоцитов. У бактериоидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А₂. Последняя в свою очередь активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы, что служит предпосылкой индукции преждевременных родов у беременных женщин с БВ.

Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus*, в частности янтарная кислота, ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при БВ. Однако это не единственная причина супрессии лейкоцитов. Сукцинат, являющийся продуктом метаболизма бактерий рода *Bacteroides* и гемолизин *Gardnerella vaginalis*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах, полученных от женщин с бактериальным вагинозом, ингибируют хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитирующую способность.

Среди грамположительных анаэробных кокков (пептострептококков), которые выявляются в 29-95% случаев, чаще других выделяют *P. anaerobis*, *P. prevotii*, *P. tetradius* и *P. asacharalyticus*. Подвижные вибрионоподобные бактерии рода *Mobiluncus*, которые, как и *Gardnerella vaginalis*, одно время считались единственными возбудителями БВ, обнаруживают у 8-35% таких больных и всегда в очень высоких количествах (10^{10} КОЕ/мл и более). Факультативно-анаэробные, микроаэрофильные и аэробные микроорганизмы (*E. coli*, *E. faecalis* и др.) выделяются в 23,4% случаев. Уровень облигатных анаэробов (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* и др.) при бактериальных вагинозах повышается в 1000 раз. При этом общее количество микроорганизмов во влагалище достигает 10^{10} - 10^{11} КОЕ/мл исследуемого материала, а удельный вес лактобактерий снижается до 30% от общего числа микроорганизмов.

Относительно грибов *Candida spp.* можно сказать, что они (*Candida albicans*) являются одним из наиболее распространенных представителей микрофлоры влагалища, хотя имеются достаточно исследований, которые аргументируют, что *Candida spp.* инфекции отражаются на значительном изменении экологии влагалища [96, 103]. Как известно, грибы *Candida albicans* при благоприятных условиях способны преобразоваться из дрожжей в гифы. Благодаря морфологической пластичности, которая способствует образованию дрожжей в гифах у *Candida albicans*, они могут легко вторгаться в эпителиальные клетки влагалища с развитием симптоматического вульвовагинального кандидоза. При нарушении микробиоценоза влагалища (присутствие ВВАВ, сокращение популяции лактобактерий) инвазивная способность *Candida albicans* нарастает [144].

Учитывая полимикробный характер заболевания и сложность его патогенеза на сегодняшний день единственную первопричину дисбиоза влагалища еще предстоит определить. Основное, но не единственное звено патогенеза этого полимикробного клинического синдрома – снижение популяции кислотопродуцирующих и повышение рН влагалищной жидкости. Примечательно, что снижение кислотности вагинальной экосистемы благоприятствует росту анаэробов, которые увеличиваются не только по численности, но и в разнообразии при БВ. Однако, как и в случае с другими изменениями, связанными с БВ, проведенные исследования не смогли заключить, было ли снижение кислотности вагинальной жидкости причиной или следствием дисбиоза.

Вторым важным звеном патогенеза БВ является усиленный рост условно-патогенной флоры с постепенным формированием биопленки. При анализе биопленок, полученных у пациенток с БВ, методом флюоресцентной гибридизации *in situ* с использованием зондов к бактериальным РНК было показано, что биопленка содержала *Atopobium vaginae* в 54,1% и *Gardnerella vaginalis* в 82,0% образцах. При этом практически во всех случаях выявления *Atopobium vaginae* обнаруживали также *Gardnerella vaginalis*. *Atopobium vaginae* сопровождала *Gardnerella vaginalis* в 99,5% образцах [37]. Очевидно то, что симбиоз этих двух микроорганизмов играет важную роль в формировании

бактериальной биопленки, и как предполагают авторы образование биопленки более вероятно, когда *Atopobium vaginae* присутствует в составе данного сообщества.

Более того, учитывая, что *Atopobium vaginae*, почти всегда сопровождает *Gardnerella vaginalis* в биопленках БВ, Castro J. et al. (2020) выдвигают гипотезу, что *Atopobium vaginae* может использовать *Gardnerella vaginalis* для выживания в экосистеме влагиалища. В *in vitro* модели с использованием метода FISH, авторы подтвердили, что *Atopobium vaginae* способна поддерживать жизнеспособность при совместном культивировании с *Gardnerella vaginalis* и может включаться в биопленку, предварительно сформированную *Gardnerella vaginalis* с учетом до 20% от общего количества клеток биопленки [77].

Не менее важным звеном патогенеза является повышение активности протеолитических ферментов – сиалидазы и муциназы, которые нарушают функцию образования муцина. Вследствие этого повышается доступность клеток эпителия для адгезии анаэробных микроорганизмов. При полимикробной инфекции различные виды микроорганизмов могут играть разные роли в инициации и развитии БВ [94]. Способность ВВАВ прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток играет существенную роль в понимании патогенеза БВ.

Как известно, первым этапом инвазии является прикрепление к клетке-хозяину. Помимо своей способности продуцировать гидролитический фермент сиалидазу, которая повреждает поверхности слизистой оболочки влагиалища и, таким образом, повышает уровень провоспалительных цитокинов, *Gardnerella vaginalis* имеет склонность к образованию плотных биопленок, что позволяет ей сохраняться в окружающей среде и служить каркасом, поддерживающим рост других оппортунистических патогенов. Формирование «нового сообщества» внутри биопленки впоследствии конкурирует с *Lactobacillus spp.* как те, кто живет в биопленках *Gardnerella vaginalis* обладают более высокой устойчивостью к молочной кислоте и перекиси водорода, продуцируемым *Lactobacillus spp.*; это увеличивает их шансы на выживание, а неспособность удалить эти условно-патогенные микроорганизмы из

окружающей среды в конечном итоге нарушит баланс всей вагинальной экосистемы.

Так как, начальная адгезия является первым шагом в формировании биопленки было определено, какие виды наиболее распространены на ранних стадиях развития БВ. Интересно, что только *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis* обладали свойством адгезироваться в модели *in vitro* к клеткам линии HeLa (клетки эндотелия матки). Это дало возможность предположить, что эти два вида могут играть важную роль в качестве первых колонизаторов при БВ. Примечательно, что первым видом, ассоциированным с БВ может быть *Prevotella bivia*. Muzny С.А. et al. (2020) исследуя ежедневные образцы мазков, выявили, что содержание этого вида имеет тенденцию к нарастанию относительно его исходного уровня до возникновения БВ [118].

В модели *in vivo* Gilbert N.M. et al. (2019) изучив синергетические отношения между *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia*, пришли к заключению, что в случае одиночного присутствия обе бактерии не проявляют свой патогенный потенциал, и только при совместной колонизации за счет выработки сиалидазы, индукции эпителиального отшелушивания и продвижения *Prevotella bivia* в матку *Gardnerella vaginalis* вносит непосредственный вклад в патогенез БВ и связанных с ним симптомов и исходов [94].

Muzny С.А. et al. предложили концептуальную модель патогенеза БВ, где *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* считались ранними колонизаторами, а *Atopobium vaginae* и другие BVAB бактерии как вторичные колонизаторы БВ [118]. Было высказано предположение, что *Gardnerella vaginalis* конкурирует с вагинальными *Lactobacillus spp.* и дает возможность другим БВ-ассоциированным бактериям взаимодействовать и расти в биопленках, вагинальная сиалидаза и другие ферменты, продуцируемые *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia*, способствуют разрушению слизистого слоя эпителий влагалища и потеря защитного слизистого слоя приводит к усилению адгезии вторичных колонизаторов, включая *Atopobium vaginae*, к зрелой полимикробной биопленке БВ [115]. Первичные колонизаторы *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* могут уклоняться от иммунной системы макроорганизма и не

вызывают сильного воспалительного ответа со стороны эпителиальных клеток влагалища [83]. *Atopobium vaginae* и другие BVAB стимулируют яркую манифестацию воспалительной реакции организма на возникший дисбаланс микрофлоры влагалища и вносят вклад в развитие неблагоприятных исходов и трудностей в лечении [137].

Образование биопленки при БВ является механизмом вирулентности, и это усиливает патогенность [84]. По данным ряда авторов бактериальные биопленки обуславливают затяжное течение процесса и склонность к его хронизации, приводят к неэффективности методов традиционной антимикробной терапии [49, 50].

Биопленки на слизистых оболочках могут блокировать воспалительный ответ, и бактерии в биопленке не поддаются воздействию иммунной системы макроорганизма. Кроме этого, они сохраняют жизнеспособность микроорганизмов при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4-8 раз более высоких, чем требуется для подавления отдельных бактерий вне пленок. Предполагается, что при воздействии антибиотика в пределах биопленки число резистентных микроорганизмов может быть изначально незначительным, но при повторном применении препаратов той же группы благодаря обмену плазмидами резистентности (передача резистентности от вида к виду) число резистентных бактерий увеличивается, что в результате приводит к быстрому заселению биопленки резистентными формами. Подтверждено наличие постоянной и адгезивной бактериальной биопленки *Atopobium vaginae* совместно с *Gardnerella vaginalis*, что может являться причиной отсутствия эффекта от лечения БВ при использовании метронидазола [115].

Состояние БВ характеризуется высокими концентрациями различных биогенных аминов (путресцин, кадаверин и триметиламин), короткоцепочечных жирных кислот (особенно ацетат и сукцинат) и низкий уровень некоторых аминокислот (тирозин, глутамат) [64]. Метаболиты в женском репродуктивном тракте являются субстратами, промежуточными продуктами и побочными продуктами биохимических реакций, вызванных взаимодействием питательных веществ человека и бактерий,

отражая последующие события экспрессии генов [75]. Метаболиты аминов, органических кислот, короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот, азотистых оснований и моносахаридов у женщин с БВ значительно отличаются от метаболитов у женщин без БВ. У женщин с БВ профиль метаболитов характеризуется более низкими концентрациями аминокислот и дипептидов, сопровождающимися более высокими уровнями катаболитов аминокислот и полиаминов [64]. BVAB увеличивают pH влагалища путем создания короткоцепочечных жирных кислот и аминов, а также способны использовать молочную кислоту в качестве источника энергии [128].

Известно, что многие BVAB продуцируют несколько кислотных метаболитов; например: *Bacteroides spp.* производят сукцинат, *Peptococcus spp.* – бутират и ацетат, *Gardnerella vaginalis* – ацетат и сукцинат, клостридии и грамположительные кокки – капроат и *Dialister spp.* – пропионат. Обычно, ацетат является преобладающим метаболитом в вагинальной жидкости женщин с БВ по сравнению с повышенными концентрациями пропионата, бутирата и сукцината [60].

Как показывают исследования, при БВ метаболиты лучше отражают фенотип заболевания, чем сами микроорганизмы. До появления симптомов заболевания появление или исчезновение определенных метаболитов во влагалище имеет положительную или отрицательную корреляцию с метаболической функцией определенных микроорганизмов [141].

В литературных данных последних лет показано, что ведется активная работа по изучению патогенетических аспектов БВ с включением таких факторов, как взаимодействие организма хозяина с микроорганизмами, изучения метаболомных характеристик бактерий и влияния их метаболитов на межмикробные отношения в сообществе, особенности состояния иммунитета и генетические особенности макро- и микроорганизмов.

Таким образом, индикация *Lactobacillus iners* и редко встречающихся видов лактобактерий может свидетельствовать о предрасположенности к развитию БВ. Формирование биопленки *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Prevotella bivia* и дальнейшее

присоединение к этой биопленке *Atopobium vaginae* играет важную роль патогенезе БВ.

Увеличение количества анаэробных микроорганизмов сопровождается продукцией протеолитических ферментов, которые взаимодействуют с вагинальными белками. В результате этого взаимодействия высвобождаются полиамины. Полиамины, в свою очередь, преобразуются в диамины (путресцин, кадаверин), соли которых и придают специфический запах «тухлой рыбы» вагинальному отделяемому при БВ. Бактериальные полиамины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусной и сукциновой) оказывают цитотоксическое действие, вызывая отторжение эпителиальных клеток, что приводит к обильным вагинальным выделениям. Воздействие ассоциаций анаэробов также повышает эксфолиацию эпителиальных клеток, особенно в условиях алкалоза, обнаруживаемого при бактериальном вагинозе. В результате образуются патогномоничные для БВ «ключевые» клетки, покрытые большим количеством адгезированных грамвариабельных микроорганизмов.

Симптомы воспаления: гиперемия слизистой оболочки шейки матки, влагалища, вульвы наблюдаются чаще при сочетании БВ с хламидийной, трихомонадной или кандидозной инфекциями. В свою очередь, БВ создает благоприятные условия для колонизации мочеполового тракта возбудителями ИППП и активации скрыто протекающих вирусных инфекций гениталий. Анкирская А.С. (2005) полагает, что это происходит вследствие низкого окислительно-восстановительного (редокс) потенциала и гипоксии тканей влагалища при высоком значении рН. При высоком значении рН влагалищной среды происходит увеличение способности адгезии к сперматозоидам многих инфекционных агентов, в частности хламидий, что является одним из факторов, определяющим ВЗОМТ.

Как видно, БВ ассоциирован с огромным спектром бактерий. Пять видов бактерий, а именно *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera* и *Leptotrichia/Sneathia* были обнаружены у большинства женщин с БВ и, могут рассматриваться как бактериальные индикаторы этого заболевания.

ГЛАВА 3

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Диагностику БВ можно разделить (достаточно условно) на клиническую и лабораторную [1, 25]. Основным способом первой является метод Амсея (Amsel R.); к клиническим методам можно отнести также экспресс-тесты. Ко второй относятся микроскопическое исследование окрашенных по Граму препаратов – метод Нуджента (Nugent R.P.), метод Айсон-Хэй (Ison C.A., Hay P.E.), метод, основанный на критериях Всемирной организации здравоохранения, культуральный метод и методы анализа нуклеиновых кислот. На практике наиболее широко применяются методы Амсея и Нуджента.

Основным способом клинической диагностики является метод Амсея. В настоящее время диагноз БВ может быть поставлен на основании 3 из 4 диагностических тестов, предложенных R. Amsel и соавторами (1983). Они включают в себя:

- 1) наличие специфических вагинальных выделений (однородных, серовато-белых, жидких, с неприятным запахом);
- 2) pH отделяемого влагалища выше 4,5 (используют индикаторные полоски со шкалой или специальные индикаторные перчатки);
- 3) положительный аминный тест (каплю отделяемого из влагалища помещают на предметное стекло, затем к ней добавляют каплю 10% раствора гидроксида калия, появляющийся при этом запах оценивают немедленно после добавления щелочи, поскольку он быстро рассеивается);
- 4) выявление «ключевых» клеток (отслоившихся клеток эпителия влагалища, поверхность которых усеяна бактериями, за счет чего они имеют «зернистый» вид) при микроскопическом исследовании нативного препарата.

Критерии Амсея используются для диагностики БВ в большинстве клинических случаев. Гидроксид калия добавляют к вагинальным выделениям на микроскопическом предметном

стекле. Образующий при этом специфический запах связан с выработкой полиаминов – продуктов метаболизма облигатно-анаэробных бактерий, которые под воздействием гидроксида калия с выделениями из влагилица переходят в летучие формы с характерным запахом.

Наиболее чувствительными критериями являются рН влагилица (рН>4,5) и обнаружение жидких, гомогенных, молочных и прилипших выделений, когда критерии оцениваются индивидуально. Однако только выявление выделений имеет низкую специфичность (26%) и положительную прогностическую ценность (27%), тогда как критерием с наивысшей специфичностью было наличие ключевых клеток (86%). В сочетании друг с другом наличие как минимум трех критериев Амсея значительно увеличивает вероятность постановки точного диагноза БВ, обеспечивая чувствительность и специфичность 97% и 90% соответственно. Критерии Амсея являются основной клинико-лабораторной диагностикой БВ в поликлинических условиях. Чувствительность критериев Амсея для постановки диагноза БВ составляет более 90%, а специфичность достигает 77%. К преимуществам метода Амсея относится возможность диагностировать БВ во время приема больной и сразу назначить терапию. Недостатками являются субъективность и отсутствие возможности для микроскопии нативного препарата у большинства врачей.

К клиническим методам диагностики БВ можно отнести и быстрые тесты (экспресс-тесты), такие как FemExam (исследование на триметиламин и измерение рН), перчатки для измерения рН самой пациенткой, «электронный нос» (исследование на триметиламин), BVBlue (измерение сиалидазной активности), PipActivityTestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности). Широкого применения на практике экспресс-тесты не имеют, главным образом, из-за недостаточно высокой чувствительности и/или специфичности.

В качестве объектов для микроскопического исследования используют неокрашенные препараты отделяемого влагилица (нативный или влажный мазок, высушенный и регидратированный мазок) и окрашенные простыми и сложными методами препараты. Самыми распространенными методиками

окрашивания являются окраска по Граму и метиленовым синим. Микроскопическое исследование по Граму (рис. 3.1) является золотым стандартом для диагностики БВ.

Микроскопический метод исследования влагалищных мазков, окрашенных по Граму является наиболее достоверным этапом в диагностике БВ и доступным для быстрого выполнения в амбулаторных условиях. Микроскопический метод дает возможность увидеть целостную картину микробиоценоза влагалища, состояние эпителия, наличие и выраженность воспалительной реакции, количественный и качественный состав микрофлоры, наличие патогенных агентов, таких как трихомонады и элементы дрожжеподобных грибов [1].

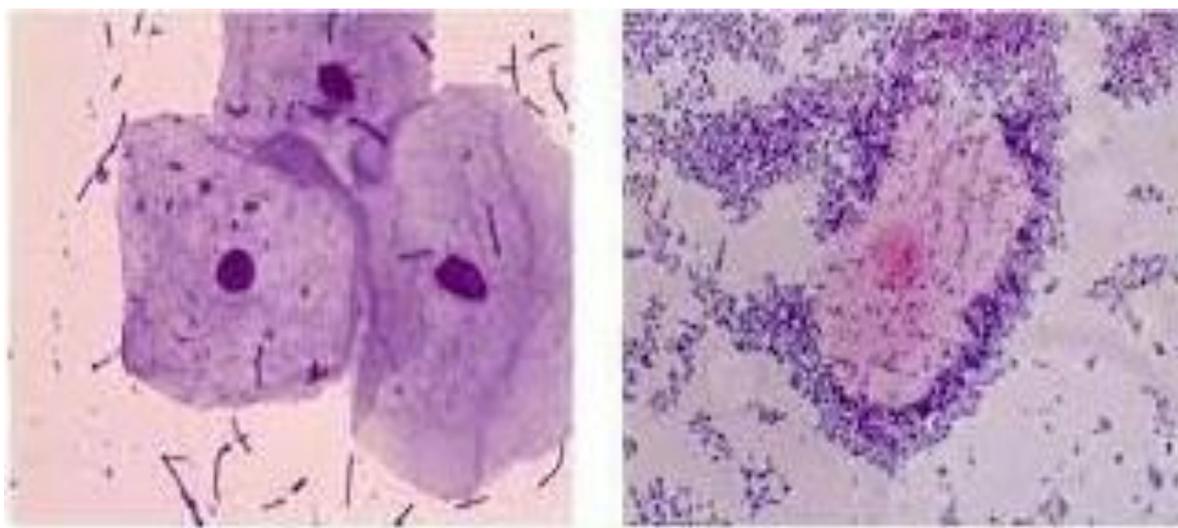
При микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму, оценивают (табл. 3.1):

1) состояние вагинального эпителия – преобладают клетки поверхностных, промежуточного или парабазального слоев, наличие «ключевых» клеток;

2) лейкоцитарную реакцию – ее наличие, степень выраженности, проявление фагоцитоза, его завершенность;

3) состав микрофлоры – количественная и качественная оценка по морфотипам и тинкториальным свойствам.

4) выявление «ключевых» клеток.



1)

2)

**Рис. 3.1. Микроскопия мазка, окрашенного по Граму:
1) нормоценоз; 2) «ключевые» клетки**

Таблица 3.1

Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища

В норме	При БВ
1. Доминирование лактобактерий	1. Незначительное количество или отсутствие лактобактерий
2. Отсутствие грамотрицательной флоры, спор мицелия и др.	2. Обильная полиморфная грамотрицательная, грамположительная палочковая и кокковая микрофлора
3. Отсутствие лейкоцитоза в мазке	3. Количество лейкоцитов variabelно
4. Соотношение анаэробов аэробы 2:1, 5:1	4. Соотношение анаэробов аэробы 100:1, 1000:1
5. Единичные «чистые» эпителиальные клетки	5. Наличие «ключевых клеток», полимикробная картина мазка

Метод окраски по Граму позволяет дифференцировать микроорганизмы на грамположительные, грамотрицательные и грамвариабельные в соответствии с их способностью удерживать основной краситель. В свою очередь, эта способность зависит от строения клеточной стенки: грамположительные микроорганизмы после окраски имеют фиолетовый цвет, грамотрицательные – розовый.

Характеристики влагалищного мазка по Граму оценивают согласно критериям Nugent или Hay/Ison критериев.

Метод Нуджента (стандартная десятибалльная система), основана на определении трех бактериальных морфотипов: 1) крупные грамположительные бактерии (лактобактерии), 2) небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (*Gardnerella vaginalis* и анаэробные бактерии), 3) изогнутые грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, *Mobiluncus*) (табл. 3.2). Эта система позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющихся в исчезновении нормальных лактобактерий и доминировании *Gardnerella vaginalis* и анаэробов, а также *Mobiluncus*. Состояние первого морфотипа оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, второго – от 0 до 4, третьего – от 0 до 2. Далее баллы

суммируются. Если количество баллов в сумме по всем трем морфотипам варьирует в пределах 7–10, единичные «чистые» эпителиальные клетки по результату микроскопического исследования можно диагностировать наличие БВ.

Для диагностики БВ методом Hay/Ison используется 5 градаций для описания микрофлоры:

- 1) 0-й уровень – эпителиальные клетки без бактерий;
- 2) 1-й – нормальная вагинальная микрофлора (лактобактерии);
- 3) 2-й – уменьшение количества лактобактерий, смешанная бактериальная микрофлора;
- 4) 3-й – смешанная бактериальная флора, незначительное количество или полное отсутствие лактобактерий;
- 5) 4-й – грамположительные кокки.

У женщин без БВ обнаруживаются 0, 1 и 2-й уровни. Второй уровень – промежуточный, не имеет соответствия в критериях Амсея. Третий уровень соответствует диагнозу БВ по критериям Амсея.

Таблица 3.2

Характеристики влагалищного мазка по методу Нуджента

Балл	Большие грамположительные палочки (морфотипы <i>Lactobacillus</i>)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотипы <i>Gardnerella vaginalis</i> и <i>Bacteroides spp.</i>)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотипы <i>Mobiluncus</i>)
0	Более 30 морфотипов	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5-30 морфотипов	1 морфотип	1-4 морфотипов
2	1-4 морфотипов	1-4 морфотипов	5-30 и более морфотипов
3	1 морфотип	5-30 морфотипов	-
4	Нет морфотипов	Более 30 морфотипов	-

Диагностика, основанная на критериях Всемирной организации здравоохранения, предполагает использование следующих критериев:

1) наличие только лактобактерий (считается нормой);
2) наличие смешанной микрофлоры (в основном, лактобактерий) и небольшого количества коккобацилл (считается нормой);

3) наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры (в основном, *Gardnerella vaginalis* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобактерий (БВ, необходимо лечение);

4) наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобактерий (БВ, необходимо лечение).

В настоящее время эффективным методом оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин считают полимеразную цепную реакцию в реальном режиме времени (ПЦР-РВ).

ПЦР-РВ система «Фемофлор» позволяет оценить качественный и количественный состав микрофлоры половых путей [51]. Данный метод позволяет при однократном заборе материала определить 25 показателей, включая 23 группы микроорганизмов, контроль взятия материала и общую бактериальную массу. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет выявлять труднокультивируемые микроорганизмы – анаэробную флору и *Atopobium vaginae*, представляющие наибольший интерес в интерпретации БВ.

Тест Фемофлор-16 основан на мультиплексной количественной ПЦР в реальном времени. Исследование вагинального микробиоценоза данным методом позволяет: определять общую микробную обсемененность биотопа; выявлять микроорганизмы, являющимися участниками вагинального микробиоценоза; выявлять трудно культивируемые облигатно-анаэробные микроорганизмы; сравнивать количество представителей различных групп условно-патогенной флоры, нормофлоры и общей бактериальной массы.

С помощью теста определяют концентрацию (абсолютную и относительную) следующих видов/родов микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*,

Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium, Megasphaera/Veillonella/Dialister, Lachnobacterium/Clostridium, Corynebacterium/Mobiluncus, Peptostreptococcus, Atopobium vaginae. Кроме того, оценивали абсолютную концентрацию микроорганизмов *Mycoplasma hominis, Ureaplasma* и *Candida*.

При оценке состава условно-патогенной флоры учитывается не только ее присутствие, но и количество по отношению к общей бактериальной массе. Также определяется количество лактобактерий по отношению к ОБМ. Интерпретацию результатов теста осуществляют с применением алгоритма производителя, согласно которому определяются следующие состояния (рис. 3.2):

- абсолютный нормоценоз – доля нормофлоры (*Lactobacillus spp.*) в его составе более 80% по отношению к общему количеству бактерий, а условно-патогенной микрофлоры менее 20%, количество *Candida spp., Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis* – менее 10^4 ГЭ/мл;

- условный нормоценоз – содержание нормофлоры более 80%. *Candida spp., Ureaplasma spp.* или *Mycoplasma spp.* более 10^4 ГЭ/мл.

- умеренный дисбиоз – нормофлора в составе микробиоценоза более 20-80%, а условно-патогенная микрофлора более 20% (умеренный аэробный дисбиоз – факультативных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза; умеренный анаэробный дисбиоз – доля облигатных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза; умеренный аэробно-анаэробный дисбиоз - доля как факультативных анаэробов, так и облигатных анаэробов более 10%);

- выраженный дисбиоз – снижение доли нормофлоры менее 20% и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры более 80% (выраженный аэробный дисбиоз – доля факультативных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза; выраженный анаэробный дисбиоз – доля облигатных анаэробов более 10%; выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз – как факультативных анаэробов, так и облигатных анаэробов более 10%).

Низкое содержание лактобактерий (<10% от ОБМ) в совокупности с повышенным содержанием облигатно-анаэробных микроорганизмов, входящих в перечень Фемофлор-

16, позволяет определять БВ с чувствительностью 99% и специфичностью 93%.

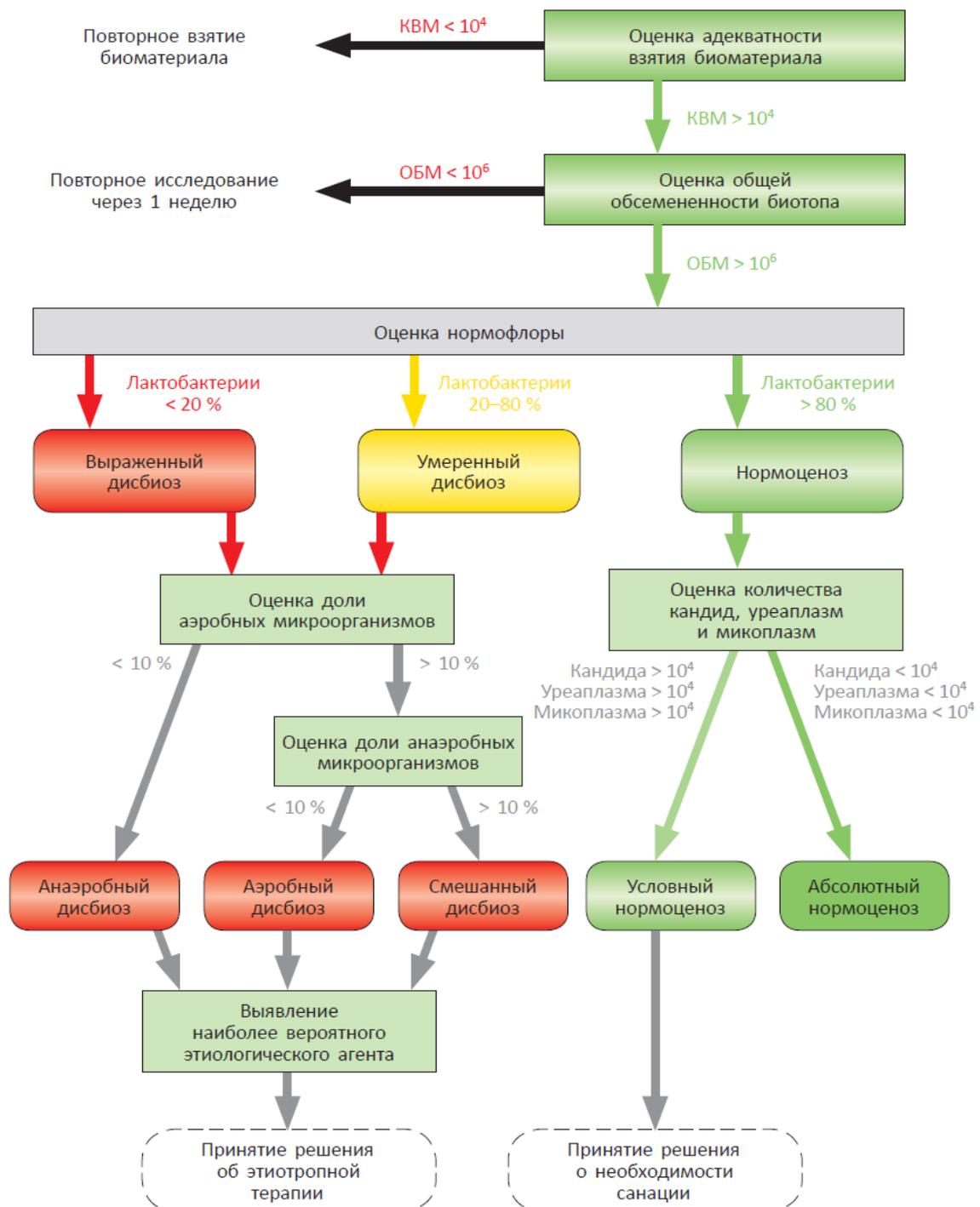


Рис. 3.2. Интерпретация результатов теста Фемофлор-16

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН С ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ВЛАГАЛИЩА

В последние годы развитие технологий идентифицирования микроорганизмов на молекулярном уровне показало, что БВ является многофакторным заболеванием, имеющим социальные, эпидемиологические, микробиологические детерминанты и эндогенные факторы риска развития [117]. Усилия по регулированию микробиоценоза влагалища с помощью терапии антибиотиками или пробиотиками показали ограниченный временем и ненадежный успех [68]. Поэтому изучение причинно-следственных связей, способствующих нарушению состава микробиоценоза влагалища может служить раскрытию основных предикторов БВ, что важно для разработки индивидуальных подходов к ведению и профилактике БВ.

В анкетном исследовании приняли участие 1000 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет, средний возраст – $31,7 \pm 0,4$ лет). Было изучено 25 параметров клинико-анамнестического, социально-поведенческого характера и лабораторные показатели: возраст и социальный статус, алиментарный фактор и ИМТ, сексуальные и гигиенические навыки, менструальный и репродуктивный анамнез, соматические и генитальные заболевания, применение контрацептивных средств и антибактериальной терапии за последние 6 месяцев, заболеваемость БВ в течение последнего года. Лабораторная часть анкетного исследования включила определение рН вагинального отделяемого и микроскопические исследование влагалищных мазков по Граму, с последующим внесением результатов в анкету.

Согласно клинико-лабораторным результатам исследования мазков изучаемый контингент женщин распределен на три группы – с БВ, неспецифическим вагинитом и нормальными параметрами мазка влагалища. В первую группу вошли 337

женщин, вторую – 382, третью – 281. Частота БВ среди изучаемого контингента женщин составила 33,7%.

Возраст женщин с БВ составил $34,0 \pm 0,4$ лет. Дана повозрастная оценка выявления БВ по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения. Возрастные параметры женщин были представлены в следующих временных интервалах: 18-25 лет, 26-30 лет, 31-35 лет, 36-40 лет и 41-45 лет. Шансы на выявление БВ выражено увеличивались в возрастной категории 31-35 лет ($\chi^2=32,5$; $p<0,001$; OR=3,90; 95% CI: 2,39-6,38) и 41-45 лет ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$; OR=2,60; 95% CI: 1,48-4,57) (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Анализ ассоциации социальных факторов с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Возраст (лет)							
18-25	101	35,9	38	11,3	0,23 (0,15-0,34)	53,48	<0,001
26-30	74	26,3	58	17,2	0,58 (0,39-0,86)	7,59	0,006
31-35	23	8,2	87	25,8	3,90 (2,39-6,38)	32,55	<0,001
36-40	65	23,1	103	30,6	1,46 (1,02-2,10)	4,27	0,039
41-45	18	6,4	51	15,1	2,60 (1,48-4,57)	11,76	<0,001
Социальный статус							
Служащая	105	37,4	151	44,8	1,36 (0,98-1,88)	3,50	0,062
Рабочая	46	16,4	100	29,7	2,16 (1,46-3,19)	15,03	<0,001
Домохозяйка	120	42,7	75	22,3	0,38 (0,27-0,54)	29,67	<0,001
Учащаяся	10	3,5	11	3,2	0,91 (0,38-2,19)	0,04	0,840
Образование							
Высшее	50	17,8	50	14,8	0,80 (0,52-1,24)	0,99	0,320
Средне-специальное	119	42,3	147	43,6	1,05 (0,76-1,45)	0,10	0,751
Среднее	112	39,9	140	41,6	1,07 (0,78-1,48)	0,18	0,671
Место жительства							
Город	148	52,7	165	49,0	0,86 (0,63-1,18)	0,84	0,359
Село	133	47,3	172	51,0	1,16 (0,84-1,59)		

Изучение взаимосвязи профессиональных особенностей с БВ показало, что значения OR были высокими для групп служащих и рабочих женщин, однако статистическая значимость была характерна только для группы рабочих ($\chi^2=15,0$; $p<0,001$;

OR=2,16; 95% CI: 1,46-3,19). Женщины сравниваемых групп существенно не отличались по уровню образования и местности проживания, что предопределяет отсутствие ассоциации данных параметров с БВ ($p>0,05$).

Показатель ИМТ изучаемой группе составил $28,39\pm 0,18$ (в контрольной – $24,03\pm 0,18$). С повышением коэффициента ИМТ у женщин прогрессивно увеличивалась и встречаемость БВ (табл. 4.2). Шансы на БВ возрастали в 10 раз от 1,98 (95% CI: 1,43-2,73) при ИМТ 25-30 до 10,96 (95% CI: 5,74-20,90) при ИМТ 30-35 ($p<0,001$). Выявлена корреляционная связь между показателем ИМТ и возрастом ($r=0,36$; $p<0,05$). Для более углубленного анализа мы вычислили процентное соотношение женщин разных возрастных категорий с ИМТ 30-35. Наиболее высокий процент женщин с ИМТ 30-35 был выявлен в возрасте 31-35 и 41-45 лет (27,6% и 36,5% соответственно) по сравнению с другими возрастными группами (36-40 лет – 21,5%, 26-30 лет – 10,6% и 18-25 лет – 3,8%). Эту связь между показателем ИМТ и возрастом мы решили использовать в дальнейшем, при построении модели прогнозирования развития рецидива БВ.

Как известно, частота и характер питания влияют на двигательную функцию толстого кишечника, хроническое нарушение которой может стать предпосылкой для развития дисбактериоза кишечника, что может отражаться и на неоднородности состава микробиоценоза влагалища. Сбалансированное питание и молочно-растительная диета не имели связи с БВ, тогда как наличие вредных кулинарных привычек (злоупотребление сладким, мучным, кофе, фаст-фуд и т.п.) значимо ассоциировалась с БВ ($\chi^2=36,7$; $p<0,001$; OR=3,59; 95% CI: 2,34-5,52). Гликемическая нагрузка и плотность питательных веществ значительно ассоциировались с БВ, а модели питания на растительной основе были связаны со снижением вероятности БВ.

Хроническая кишечная дисфункция (функциональные запоры, метеоризм) сопутствовала 48,1% женщинам с БВ, что почти в 5 раз больше по сравнению с референтной группой. Шансы развития БВ у женщин с функциональным запором были достоверно высокими ($\chi^2=109,0$; $p<0,001$; OR=9,08; 95% CI: 5,75-14,33). Данный фактор имел положительную корреляционную

связь с характером питания ($r=0,52$; $p<0,05$), что подчеркивает их совокупное влияние на риск развития БВ.

Таблица 4.2

Анализ ассоциации факторов питания с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Сбалансированное питание							
	221	78,7	191	56,7	0,36 (0,25-0,51)	33,29	<0,001
Молочно-растительная диета							
	27	9,6	37	11,0	1,16 (0,69-1,96)	0,31	0,578
Вредные кулинарные привычки							
	33	11,7	109	32,3	3,59 (2,34-5,52)	36,74	<0,001
Индекс массы тела							
18,5 - 24,9	160	56,9	41	12,2	0,10 (0,07-0,16)	139,97	<0,001
Менее 18,5	2	0,7	2	0,5	0,83 (0,12-5,95)	0,03	0,855
25-30	107	38,1	185	54,9	1,98 (1,43-2,73)	17,39	<0,001
30-35	11	3,9	104	30,9	10,96 (5,74-20,90)	73,46	<0,001
Более 35	1	0,4	5	1,5	4,22 (0,49-36,31)	2,03	0,155
Кишечная дисфункция							
Да	26	9,3	162	48,1	9,08 (5,75-14,33)	109,09	<0,001
Нет	255	90,7	175	51,9	0,11 (0,07-0,17)		

Большая часть (65,0%) опрошенных нами женщин была в активном репродуктивном возрасте, и естественно на регулярную половую жизнь указывали 80,1% женщин основной и 79,7% – контрольной групп (табл. 4.3). Как видно, данный изучаемый фактор имел однозначные значения в основной и сравниваемых группах и не был связан с БВ. При наличии более одного полового партнера в течение последних 6 месяцев шансы на развитие БВ (OR=3,36) повышались, но не достигли статистической значимости ($p=0,251$), что возможно связано с малой выборкой женщин по данному фактору. Считается, что гигиена сексуальных отношений влияет на миграцию микрофлоры слизистых между половыми партнерами. Использование нетрадиционных сексуальных практик статистически значимо ассоциировалась с БВ ($\chi^2=25,7$; $p<0,001$; OR=11,78; 95% CI: 3,59-38,59). Найдена корреляционная связь

между недавними рецидивами БВ и использованием нетрадиционных сексуальных практик ($r=0,42$; $p<0,05$).

Таблица 4.3

Анализ связи поведенческих факторов с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Сексуальная жизнь							
Регулярная	224	79,7	270	80,1	1,03 (0,69-1,52)	0,02	0,901
Нерегулярная	46	16,4	52	15,4	0,93 (0,60-1,44)	0,10	0,750
Нет	10	3,6	11	3,3	0,91 (0,38-2,19)	0,04	0,840
>1 партнера	1	0,4	4	1,2	3,36 (0,37-30,27)	1,32	0,251
Использование нетрадиционных сексуальных практик							
Да	3	1,1	38	11,3	11,78 (3,59-38,59)	25,78	<0,001
Нет	278	98,9	299	88,7	0,08 (0,03-0,28)		

85,8% опрошенных женщин с БВ использовали различные методы контрацепции. Структура применения контрацептивных средств приняла следующий характер: ВМК применяли 62,3%, гормональные контрацептивы – 13,1%, барьерные методы – 3,6% и химические средства контрацепции – 6,8% женщин (табл. 4.4). Связь с БВ отмечена в группах женщин, использующих спермициды ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$; $OR=5,07$; 95% CI: 1,73-14,84) и ВМК ($\chi^2=4,6$; $p=0,031$; $OR=1,42$; 95% CI: 1,03-1,96), причем с удлинением срока ношения ВМК более 3 лет данная связь выражалась более заметно ($\chi^2=23,4$; $p<0,001$; $OR=2,74$; 95% CI: 1,81-4,17). Барьерные методы контрацепции ($p=0,020$), гормональная контрацепция в целом ($p<0,001$), как и по видам гормональной контрацепции не были связаны с БВ.

Оценивая навыки интимной гигиены у представителей основной группы мы уточнили, что более 1/3 женщин (32,3%) редко прибегали к интимной гигиене, и парадоксально, что практически четверть женщин (23,1%) указывали на многократное проведение интимной гигиены в течение дня (табл. 4.5). Шансы развития БВ значительно увеличивались при редком проведении гигиенических мероприятий, составляя $OR=6,50$ ($p=0,005$).

Таблица 4.4

**Анализ связи методов контрацепции с бактериальным
вагинозом**

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Использование гормональных контрацептивов							
Да	77	27,4	44	13,1	0,39 (0,26-0,60)	20,02	<0,001
Нет	204	72,6	293	86,9	2,51 (1,66-3,79)		
Вид гормональной контрацепции							
Комбинированный оральн ый	47	16,7	20	5,9	0,31 (0,18-0,54)	18,46	<0,001
Чистопрогестин овый	25	8,9	18	5,3	0,57 (0,30-1,08)	2,99	0,084
Инъекционный	5	1,8	6	1,8	1,00 (0,30-3,31)	0,00	0,999
Использование барьерной контрацепции (презервативов)							
Да	22	7,8	12	3,6	0,43 (0,21-0,89)	5,37	0,020
Нет	259	92,2	325	96,4	2,30 (1,12-4,74)		
Применение средств химической контрацепции (спермицидов)							
Да	4	1,4	23	6,8	5,07 (1,73-14,84)	10,70	0,001
Нет	277	98,6	314	93,2	0,19 (0,06-0,57)		
Использование ВМК							
Да	151	53,7	210	62,3	1,42 (1,03-1,96)	4,64	0,031
Нет	130	46,3	127	37,7	0,70 (0,51-0,97)		
Длительность ношения ВМК							
≤ 3х лет	114	40,6	111	32,9	0,72 (0,52-1,00)	23,46	<0,001
>3х лет	37	13,1	99	29,4	2,74 (1,81-4,17)		

Выявлена значимая ассоциация спринцевания влагалища с БВ ($\chi^2=34,18$; $p<0,001$; $OR=15,02$; 95% CI: 4,62-48,81). Примерно равное число женщин при гигиенических процедурах использовали твердое (хозяйственное) мыло (27,9%) и специальные аптечные средства (24,9%). Использование твердого мыла было крайне нежелательно ($\chi^2=55,7$; $p<0,001$; $OR=7,38$; 95% CI: 4,10-13,28). Применение аптечных средств не ассоциировалось с БВ ($\chi^2=4,5$; $p=0,032$; $OR=0,68$; 95% CI: 0,48-0,97). Выявлено отсутствие статистически значимого влияния использования/не использования ежедневных гигроскопических/негигроскопических прокладок, ношения облегчающего негигроскопического белья на частоту БВ ($p>0,05$).

Таблица 4.5

**Анализ ассоциации гигиенических факторов с
бактериальным вагинозом**

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Интимная гигиена							
Ежедневно	222	79,0	150	44,5	0,21 (0,15-0,31)	76,09	<0,001
≥3 раза в день	25	8,9	78	23,1	3,08 (1,90-5,00)	22,40	<0,001
Через день	32	11,4	94	27,9	3,01 (1,94-4,67)	25,72	<0,001
≤2 раза в неделю	2	0,7	15	4,5	6,50 (1,47-28,67)	8,01	0,005
Спринцевание влагалища							
Да	3	1,1	47	13,9	15,02 (4,62-48,81)	34,18	<0,001
Нет	278	98,9	290	86,1	0,07 (0,02-0,22)		
Средства для интимной гигиены							
Никакие	175	62,3	159	47,2	0,54 (0,39-0,75)	14,06	<0,001
Аптечные	92	32,7	84	24,9	0,68 (0,48-0,97)	4,59	0,032
Хозяйственное мыло	14	5,0	94	27,9	7,38 (4,10-13,28)	55,77	<0,001
Использование ежедневных прокладок							
Не использует	150	53,3	195	57,9	1,20 (0,87-1,65)	1,25	0,264
Гигиенические	121	43,1	124	36,8	0,77 (0,56-1,06)	2,51	0,113
Негигроскопические	10	3,6	18	5,3	1,53 (0,69-3,37)	1,13	0,289
Ношение облегающего негигроскопического белья							
Да	103	36,7	140	41,5	1,23 (0,89-1,70)	1,54	0,215
Нет	178	63,3	197	58,5	0,81 (0,59-1,13)		

Изучение репродуктивных характеристик женщин с БВ показало, что число искусственных абортов ($0,33 \pm 0,03$) и самопроизвольных выкидышей на ранних сроках ($0,41 \pm 0,03$) было выше контрольных данных ($0,14 \pm 0,03$ и $0,11 \pm 0,02$ соответственно). Оценка выраженности связи ранних репродуктивных потерь с БВ выявило его значимую ассоциацию с БВ ($\chi^2=5,6$; $p=0,017$; $OR=2,03$; 95% CI: 1,12-3,68) (табл. 4.6). Частое сочетание БВ с негативными исходами гестации, родов и послеродового периода побудило нас изучить выраженность данной ассоциации. Мы изучили наиболее часто связываемые с БВ факторы. Так, преждевременное излитие околоплодных вод

($\chi^2=12,5$; $p<0,001$; $OR=2,87$; 95% CI: 1,57-5,26) и преждевременные роды ($\chi^2=4,3$; $p=0,038$; $OR=2,01$; 95% CI: 1,03-3,94) ассоциировались с БВ. На наш взгляд, именно микробиота влагалища определяет фон для вынашивания беременности, нарушение которой может быть предпосылкой для дальнейшей реализации механизма невынашивания беременности на ранних сроках. Послеродовые гнойно-септические осложнения не были связаны ($p=0,114$). Выявлена статистически значимая связь БВ с послеродовой деформацией половых путей/пролапсом гениталий ($\chi^2=17,3$; $p<0,001$; $OR=4,07$; 95% CI: 2,01-8,25).

Таблица 4.6

Анализ ассоциации гестационных и родовых осложнений с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Преобладание ранних репродуктивных потерь над родами							
Да	17	6,1	39	11,6	2,03 (1,12-3,68)	5,67	0,017
Нет	264	93,9	298	88,4	0,49 (0,27-0,89)		
Преждевременное излитие околоплодных вод							
Да	15	5,3	47	13,9	2,87 (1,57-5,26)	12,58	<0,001
Нет	266	94,7	290	86,1	0,35 (0,19-0,64)		
Преждевременные роды							
Да	13	4,6	30	8,9	2,01 (1,03-3,94)	4,33	0,038
Нет	268	95,4	307	91,1	0,50 (0,25-0,97)		
Послеродовые гнойно-септические заболевания							
Да	11	3,9	23	6,8	1,80 (0,86-3,76)	2,50	0,114
Нет	270	96,1	314	93,2	0,56 (0,27-1,16)		
Анатомическая деформация половых путей/пролапс гениталий							
Да	10	3,6	44	13,1	4,07 (2,01-8,25)	17,33	<0,001
Нет	271	96,4	293	86,9	0,25 (0,12-0,50)		

Как известно, менструальная функция отражает характер гормональных изменений в женской репродуктивной сфере. Менструальная реакция в виде гиперполименореи или олигоменореи связано в первом случае, гиперэстрогенным, во втором – гипоэстрогенным состоянием, и оба состояния являются следствием дисфункции яичников и дисбалансом в соотношении овариальных гормонов. Нарушение менструальной функции

было характерна для 23,1% женщин с БВ, связь БВ с данным фактором достигла статистических значений ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$; $OR=1,93$; 95% CI: 1,26-2,95) (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Анализ ассоциации клинико-anamнестических факторов с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Нарушение менструальной функции							
Да	38	13,5	78	23,1	1,93 (1,26-2,95)	9,31	0,002
Нет	243	86,5	259	76,9	0,52 (0,34-0,79)		
Инфекции мочевыводящих путей в анамнезе							
Да	24	8,5	43	12,8	1,57 (0,92-2,65)	2,82	0,093
Нет	257	91,5	294	87,2	0,64 (0,38-1,08)		
Инфекции, передающиеся половым путем в анамнезе							
Да	12	4,3	66	19,6	5,46 (2,89-10,33)	32,59	<0,001
Нет	269	95,7	271	80,4	0,18 (0,10-0,35)		
Воспалительные заболевания репродуктивных органов в анамнезе							
Да	56	19,9	82	24,3	1,12 (0,96-1,28)	1,71	0,191
Нет	225	80,1	255	75,7	0,89 (0,73-1,06)		
Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе							
Да	41	14,6	95	28,2	2,30 (1,53-3,45)	16,51	<0,001
Нет	240	85,4	242	71,8	0,44 (0,29-0,65)		
Антибиотикотерапия в последние 6 месяцев							
Системная	24	8,5	39	11,6	1,40 (0,82-2,39)	1,54	0,215
Местная с пробиотиком	7	2,5	12	3,5	1,45 (0,56-3,72)	0,59	0,443
Местная без пробиотиков	18	6,4	38	11,3	1,86 (1,03-3,33)	4,41	0,036
Нет	232	82,6	248	73,6	0,59 (0,40-0,87)	7,11	0,008
БВ в течение последнего года							
<6 мес назад	2	0,7	13	3,9	5,60 (1,25-25,02)	6,40	0,011
>6 мес назад	29	10,3	52	15,4	1,59 (0,98-2,57)	3,51	0,061
Нет	250	89,0	272	80,7	0,52 (0,33-0,82)	7,96	0,005

При анкетировании женщин мы изучили сопутствующие/перенесенные соматические и генитальные заболевания. Особый акцент был сделан на инфекции мочевыводящих путей в связи с анатомической близостью мочеполовых органов, но ассоциация с БВ не подтвердилась

($p=0,093$). Несмотря на высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивных органов у женщин с БВ по сравнению с референтной категорией выявлена статистически значимая взаимосвязь только в двух категориях: между перенесенным в прошлом ИППП ($\chi^2=32,6$; $p<0,001$; $OR=5,46$; 95% CI: 2,89-10,33) и воспалительными заболеваниями гениталий с БВ ($\chi^2=16,5$; $p<0,001$; $OR=2,30$; 95% CI: 1,53-3,45).

Среди неблагоприятных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье и возникновение нарушений микробиоценоза влагалища можно выделить самолечение и несвоевременное обращение к специалисту при возникновении воспалительных заболеваний гениталий. Известно, что использование антибиотиков нарушает эубиоз во многих экологических нишах тела, и хотя ряд исследований определили, что нарушения в микробиоте влагалища обычно не делятся долго [86], наши результаты показали повышение риска БВ при эпизоде БВ менее 6 месяцев назад, особенно при проведении антибактериальной терапии без пробиотической поддержки. Статистическую значимость с БВ имела категория местного применения антибактериальных препаратов без сочетания с пробиотиками ($\chi^2=4,4$; $p=0,036$; $OR=1,86$; 95% CI: 1,03-3,33). Выявлена корреляционная связь между «недавней» антибиотикотерапией и эпизодом БВ ($r=0,41$; $p<0,05$). Изучение влияния последнего эпизода БВ в течение года на текущий случай выявил статистически значимую связь ($\chi^2=6,4$; $p=0,011$; $OR=5,60$; 95% CI: 1,25-25,02), когда предыдущий эпизод был менее 6 месяцев назад.

Как известно, предварительная лабораторная диагностика БВ базируется на выявление критериев R. Amsel и микроскопическое исследование влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Среднее значение pH содержимого влагалища составляло $6,11\pm 0,02$ в основной группе и $4,36\pm 0,02$ – в контрольной. Самым сильным лабораторным предиктором БВ было наличие «ключевых клеток» в препарате, окрашенном по Граму ($\chi^2=498,4$; $p<0,001$; $OR=548,2$; 95% CI: 222,36-1351,69) (табл. 4.8). Обнаружение в качестве доминирующих морфотипов микроорганизмов грамвариабельных палочек ($\chi^2=265,0$; $p<0,001$; $OR=28,33$; 95% CI: 17,76-45,21) с низким числом или отсутствием

грамположительных прямых палочек (морфотипов лактобактерий) ($\chi^2=211,1$; $p<0,001$; $OR=15,13$; 95% CI: 10,16-22,51) было значимо ассоциировано с БВ.

Таблица 4.8

Анализ ассоциации лабораторных показателей с бактериальным вагинозом

Изучаемый фактор	Контроль (n=281)		Группа с БВ (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	абс	%	абс	%			
Отношение лейкоцитов к клеткам вагинального эпителия <1:1							
Нет	223	79,4	303	89,9	2,32 (1,47-3,66)	13,46	<0,001
Да	58	20,6	34	10,1	0,43 (0,27-0,68)		
Доминирование лактобактерий							
Нет	76	27,0	286	84,9	15,13 (10,16-22,51)	211,12	<0,001
Да	205	73,0	51	15,1	0,07 (0,04-0,10)		
Преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов							
Нет	210	74,7	55	16,3	0,07 (0,04-0,10)	213,46	<0,001
Палочки	27	9,6	253	75,1	28,33 (17,76-45,21)	265,02	<0,001
Кокки	44	15,7	29	8,6	0,51 (0,31-0,83)	7,32	0,007
Наличие «ключевых клеток»							
Нет	275	97,9	26	7,7	0,002 (0,001-0,004)	498,45	<0,001
Да	6	2,1	311	92,3	548,24 (222,36-1351,69)		

Таким образом, проведенный нами клинико-статистический анализ данных анкетирования женщин с выделениями из влагалища, показал, что распространенность БВ среди данной рассматриваемой категории женщин составила 33,7%. Этот показатель находится в пределах описываемой в литературе частоте БВ в популяции женщин с выделениями из влагалища (27–37%) [54].

При анализе клинико-anamнестических и поведенческих факторов был выявлен ряд существенных различий между категориями женщин в распространенности БВ, однако статистической значимости данные различия не достигли, что может быть связано как с отсутствием значимой ассоциации изучаемых факторов с БВ, так и с влиянием факторов, не учтенных в нашем исследовании.

Возраст, неразрывно связанный с уровнем гормонов, является основным фактором, определяющим микробиоту влагалища [70]. Особого внимания заслуживает высокая частота

встречаемости БВ среди женщин возрастных групп 31-35 лет и 41-45 лет. Эту возрастную динамику распространенности заболевания можно объяснить тем, что женщины возрастной категории 31-35 лет, в большинстве случаев выполнившие свои репродуктивные планы, часто и активно пользуются различными видами контрацепции, подвержены к беспрерывным гормональным перепадам в течение менструального цикла и ведут активную социальную жизнь. Для возрастной категории 41-45 лет характерно начало возрастных гормональных реформ с частым присоединением экстрагенитальных и генитальных заболеваний, что может оказывать влияние на частоту заболеваемости БВ.

Резкие изменения образа жизни последовали за промышленной революцией, среди которых несбалансированный режим труда и отдыха, малоподвижный образ жизни, переход от традиционной диеты к быстро приготавливаемой высоко обработанной пище. Высокая встречаемость БВ была выявлена среди женщин рабочего класса, в который мы включили и женщин предпринимателей, женщин занимающихся торговлей и фермерско-хозяйственными работами. Активная социальная жизнь, иногда с неблагоприятными трудовыми условиями вносят вклад в формирование хронического психосоциального стресса, нарушению режима труда и отдыха, что в конечном итоге может оказывать негативное действие на организм, и на наш взгляд, микробиоту слизистых тоже, что согласуется с результатами других исследователей [62].

В нескольких работах было показано, что микробиота влагалища у женщин репродуктивного возраста с избыточным весом и ожирением отличается от женщин с нормальной массы тела повышенным альфа-разнообразием УПМ и сниженным преобладанием *Lactobacillus* [60] и имеют более высокие баллы по шкале Ньюджента [72]. Наше исследование показало, что риск БВ увеличивался не только с нарастанием ИМТ, но и показатель ИМТ имел положительные корреляционные связи с возрастом женщин, страдающих БВ. Для более углубленного анализа мы вычислили процентное соотношение женщин разных возрастных категорий с ИМТ 30-35. Наиболее высокий процент женщин с ИМТ 30-35 был выявлен в возрастных категориях 31-35 и 41-45

лет (33,6% и 26,0% соответственно) по сравнению с другими возрастными группами (36-40 лет – 13,5%, ≥46 лет – 12,5%, 26-30 лет – 10,6% и 18-25 лет – 3,8%).

Как известно, режимы и характер питания связаны с составом микрофлоры и функцией кишечника, но доказательств его влияния на влагалищную микрофлору мало. Нами выявлена ассоциация БВ с особенностями питания, статистическая значимость которой была предельно высока ($\chi^2=45,892$, $p<0,001$) для категории женщин с «нездоровым питанием». Как гликемическая нагрузка, так и плотность питательных веществ значительно ассоциировались с БВ. Тогда как, модели питания на растительной основе были связаны со снижением вероятности БВ.

Несколько исследований продемонстрировали связь между высокой гликемической нагрузкой и прогрессированием БВ из-за влияния диеты с высоким содержанием углеводов на реакцию хозяина на бактериальную колонизацию, усиление окислительного стресса и снижение иммунологического ответа [121, 140]. В качестве контраргумента можно указать, что по мнению некоторых авторов более высокое потребление углеводов и сахаров до беременности, является защитным фактором для здоровья влагалища, тогда как вагинальная микробиота с преобладанием лактобактерий отрицательно связана с более высоким потреблением белка животного происхождения до беременности [132].

Исследования последних лет показывают, что соблюдение рекомендаций по питанию, которые считаются важными для обеспечения оптимального состояния здоровья и отражают градиенты риска неинфекционных заболеваний, связанных с питанием, могут быть более полезными инструментами для разработки конкретных эффективных стратегий профилактики дисбиотических нарушений слизистых репродуктивного и желудочно-кишечного тракта. Так, овощи и фрукты являются естественными источниками неперевариваемых олигосахаридов, пребиотиков и функциональных углеводов, которые полезны для здоровья кишечника [102]. Было показано, что функциональные продукты питания, пробиотики и пребиотики полезны при лечении инфекционных заболеваний влагалища [132]. Кроме

того, в работах ряда исследователей обнаружена связь между общим потреблением клетчатки и снижением риска БВ [136], так как пищевые волокна способствуют росту *Lactobacillus* не влияя на бактерии *Gardnerella vaginalis*, связанные с БВ.

Диеты с низким содержанием пищевых волокон отрицательно влияют на гомеостаз кишечника или, более конкретно, на микробиоту кишечника, эпителий кишечника и иммунные клетки. Бактериальная колонизация кишечника может действовать как пул вагинальной микробиоценоза [29], следовательно при хронической кишечной дисфункции усиливаются процессы микробной транслокации из кишечника в близлежащие слизистые с развитием дисбиотических нарушений, что подтверждается результатами нашего исследования. Около половины женщин с БВ отмечали у себя признаки хронической кишечной дисфункции, статистически высокая значимость которой, позволили определить этот фактор как предикторный.

Количество опубликованных в последние годы работ, в которых делается попытка найти связь между сексуальным поведением человека и БВ, растет и разнообразно. Что касается количества вагинальных половых актов, было обнаружено, что более высокая частота связана с большим риском развития БВ [149], однако в нашей работе эти данные не нашли подтверждения. В связи с фактом наличия нескольких, новых или многочисленных партнеров-мужчин существует прямая связь с БВ [100]. В нашей работе мы также не нашли ассоциацию БВ с числом половых партнеров, что возможно связано с малым числом выборки больных по данному фактору. Скорее, нарушение гигиены половых отношений, как применение нетрадиционных сексуальных практик ассоциировалась с БВ, и эта связь имела значительную силу ($\chi^2=43,394$, $p<0,001$). Но несмотря на это, мы предполагаем, что, хотя личные привычки и сексуальная практика могут оказывать влияние или даже быть важными предшественниками, возникновению БВ способствуют еще и дополнительные факторы.

У женщин применяющих гормональные контрацептивы и презервативы встречаемость БВ была низкая, что нельзя сказать о группах женщин с ВМК/применяющих спермициды. Наиболее высокая статистическая значимость связи БВ была выявлена по

фактору спермициды ($\chi^2=15,459$, $p<0,001$). и ношение ВМК более 3 лет ($\chi^2=23,458$, $p<0,001$). По современным данным, микробиота влагалища претерпевает существенные изменения при использовании различных видов контрацепции [10, 124], что согласуется с полученными нами данными относительно риска БВ у женщин с контрацепцией.

Интимная гигиена в более широком контексте включает детерминанты, то есть факторы обусловленности, причины, которые могут влиять на вагинальные инфекции [133]. Интимная гигиена и подбор белья играют важную роль в профилактике инфекций половых органов [82]. Недостаточные гигиенические навыки или чрезмерное увлечение санацией влагалища часто служит пусковым механизмом развития БВ. Данный факт нашел подтверждение в нашем анализе, поскольку как редко и неправильно проводимая интимная процедура, так и тщательное вымывание нормальной микрофлоры ассоциировались с БВ. Не вызывает сомнения, что не предназначенные для интимной гигиены средства больше нарушают микрофлору влагалища нежели сама процедура интимной гигиены. Связь БВ с использованием для местных гигиенических процедур твердого мыла была статистически значимой ($\chi^2=55,772$, $p<0,001$).

Спринцевание влагалища крайне неблагоприятно отражается на микрофлоре влагалища, поскольку кратковременные, но периодические изменения рН и биохимического состава влагалищной среды оказывают давление на экологический компонент влагалища с нарушением его равновесия. Частота применения данной манипуляции была высока у женщин в возрастных категориях более 40 лет (39,4%) и 31-35 лет (36,2%) по сравнению с остальными возрастными группами (в возрастной группе 26-30 лет – 19,1% и 18-25 лет – 5,3%), что можно объяснить особенностями сформированных поведенческих и гигиенических навыков в этом возрастном интервале. Проведено множество поперечных исследований, которые продемонстрировали связь между спринцеванием и БВ [98, 133]. Потенциал этой ассоциации также подтверждается результатами исследования *in vitro*, в котором сообщается, что продукты для спринцевания (на основе уксуса, йода и пищевой

сода) индуцировали гибель эпителиальных клеток и подавляли рост *E.coli* и нормальной микрофлоры [98].

Из акушерских осложнений в анамнезе, только наличие ранних репродуктивных потерь и преждевременное излитие околоплодных вод были связаны с БВ. На наш взгляд именно микробиота влагалища определяет фон для вынашивания беременности, нарушение которой может быть предпосылкой для дальнейшей реализации механизма невынашивания беременности на ранних сроках. Поэтому вопросы коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза влагалища на ранних сроках гестации имеют огромное значение в плане успешного срочного завершения беременности. Связь БВ с преждевременными родами и послеродовыми гнойно-септическими осложнениями нами не подтверждена, поскольку в развитие данных патологий кроме инфекционного фактора могут вовлекаться и другие дополнительные механизмы.

Появляется все больше доказательств того, что вагинальная микробиота может модулировать восприимчивость к инфекциям, вызываемым вирусом папилломы человека (ВПЧ), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и *Mycoplasma genitalium* [33, 53, 142]. Но только в нескольких исследованиях была изучена связь БВ с перенесенным в прошлом ИППП, и выявлено отсутствие данной связи [53]. Согласно нашим данным, почти каждая пятая женщина основной группы указывала на ИППП в анамнезе, что было гораздо чаще, чем у женщин референтной категории. Нами выявлено, что перенесенные ИППП были связаны с БВ и эта связь имела достаточный потенциал ($\chi^2=32,585$, $p<0,001$).

Из анализируемых клиничко-анамнестических факторов нарушение менструального цикла и неспецифические воспалительные заболевания влагалища в анамнезе имели статистически значимую связь с БВ ($\chi^2=9,305$, $p=0,002$ и $\chi^2=16,511$, $p<0,001$ соответственно). Несмотря на зарегистрированные различия, по остальным клиничко-анамнестическим факторам ассоциация с БВ не достигла статистической значимости.

На основании проведенного нами клиничко-статистического анализа была разработана шкала значимости предикторов БВ у

женщин, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности (табл. 4.9). Условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2 > 3,86$, $OR > 2,5$, нижняя граница $CI\ 95\% > 1,01$ и $p < 0,05$, на основании которых выбрано 18 факторов. Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,5 до 5,0 – был равен 1 баллу, OR в диапазоне от 5,01 до 10,0 – 2 баллам, OR в диапазоне от 10,01 до 15,01 – 3 баллам, $OR > 15,0$ – 4 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балл.

Таблица 4.9

Шкала значимости предикторов бактериального вагиноза

Предиктор БВ	OR	95% CI	95% CI	Балл
Возраст (лет) 31-35	3,90	2,39	6,38	1
Возраст (лет) 41-45	2,60	1,09	6,21	1
Индекс массы тела 30-35	10,96	5,74	20,90	3
Вредные кулинарные привычки	3,59	2,34	5,52	1
Кишечная дисфункция	9,08	5,75	14,33	2
Интимная гигиена через день	3,01	1,94	4,67	1
Интимная гигиена ≤ 2 раза в неделю	6,50	1,47	28,67	2
Средства для интимной гигиены. Твердое мыло	7,38	4,10	13,28	2
Спринцевание влагалища	15,02	4,62	48,81	4
Использование нетрадиционных сексуальных практик	11,78	3,59	38,59	3
Применение спермицидов	5,07	1,73	14,84	2
Длительность ношения ВМК > 3 лет	2,74	1,81	4,17	1
Послеродовая деформация половых путей/пролапс гениталий	4,07	2,01	8,25	1
Инфекции, передающиеся половым путем в анамнезе	5,46	2,89	10,33	2
БВ в течение менее 6 мес назад	5,60	1,25	25,02	2
Отсутствие доминирования лактобактерий	15,13	10,16	22,51	4
Преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов (палочек)	28,33	17,76	45,21	4
Наличие «ключевых клеток»	57,20	23,99	136,37	4
Максимальная сумма баллов:				40

Для использования шкалы, оценивается каждый из представленных 18 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомендации по

ведению больных. 0-5 баллов показывают очень низкий риск развития БВ, 6-10 баллов – низкий риск развития БВ, 11-20 баллов – средний риск развития БВ. При индивидуальной оценке количество баллов более 20 указывает на высокий риск развития БВ. Данная балльная шкала может быть использована для предварительной, долабораторной оценки риска развития БВ.

Обобщая результаты анкетирования женщин репродуктивного возраста с жалобами на выделения из влагалища, можно сделать следующие выводы:

БВ выявляется у более 1/3 женщин с патологическими выделениями из влагалища. Проведенный статистический анализ позволяет считать, что наиболее важными факторами, ассоциированными с БВ являются возраст женщины, высокий ИМТ, наличие хронической кишечной дисфункции, связанной с «нездоровым» образом питания, пренебрежение сексуальной и интимной гигиеной и нерациональное лечение гениталий. Выявленная связь БВ с ранними репродуктивными потерями, преждевременным излитием околоплодных вод и преждевременными родами показывает важность состояния микробиоценоза влагалища в благополучном завершении беременности.

Хотя факторы риска развития БВ были изучены в ряде исследований, продольные модели заболеваемости остаются неуловимыми. На наш взгляд, анализ данных с повторными измерениями может быть использован для выявления различных продольных моделей развития БВ. Вопросы прогнозирования течения и исхода заболевания обосновывают важность проведения исследований для выяснения причинно-следственных связей между клиническим течением заболевания, ответной иммунной реакцией макроорганизма, вариантами иммунного реагирования на инфекцию у женщин с различными молекулярно-биологическими типами микробиоценоза влагалища, что и определило наши дальнейшие шаги.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Иммунный ответ включает в себя сложную модель гуморальных и клеточных реакций, и считается, что экспрессия гена и индуцированная им продукция белка регулируется генетическими вариациями. Анализ репрезентативных геномов *L.crispatus* и *L.gasseri* указывает на присутствие нескольких секреторных регуляторов транскрипции и нескольких антимикробных пептидов, коррелирующих с менее разнообразным профилем микробиоценоза, а также противовоспалительным состоянием во влагалище [93]. Предполагается, что секреторные белки, производимые со стороны *Lactobacillus*, могут проникать в клетку макроорганизма и действовать как регулятор транскрипции. Следовательно, геном макроорганизма может изменять уровень экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов или антимикробных пептидов, чтобы модулировать рост нормофлоры и уменьшить вторжение патогенных бактерий [41, 43].

Как показывают исследования, генетические вариации предрасполагают к индивидуальной изменчивости ответной иммунной реакции на неоптимальный состав микрофлоры влагалища. У женщин с микробиотой влагалища, соответствующей к CST IV чаще развивается БВ, хотя около половины женщин с данным CST ни разу не болели БВ [130]. Данный факт объясняется тем, что женщины с однотипной микробиотой влагалища могут проявлять вариабельную иммунную реакцию на усиление условно-патогенной микрофлоры, что зависит от генетических характеристик организма [88]. У женщин, у которых развивается воспалительная реакция, этот иммунный ответ может усиливать БВ, а не является исключительно ответом на БВ.

Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями – аллелями. За счет полиморфизма генов формируется

разнообразии признаков внутри вида. Полиморфизмы нуклеотидных последовательностей обнаружены во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных и некодирующих участках и т.д. В основе полиморфизма ДНК лежат вставки (ins), делеции (del), изменение числа tandemных повторов (минисателлитная ДНК - длинные повторы, либо микросателлитная ДНК – короткие тетра-, три-, ди или мононуклеотидные повторы), а также замены одиночных нуклеотидов. В настоящее время известно более 50 миллионов полиморфизмов генов человека.

Экспрессия генов предполагает процесс реализации закодированной информации в ДНК на уровне матричной РНК и белка, начиная с их транскрипции в последовательности нуклеотидов. Увеличение экспрессии зависит в определенной мере от полиморфизмов генов [55]. Однонуклеотидный полиморфизм характеризуется тем, что последовательность ДНК с размером одного нуклеотида отличается от гомологического участка гомологической хромосомы. Такие различия происходят из-за точечной мутации. Полиморфизм генов приводит к формированию разнообразия признаков внутри одного вида. Ряд исследований показывают, что полиморфизмы в генах, связанные с более низкой продукцией цитокинов и хемокинов, ассоциируются с более высоким риском БВ. Так, например, полиморфизм IL-1RN, связанный со сниженной продукцией IL-1 β моноцитами, был связан с более высоким рН влагалища и более высокими баллами Nugent [93].

В работе Mehta S.D., et al. (2020), где у кенийских женщин исследовалась связь между однонуклеотидными полиморфизмами и бактериальным составом влагалища было идентифицировано несколько полиморфизмов, которые имеют предполагаемую значимую связь с относительной численностью *L.crispatus*, *L.iners* и *G.vaginalis*. Несколько полиморфизмов гена MBL2 (лектин, связывающий маннозу – mannose-binding lectin) были в значительной степени связаны с *L.iners*, *G.vaginalis* и CST [113].

Полиморфизм гена IFIT1 (интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1) на хромосоме 10 имел полногеномную связь с относительной численностью

Actinobacteria и *Bifidobacteriaceae*, а также имел наводящую связь с относительной численностью нескольких бактерий, включая *Actinobacteriota*, *Firmicutes*, *Lactobacillus* и *G.vaginalis* [88]. Si J., et al. (2017) обнаружили сильную ассоциацию между полиморфизмом rs2069812 в гене IL-5 и увеличением численности *Prevotella* [138].

Несколько исследователей обнаружили полиморфизмы в генах TLR, особенно TLR2 отдельно или в комбинации с TLR1/TLR6 и TLR4, связанные с повышенным риском БВ и бактериальным разнообразием при БВ [112, 143]. Так, среди ВИЧ-отрицательных женщин rs5743737 TLR7 и rs1634323 TLR7 были связаны со сниженным риском БВ, а rs179012 TLR7 был связан с повышенным риском, в то время как rs3804099 TLR2 был связан с более низким риском БВ среди ВИЧ-1 инфицированных женщин [143]. Эти исследования подчеркивают потенциальную важность генетики хозяина и полиморфизма генов в модулировании как вагинальной микробиоценоза, так и иммунного ответа на бактерии, ассоциированные с БВ.

Анализ опубликованных работ показывает, что в большинстве них основное внимание уделяется неспецифической защитной реакции при дисбиоза влагалища и тому, как этот ответ изменяет риск осложнений репродуктивного здоровья, таких как заражение ВИЧ или преждевременными родами [106]. Менее известно о том, как изменения иммунного ответа, опосредованные полиморфизмом генов цитокинов влияют на риск развития БВ, ответ на лечение или риск рецидива заболевания у женщин. Вместе с тем, учитывая, что этиологическими агентами БВ являются условно-патогенные микроорганизмы, свойственные данному биотопу, генетические вариации иммунного ответа могут быть важнейшими факторами, определяющим ход развития заболевания.

Учитывая неоспоримый вклад в развитие и течение такой инфекционной патологии, как бактериальный вагиноз первичного звена иммунного ответа нами были выполнены исследования полиморфизмов генов провоспалительных – rs1800795 (G-174C) гена IL-6, rs1800629 (G-308A) гена TNF α и противовоспалительных – rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 цитокинов иммунной системы. Анализ ассоциации

полиморфизмов генов цитокинов с БВ и разными молекулярно-биологическими типами микробиоценоза влагалища был проведен путем сравнения двух выборок по типу «случай-контроль» и «случай-случай». Выборка «случай» формировалась из 100 женщин с БВ. Выборка «контроль» включала 95 практически здоровых женщин с нормоценозом влагалища.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов иммунной системы, а также соответствие наблюдаемых частот генотипов рассчитанным по уравнению Харди–Вайнберга для популяций, что позволяет судить об адекватном выборе субъектов и формировании групп сравнения для проведения генетических исследований. Далее проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов цитокинов в исследуемых группах.

Ген IL-6 расположен в хромосомном сегменте 7p21 и состоит из пяти экзонов. Наиболее часто встречаемым и изученным полиморфизмом считается rs1800795 (G-174C). Замена нуклеотидной последовательности в гене IL-6 проявляется в 174 положении промотора появлением цитозина (C) вместо гуанина (G) и характеризуется снижением экспрессии гена. Кроме того, экспрессия аллеля C под воздействием липополисахаридов и IL-1 β не меняется, в то время как на аллель G они оказывают стимулирующее действие [129].

В таблицах 5.1, 5.2 представлены результаты распределения частот генотипов полиморфизма rs1800795(G-174C) гена IL-6 и показатели генного разнообразия в выборках больных с БВ и контроля. Анализ распределения генотипов локуса rs1800795 (G-174C) гена IL-6 показало, что в исследуемых группах эмпирическое (H_{obs}) распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому (H_{exp}) при РХВ ($p > 0,05$) (табл. 5.1). Уровень ожидаемой и фактической гетерозиготности данного локуса составил: $H_{obs}=0,32$ и $H_{exp}=0,36$ (при $D=-0,12$) для группы больных и $H_{obs}=0,24$ и $H_{exp}=0,24$ (при $D=-0,01$) для группы контроля, что говорит о достаточном уровне гетерозиготности полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 в узбекской популяции (табл. 5.2).

Таблица 5.1

**Частота распределения полиморфизма rs1800795 (G-174C)
гена IL-6**

Аллели	Основная группа					Контрольная группа				
С	0,24					0,14				
G	0,76					0,86				
Генотипы	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	p	df	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	P	df
C/C	0,08	0,06	0,87	0,212	1	0,02	0,02	0	0,899	1
C/G	0,32	0,36	0,55			0,24	0,24	0		
G/G	0,60	0,58	0,09			0,74	0,74	0		
Всего	1	1	1,51			1	1	0		

Таблица 5.2

Частота гетерозиготности в группах

Группы	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	D*
Основная группа	0,32	0,36	-0,12
Контрольная группа	0,24	0,24	-0,01

Примечание:

$$D=(H_o-H_e)/H_e$$

Частота распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 среди основной и контрольной групп, приведены в табл. 5.3 и на рис. 5.1. Изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 показало заметное различие в распределении минорного аллеля С в основной и контрольной группах, выраженность которого больше проявлялось в 1В- и 1С-группах. Генотипическое разнообразие более демонстрировалось в основной, в 1В- и 1С-группах по сравнению с контрольной и 1А- группами (рис. 5.2).

Статистический анализ выявил достоверно высокое содержание мутантного аллеля С в основной группе по сравнению с контролем ($\chi^2=6,0$; $p=0,03$; OR=1,91; 95% CI: 1,14-3,19) (табл. 5.4). При анализе генотипических вариантов полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 показано незначительное преобладание частоты минорного генотипа С/С у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой. Дикий аллель G и генотип G/G значимо реже встречались у женщин с БВ (76,0% и 60,0%), чем в контрольной группе (85,8%

и 73,7%) при $\chi^2=6,0$; $p=0,03$; $OR=0,52$; 95% CI: 0,31-0,88 и $\chi^2=4,1$; $p=0,05$; $OR=0,54$; 95% CI: 0,29-0,98 соответственно. Статистически значимых различий в частоте гомозиготного и гетерозиготного вариантов дикой аллели G в основной и контрольной группах нами не было выявлено.

Таблица 5.3
Вариации аллелей и генотипов rs1800795 (G-174C) гена IL-6 в группах

№	Группы	Частота аллелей				Частота генотипов					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная (n=100)	48	24,0	152	76,0	8	8,0	32	32,0	60	60,0
1	1А-группа (n=36)	9	12,5	63	87,5	0	0,0	9	25,0	27	75,0
2	1В-группа (n=33)	19	28,8	47	71,2	4	12,1	11	33,3	18	54,6
3	1С-группа (n=31)	20	32,3	42	67,7	4	12,9	12	38,7	15	48,4
II	Контроль (n=95)	27	14,2	163	85,8	2	2,1	23	24,2	70	73,7

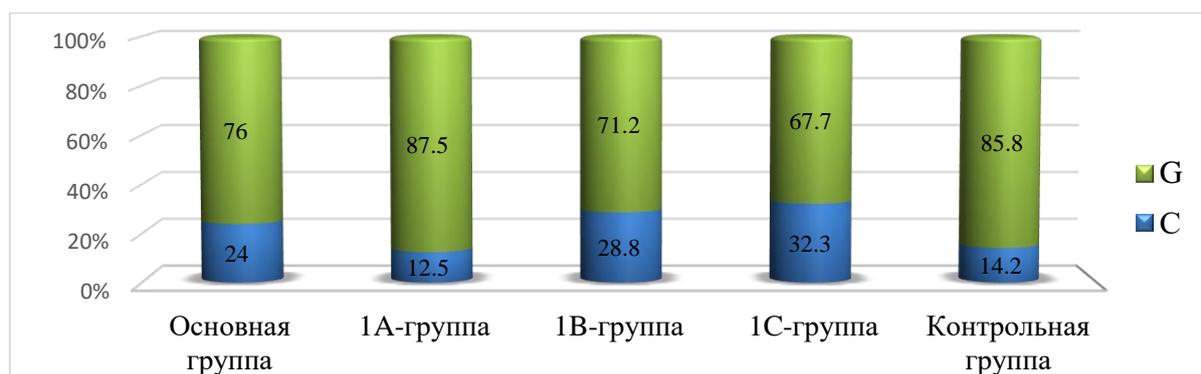


Рис. 5.1. Частота встречаемости аллелей rs1800795 (G-174C) гена IL-6

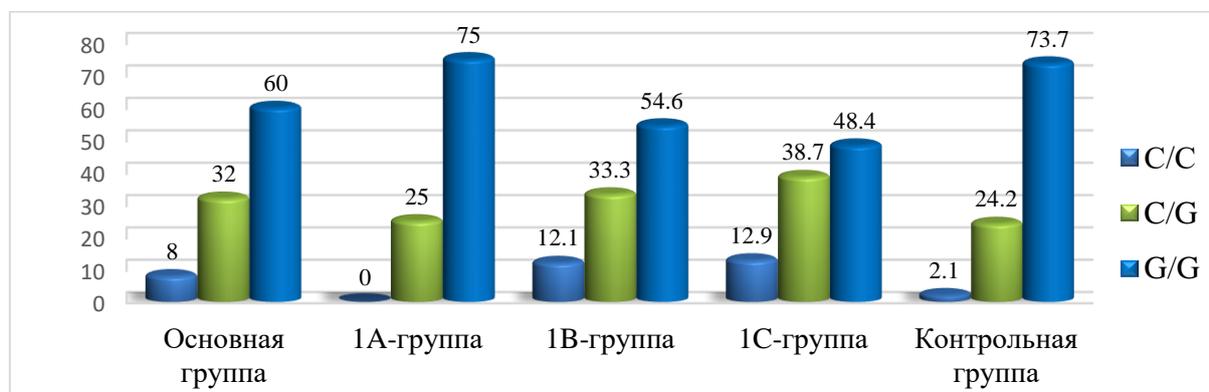


Рис. 5.2. Частота встречаемости генотипов rs1800795 (G-174C) гена IL-6

Таблица 5.4

**Различия по встречаемости аллелей и генотипов
полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 между группами
«случай-контроль»**

Аллели и генотипы	Основная группа (n=100)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	48	24,0	27	14,2	6,0	0,03	1,91	1,14-3,19
G	152	76,0	163	85,8			0,52	0,31-0,88
C/C	8	8,0	2	2,1	3,5	0,10	4,04	0,93-17,55
C/G	32	32,0	23	24,2	1,5	0,30	1,47	0,79-2,76
G/G	60	60,0	70	73,7	4,1	0,05	0,54	0,29-0,98
Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	9	12,5	27	14,2	0,1	0,80	0,86	0,38-1,93
G	63	87,5	163	85,8			1,16	0,52-2,6
C/G	9	25,0	23	24,2	0,0	0,95	1,04	0,43-2,54
G/G	27	75,0	70	73,7	0,0	0,90	1,07	0,44-2,59
Аллели и генотипы	1В-группа (n=33)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	19	28,8	27	14,2	7,1	0,01	2,44	1,26-4,71
G	47	71,2	163	85,8			0,41	0,21-0,79
C/C	4	12,1	2	2,1	5,5	0,03	6,41	1,36-30,32
C/G	11	33,3	23	24,2	1,0	0,40	1,57	0,66-3,7
G/G	18	54,6	70	73,7	4,2	0,05	0,43	0,19-0,97
Аллели и генотипы	1С-группа (n=31)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	20	32,3	27	14,2	10,0	0,01	2,87	1,50-5,53
G	42	67,7	163	85,8			0,35	0,18-0,67
C/C	4	12,9	2	2,1	6,0	0,03	6,89	1,47-32,23
C/G	12	38,7	23	24,2	2,4	0,20	1,98	0,84-4,64
G/G	15	48,4	70	73,7	6,8	0,01	0,33	0,15-0,76

Достоверных различий в частоте распределения аллелей и генотипов гена IL-6 (C174G) в 1А-группе по сравнению с когортой здоровых женщин не выявлено. В 1В- и 1С-группах значимо преобладал аллель С ($\chi^2=7,1$; $p=0,01$; $OR=2,44$; 95% CI: 1,26-4,71 и $\chi^2=10,0$; $p=0,01$; $OR=2,87$; 95% CI: 1,50-5,53 соответственно) и минорный генотип C/C ($\chi^2=5,5$; $p=0,03$; $OR=6,41$; 95% CI: 1,36-30,32 и $\chi^2=6,0$; $p=0,03$; $OR=6,89$; 95% CI: 1,47-32,23 соответственно), тогда как в группе контроля достоверно преобладал генотип G/G ($p<0,05$). Аллель С занял

статистически значимые позиции в 1В- и 1С-группах по сравнению с 1А-группой ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Выявление достоверных отличий по содержанию генотипа G/G полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 между 1А- и 1С-групп указывает на протективную роль данного аллельного варианта в отношении глубоких нарушений микробиоценоза влагалища ($\chi^2=5,0$; $p=0,03$; OR=3,20; 95% CI: 1,16-8,83).

Таблица 5.5

Различия по встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 между группами «случай-случай»

Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1В-группа (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	9	12,5	19	28,8	5,6	0,03	0,35	0,15-0,83
G	63	87,5	47	71,2			2,83	1,2-6,67
C/G	9	25,0	11	33,3	0,6	0,50	0,67	0,23-1,89
G/G	27	75,0	18	54,6	3,2	0,10	2,50	0,91- 6,85
Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	9	12,5	20	32,3	7,7	0,01	0,30	0,13-0,7
G	63	87,5	42	67,7			3,33	1,42-7,82
C/G	9	25,0	12	38,7	1,5	0,30	0,53	0,19-1,49
G/G	27	75,0	15	48,4	5,0	0,03	3,20	1,16-8,83
Аллели и генотипы	1В-группа (n=33)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
	Число	Процент	Число	Процент				
C	19	28,8	20	32,3	0,2	0,70	0,85	0,40-1,80
G	47	71,2	42	67,7			1,18	0,55-2,50
C/C	4	12,1	4	12,9	0,0	0,95	0,93	0,21-4,10
C/G	11	33,3	12	38,7	0,2	0,70	0,79	0,28-2,20
G/G	18	54,6	15	48,4	0,2	0,70	1,28	0,48-3,42

Таким образом, выявлена выраженная связь к прямой зависимости частоты встречаемости неблагоприятного генотипа C/C от выраженности дисбиотических нарушений, тогда как достоверные различия в частоте дикого генотипа G/G в группах с выраженным дисбиозом и контроля подтверждают протективную роль данного варианта в отношении глубоких нарушений микробиоты влагалища ($p < 0,05$).

Ген, кодирующий TNF α , расположен в локусе бp21.3 в области класса III главного комплекса гистосовместимости.

Уровень белка TNF α зависит от полиморфизма промоторного региона гена, наиболее часто изучаемыми вариантами являются G-238A (rs361525), G-308A (rs1800629) и C-857T (rs1799724). Самым изученным является rs1800629: установлена зависимость от генотипов -308 G/A экспрессии гена как на уровне мРНК, так и белкового продукта в плазме крови, что связано с изменением активности промотора. В экспериментальных исследованиях показано, что редкий аллель -308A гена TNF α сочетается с увеличением транскрипции гена в сравнении с распространенным аллелем -308G [135].

Распределение генотипов изучаемого локуса в группах соответствовало уравнению Харди-Вайнберга (табл. 5.6). Уровень фактической и ожидаемой гетерозиготности данного локуса составил: Hobs=0,17 и Hexp=0,16 (при D=+0,09) для группы больных и Hobs=0,09 и Hexp=0,09 (при D=+0,05) для группы контроля, что указывает на небольшой дефицит гетерозигот (табл. 5.7).

Таблица 5.6

Частота распределения полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF α

Аллели	Основная группа					Контрольная группа				
G	0,92					0,95				
A	0,08					0,05				
Генотипы	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	p	df	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	P	df
G/G	0,83	0,84	0,01	0,34	1	0,91	0,91	0	0,6	1
G/A	0,17	0,16	0,13			0,09	0,09	0,02		
A/A	0	0,01	0,72			0	0	0,21		
Всего	1	1	0,86			1	1	0,23		

Таблица 5.7

Частота гетерозиготности в группах

Группы	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	D*
Основная группа	0,17	0,16	0,09
Контрольная группа	0,09	0,09	0,05

Примечание:

$$D=(H_o-H_e)/H_e$$

Преобладание дикого генотипа G/G rs1800629 (G-308A) гена TNF α в выборках женщин показывает его высокую степень гибкости в процессе эволюции по сравнению с другими вариантами (табл. 5.8). Примечательно, что минорный генотип A/A не обнаружен как в контрольной, так и в основной группе, что предполагает полное отсутствие данного мутантного варианта генотипа среди лиц узбекской национальности.

Выявлено преобладание мутантного аллеля A и его гетерезиготного варианта G/A в основной, 1B- 1C-группах по сравнению с контрольной и 1A-группами (рис. 5.3, 5.4). Различия в распределение аллелей и генотипов гена TNF α (-308GA) в основной и контрольной группах не проявили статистическую значимость (табл. 5.9). Шансы на выявление аллеля A и гетерозиготы G/A достоверно повышается в 1B-группе по сравнению с контрольной в 2,8 и 3,1 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 5.8

Вариации аллелей и генотипов rs1800629 (G-308A) гена TNF α в группах

№	Группы	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная n=100)	183	91,5	17	8,5	83	83,0	17	17,0	0	0,0
1	1A-группа (n=36)	69	95,8	3	4,2	33	91,7	3	8,3	0	0,0
2	1B-группа (n=33)	58	87,9	8	12,1	25	75,8	8	24,2	0	0,0
3	1C-группа (n=31)	56	90,3	6	8,7	25	80,6	6	19,4	0	0,0
II	Контроль (n=95)	181	95,3	9	4,7	86	90,5	9	9,5	0	0,0

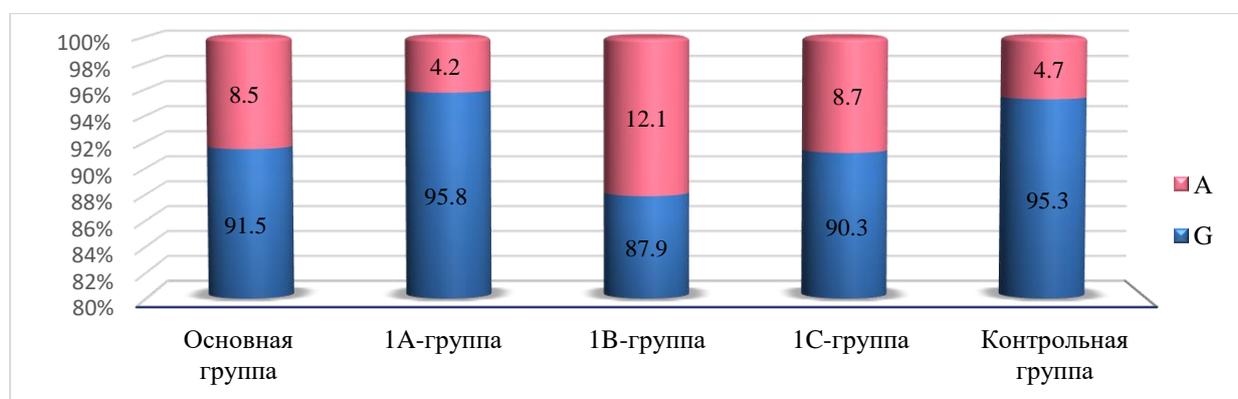


Рис. 5.3. Частота встречаемости аллелей rs1800629 (G-308A) гена TNF α

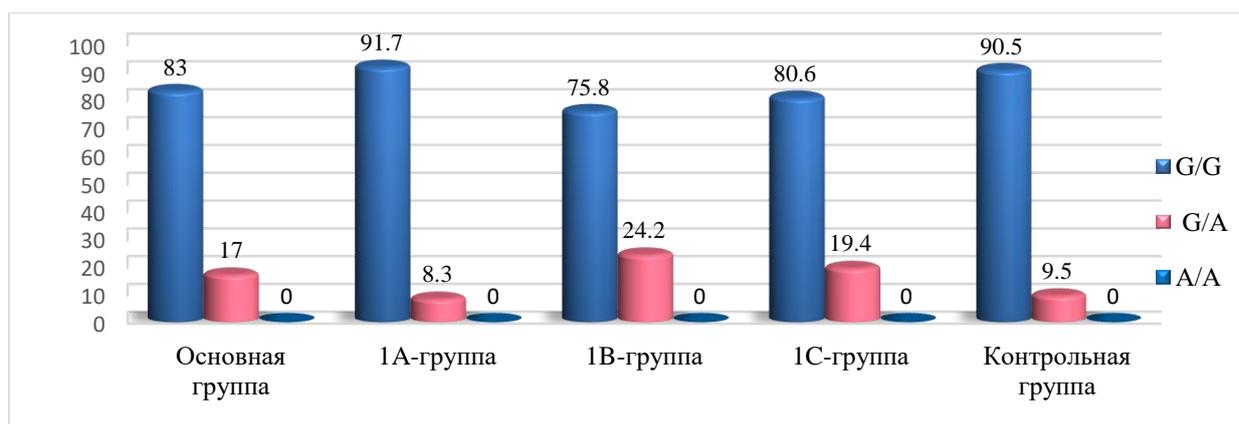


Рис. 5.4. Частота встречаемости генотипов rs1800629 (G-308A) гена TNF α

Таблица 5.9

Различия по встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF α между группами «случай-контроль»

Аллели и генотипы	Основная группа (n=100)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Count	%	Count	%				
G	183	91,5	181	95,3	2,2	0,20	0,54	0,24-1,22
A	17	8,5	9	4,7				
G/G	83	83,0	86	90,5	2,4	0,20	0,51	0,22-1,2
G/A	17	17,0	9	9,5	2,4	0,20	1,96	0,84-4,59
Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Count	%	Count	%				
G	69	95,8	181	95,3	0,0	0,90	1,14	0,3-4,35
A	3	4,2	9	4,7				
G/G	33	91,7	86	90,5	0,0	0,90	1,15	0,29-4,51
G/A	3	8,3	9	9,5	0,0	0,90	0,87	0,22-3,4
Аллели и генотипы	1В-группа (n=33)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Count	%	Count	%				
G	58	87,9	181	95,3	4,3	0,05	0,36	0,14-0,94
A	8	12,1	9	4,7				
G/G	25	75,8	86	90,5	4,6	0,05	0,33	0,12-0,9
G/A	8	24,2	9	9,5	4,6	0,05	3,06	1,11-8,46
Аллели и генотипы	1С-группа (n=31)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	Count	%	Count	%				
G	56	90,3	181	95,3	2,0	0,20	0,46	0,16-1,33
A	6	8,7	9	4,7				
G/G	25	80,6	86	90,5	2,2	0,20	0,44	0,14-1,31
G/A	6	19,4	9	9,5	2,2	0,20	2,29	0,76-6,91

Несмотря на преобладание аллеля А и гетерозиготы G/A в 1В- (24,2%) и 1С-группах (19,4%) по сравнению с 1А-группой (8,3%), достоверность отличий в группах не нашло подтверждения ($p>0,05$) (табл. 5.10), что вызывает сомнительность относительно возможности предсказать тяжесть течения и исходы лечения БВ только по единичному присутствию гетерозиготы G/A полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF α .

Таблица 5.10

Различия по встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF α между группами «случай-случай»

Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1В-группа (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
	69	95,8	58	87,9				
G	69	95,8	58	87,9	3,0	0,10	3,17	0,85-11,79
A	3	4,2	8	12,1			0,32	0,08-1,17
G/G	33	91,7	25	75,8	3,3	0,10	3,52	0,9-13,82
G/A	3	8,3	8	24,2	3,3	0,10	0,28	0,07-1,12
Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
	69	95,8	56	90,3				
G	69	95,8	56	90,3	1,6	0,30	2,46	0,61-9,9
A	3	4,2	6	8,7			0,41	0,1-1,63
G/G	33	91,7	25	80,6	1,7	0,20	2,64	0,62-11,17
G/A	3	8,3	6	19,4	1,7	0,20	0,38	0,09-1,6
Аллели и генотипы	1В-группа (n=33)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
	4	87,9	56	90,3				
G	4	87,9	56	90,3	0,2	0,70	0,78	0,25-2,38
A	8	12,1	6	8,7			1,29	0,42-3,94
G/G	25	75,8	25	80,6	0,2	0,70	0,75	0,23-2,47
G/A	8	24,2	6	19,4	0,2	0,70	1,33	0,40-4,40

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали достоверно выраженное различие в частоте гетерозиготного генотипа локуса rs1800629 (G-308A) гена TNF α в группе женщин с выраженным анаэробным дисбиозом по сравнению с контролем. Концентрация TNF α в биологических жидкостях сильно зависит от уровня экспрессии гена, а присутствие одного из полиморфных вариантов гена у конкретного субъекта может быть связано сверхпродукцией или же низкой продукцией цитокина при развитии иммунного ответа.

Более того, аллель –308А сочетается с увеличением синтеза TNF α в макрофагах в ответ на стимуляцию эндотоксином [136]. Таким образом, значимо высокое присутствие высокопродуктивного генотипа G/A в 1В-группе указывает на возможную его ассоциацию с выраженными нарушениями микробиоценоза влагалища.

Ген IL-10 локализован в хромосоме 1 в регионе 1q31-32 в промоторной области и имеет 5 экзонов и 4 интрона. Наиболее изучены три полиморфизма этого гена: -819 C/T (rs1800871), -592 C/A (rs1800872) и -1082 G/A (rs1800896), из которых последний играет важную роль при инфекционных заболеваниях, в связи с тем, что с ним связывают продукцию самого цитокина. Исследуемый полиморфизм гена IL-10 характеризуется заменой аденина (A) на гуанин (G) в промоторной области гена. Известно, что полиморфный аллель -1082A гена IL-10 является низкофункциональным и определяет снижение продукции белковой молекулы цитокина IL-10 [13].

Противовоспалительные цитокины на ранних этапах развития воспаления ограничивают повреждение здоровой ткани и обеспечивают баланс между необходимым и патологическим воспалением. Ключевым противовоспалительным цитокином является IL-10, который противодействует эффекту основных провоспалительных цитокинов, ингибируя продукцию TNF α , IL-1 β и IL-6. Учитывая зависимость концентрации IL-10 в биологических жидкостях при воспалительном ответе от полиморфизма, нами был проведен анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов данного маркера среди женщин с БВ.

Результаты анализа локуса rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 показали низкую гетерогенность наблюдаемых и ожидаемых значений генотипов в основной и контрольной группах с соответствием уравнению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 5.11). В группе больных эмпирическое количество Hobs-гетерозигот по данному локусу соответствовало теоретическому Нехр (0,46/0,46), а в контрольной группе было ниже ожидаемого количества гетерозигот (0,38/0,39). Отклонение наблюдаемой гетерозиготы по сравнению с ожидаемой гетерозиготой составило $D = +0,01$ и $D = -0,02$ соответственно, свидетельствуя о

незначительном дефиците гетерозигот полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 в узбекской популяции. (табл. 5.12).

Таблица 5.11

Частота распределения полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10

Аллели	Основная группа					Контрольная группа				
G	0,35					0,26				
A	0,65					0,74				
Генотипы	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	p	df	Наблюдаемая	Ожидаемая	χ^2	P	df
G/G	0,12	0,12	0,01	0,87	1	0,07	0,07	0,03	0,789	1
G/A	0,46	0,46	0,01			0,38	0,39	0,02		
A/A	0,42	0,42	0			0,55	0,54	0		
Всего	1	1	0,01			1	1	0,05		

Таблица 5.12

Частоты гетерозиготности в группах

Группы	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	D*
Основная группа	0,46	0,46	0,01
Контрольная группа	0,38	0,39	-0,02

Примечание:

$$D=(H_o-H_e)/H_e$$

Частота распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 среди основной и контрольной групп, приведены в табл. 5.13 и на рис. 5.5. Низкофункциональный аллель А был наиболее распространенным в сравниваемых группах. Вместе с тем, отмечается повышение частоты мутантного аллеля G в 1B- и 1C-группах. Достоверных различий по частоте встречаемости аллелей G и A между основной и контрольной групп не выявлено.

Незначимое преобладание частоты гетерозиготного генотипа выявлена в основной группе по сравнению с контрольной выборкой. Варибельность распределения генотипов заметно иллюстрируется в 1B- и 1C-группах по сравнению с 1A-группой, тогда как в 1A- и контрольной группах отчетливо преобладал дикий генотип A/A (рис. 5.6).

Таблица 5.13

Вариации аллелей и генотипов rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 в группах

№	Группы	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная (n=100)	70	35,0	130	65,0	12	12,0	46	46,0	42	42,0
1	1А-группа (n=36)	10	13,9	62	86,1	0	0,0	10	27,8	26	72,2
2	1В-группа (n=33)	31	47,0	35	53,0	7	21,2	17	51,5	9	27,3
3	1С-группа (n=31)	29	46,8	33	53,2	5	16,1	19	61,3	7	22,6
II	Контроль (n=95)	50	26,3	140	73,7	7	7,4	36	37,9	52	54,7

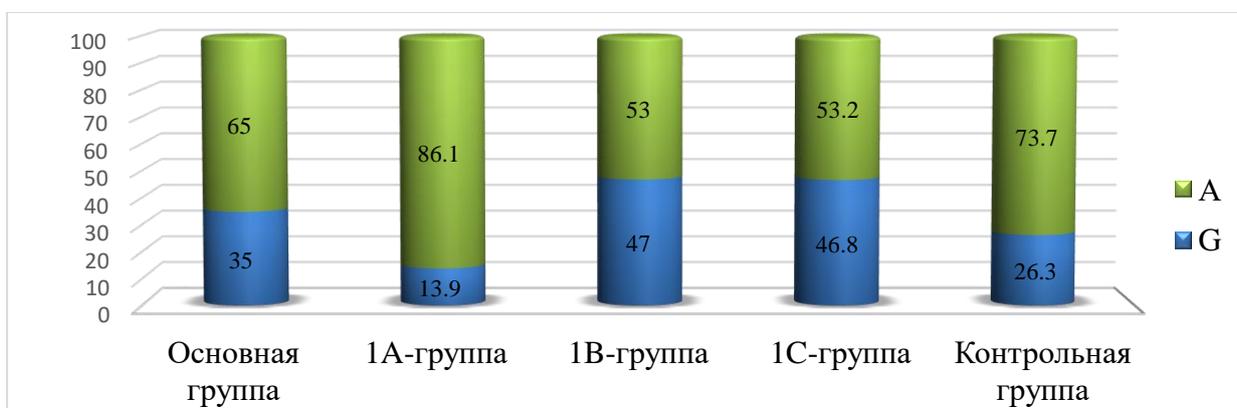


Рис. 5.5. Частота встречаемости аллелей rs1800896 (A-1082G) гена IL-10

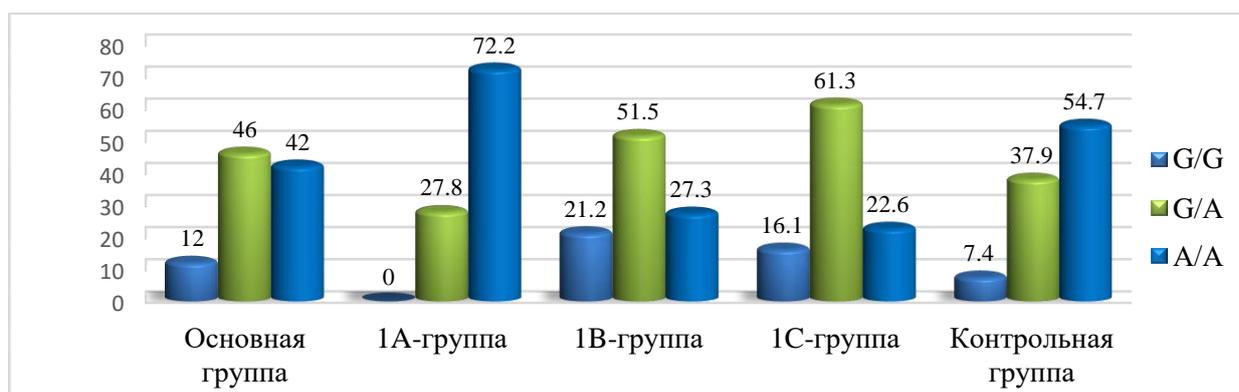


Рис. 5.6. Частота встречаемости генотипов rs1800896 (A-1082G) гена IL-10

Различия в распределении аллельных вариантов полиморфизма гена IL-10 (A-1082G) в основной и контрольной группах не были статистически значимыми (табл. 5.14). Достоверно высокая частота встречаемости полиморфного аллеля G отмечается в 1В- и 1С-группах ($\chi^2=9,7$; $p=0,01$; $OR=2,48$; 95%

CI: 1,40-4,40 и $\chi^2=9,1$; $p=0,01$; OR=2,46; 95% CI: 1,37-4,42 соответственно). Частота распределения генотипа G/G в 1B-группе (21,2%) ($\chi^2=4,8$; $p=0,05$; OR=3,38; 95% CI: 1,14-10,05) и генотипа G/A в 1C-группе (61,3%) ($\chi^2=5,2$; $p=0,03$; OR=2,59; 95% CI: 1,14-5,89) достоверно отличалось от контрольной выборки.

Таблица 5.14

Различия по встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 между группами «случай-контроль»

Аллели и генотипы	Основная группа (n=100)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	А	%	А	%				
G	70	35,0	50	26,3	3,4	0,10	1,51	0,98-2,33
A	130	65,0	140	73,7			0,66	0,43-1,02
G/G	12	12,0	7	7,4	1,2	0,30	1,71	0,65-4,52
G/A	46	46,0	36	37,9	1,3	0,30	1,40	0,79-2,47
A/A	42	42,0	52	54,7	3,2	0,10	0,60	0,34-1,05
Аллели и генотипы	1A-группа (n=36)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	А	%	А	%				
G	10	13,9	50	26,3	4,6	0,05	0,45	0,22-0,94
A	62	86,1	140	73,7			2,21	1,07-4,59
G/A	10	27,8	36	37,9	1,2	0,30	0,63	0,27-1,45
A/A	26	72,2	52	54,7	3,3	0,10	2,15	0,94-4,90
Аллели и генотипы	1B-группа (n=33)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	А	%	А	%				
G	31	47,0	50	26,3	9,7	0,01	2,48	1,40-4,40
A	35	53,0	140	73,7			0,40	0,23-0,71
G/G	7	21,2	7	7,4	4,8	0,05	3,38	1,14-10,05
G/A	17	51,5	36	37,9	1,9	0,20	1,74	0,79-3,85
A/A	9	27,3	52	54,7	7,4	0,01	0,31	0,13-0,72
Аллели и генотипы	1C-группа (n=31)		Контроль (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
	А	%	А	%				
G	29	46,8	50	26,3	9,1	0,01	2,46	1,37-4,42
A	33	53,2	140	73,7			0,41	0,23-0,73
G/G	5	16,1	7	7,4	2,1	0,20	2,42	0,73-8,02
G/A	19	61,3	36	37,9	5,2	0,03	2,59	1,14-5,89
A/A	7	22,6	52	54,7	9,7	0,01	0,24	0,10-0,59

Анализ межгрупповых различий показал, что для 1A-группы было характерным достоверное повышение относительного шанса выявления аллеля А и гомозиготы А/А по сравнению с 1B- ($\chi^2=18,0$; $p=0,01$; OR=5,49; 95% CI: 2,50-12,05 и

$\chi^2=13,9$; $p=0,01$; $OR=6,93$; 95% CI: 2,51-19,18) и 1С- ($\chi^2=17,5$; $p=0,01$; $OR=5,45$; 95% CI: 2,46-12,07 и $\chi^2=16,4$; $p=0,01$; $OR=8,91$; 95% CI: 3,09-25,68) группами соответственно (табл. 5.15). Как видно, низкофункциональный аллель А и гомозиготный вариант А/А претендует на протективную роль в отношении выраженных дисбиотических нарушений.

Таблица 5.15

Различия по встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 (А-1082G) гена IL-10 между группами «случай-случай»

Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1В-группа (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	31	47,0	18,0	0,01	0,18	0,08-0,40
A	62	86,1	35	53,0			5,49	2,50-12,05
G/A	10	27,8	17	51,5	4,1	0,05	0,36	0,13-0,97
A/A	26	72,2	9	27,3	13,9	0,01	6,93	2,51-19,18
Аллели и генотипы	1А-группа (n=36)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	29	46,8	17,5	0,01	0,18	0,08-0,41
A	62	86,1	33	53,2			5,45	2,46-12,07
G/A	10	27,8	19	61,3	7,6	0,01	0,24	0,09-0,66
A/A	26	72,2	7	22,6	16,4	0,01	8,91	3,09-25,68
Аллели и генотипы	1В-группа (n=33)		1С-группа (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	31	47,0	29	46,8	0,0	0,99	1,01	0,50-2,02
A	35	53,0	33	53,2			0,99	0,50-1,99
G/G	7	21,2	5	16,1	0,3	0,70	1,40	0,39-4,97
G/A	17	51,5	19	61,3	0,6	0,50	0,67	0,25-1,81
A/A	9	27,3	7	22,6	0,2	0,70	1,29	0,41-4,01

Полученные нами данные показывают, что молекулярно-биологические типы микробиоценоза влагалища при БВ имеют значимые отличия в частоте обнаружения аллельных вариантов полиморфизмов генов цитокинов IL-6, TNF α и IL-10. Гомозигота по аллелю С полиморфного локуса rs1800795 (G-174C) гена IL-6, гетерозигота G/A локуса rs1800629 (G-308A) гена TNF α , гомо- и гетерозиготные вариации аллеля G локуса rs1800896 (А-1082G) гена IL-10 были высокоассоциированы с типами микробиоценоза влагалища с доминированием облигатно-анаэробных бактерий (1В-группа) и с аэробно-анаэробным дисбиозом (1С-группа).

Анализ чувствительности, специфичности и прогностической эффективности (AUC) генных полиморфизмов в определении глубоких нарушений микробиоценоза влагалища показал, что Показатель SE для полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 составил 0,45, достоверно увеличиваясь в 1В- (0,67) и 1С- (0,66) группах, и SP 0,78 ($p < 0,05$). Сравнительно высокая прогностическая эффективность AUC=0,63-0,64 была характерна для 1В- и 1С-групп. Эти данные свидетельствуют об относительно высокой прогностической эффективности полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 в качестве самостоятельного маркера прогнозирования предрасположенности к выраженным дисбиотическим нарушениям при БВ.

Анализируя литературные данные, мы нашли единичные работы, посвященные изучению взаимосвязи полиморфизма rs1800795 (G-174C) гена IL-6 с дисбиозом влагалища, что вызывает некоторые трудности в обсуждении полученных данных. Goepfert AR, et al. (2005) определили выраженную связь БВ с полиморфизмом (G-174C) гена IL-6, связанным с низкой экспрессией гена, при этом они чаще были гетерозиготными (G/C). Вместе с тем, большой объем информации по ассоциации полиморфизма гена IL-6 с развитием и прогрессированием различных патологических состояний организма показывает, что носительство аллеля С и генотипа С/С является предиктором развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции [40], повышает риск колоректального рака у женщин [147] и рака шейки матки [110], предрасполагает к развитию генитального эндометриоза [28]. Известно, что rs1800795 связан с летальным исходом сепсиса [79] в разных популяциях. Примечательно, что аллель G гена IL-6 тоже имеет отношение к неблагоприятным состояниям. Обнаружены ассоциации аллеля G гена IL-6 с тремя и более самопроизвольными выкидышами [14]. Недавнее исследование показало, что носительство гаплотипа дикого типа G-C-G rs1800796, rs1524107 и rs2066992 в локусе IL-6 было связано с более высоким риском тяжелого течения COVID-19 в китайской популяции, поскольку, как полагают, перепроизводство IL-6 играет решающую роль в обострении чрезмерной воспалительной реакции в ответ на острую

инфекцию SARS-CoV-2 [80].

Здесь, необходимо отметить, что полиморфизмы промоторного гена IL-6 объясняют вариабельность экспрессии IL-6 и различия при инфекционных заболеваниях. Нами выявлена ассоциация аллеля С с выраженным дисбиозом влагалища. По-видимому, наличие генотипа С/С, связанное со слабой экспрессией гена IL-6 приводит к недостаточному стимулированию провоспалительного фона и создает условия для увеличения разнообразия микрофлоры при БВ, что способствует усугублению дисбиотических нарушений. Следует также указать, что данный полиморфизм имеет аутосомно-рецессивную модель унаследования, возможно в связи с этим гетерозиготный вариант не проявил ассоциацию с БВ.

В современной литературе достаточно широко изучена связь между полиморфизмом rs1800629 (G-308A) гена TNF α и инфекциями генитального тракта. Как в более ранних [93], так и в недавних исследованиях [136] было показано, что аллель –308A гена TNF α ассоциирован с повышенным уровнем TNF α во влагалищной жидкости и риском генитальных инфекций. Ассоциации функционально неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A rs1800629 (G-308A) гена TNF α выявлены с привычным невынашиванием беременности [39] и преждевременными родами [5]. Данный маркер (rs1800629) в последние годы активно привлекается к ассоциативным исследованиям с цервикальным раком [67, 148]. Следует отметить, что среди лиц узбекской национальности аналогичные исследования по связи с БВ не проводились.

Здесь, однозначно необходимо отметить тенденцию к повышению частоты встречаемости гетерозиготного генотипа у больных с доминантной облигатно-анаэробной микрофлорой. TNF α , как ключевой провоспалительный цитокин иммунно-воспалительного ответа является одним из основных медиаторов, участвующий в прогрессировании воспалительной реакции. Чрезмерная экспрессия гена TNF α и активация его рецепторов на наш взгляд, приводит к усугублению имеющихся дисбиотических нарушений, при этом более низкая его концентрация является протективной. Учитывая дефицит гетерозигот гена TNF α , было бы интересно подтвердить

полученные данные в исследованиях с большим количеством больных в последующих исследованиях. Вместе с тем, полученные нами результаты могут быть полезны в качестве преддиагностического маркера, повышающего эффективность и результативность лечения БВ.

IL-10, как основной модулятор противовоспалительного иммунного ответа, подавляет провоспалительный Th-1 ответ, тем самым ограничивая повреждения тканей, а сверхэкспрессия IL-10 может иметь негативное влияние на способность контролировать инфекцию [15]. Высокий уровень IL-10 в микросреде подавляет ход провоспалительных реакций с недостаточным напряжением неспецифической защиты, что в конечном итоге может способствовать сохранению высокого бактериологического индекса. Носительство высокопродуктивного аллеля G (A-1082G) гена IL-10 является фактором риска развития и поддержания аллергического воспаления гениталий [38], осложнений урогенитальной хламидийной инфекции [40] и вульвовагинитов [20], и как показывают некоторые авторы, повышенные уровни матричных РНК IL-1 β и IL-10 являются самыми сильными предикторами аэробного вагинита [75]. Выявленная нами ассоциация генотипов G/G и G/A с глубокими нарушениями микробиоценоза влагалища дают основу полагать, что гиперпродукция IL-10, индуцированная экспрессией гомозиготного и гетерозиготного варианта аллеля G при дисбиозе влагалища может ограничивать развитие адекватного иммунного ответа, создавая фон для персистенции условно-патогенной флоры.

Таким образом, полученные нами данные показали, что состояния выраженного анаэробного дисбиоза с доминированием облигатно-анаэробных бактерий и выраженного смешанного дисбиоза ассоциировались с носительством C/C генотипа гена IL-6 (G-174C), G/A генотипа гена TNF α (G-308A), G/G и G/A генотипов гена IL-10 (A-1082G).

Учитывая, что вклад однонуклеотидных полиморфизмов по отдельности может не иметь решающего значения в развитии рецидива БВ, в то время как определенные комбинации генотипов и аллелей разных генов помогут выявить закономерность в отношении краткосрочного рецидива

заболевания мы провели анализ межгенных взаимодействий. Изучали частоту комбинированного присутствия неблагоприятных генотипов -174С IL-6 (rs1800795), -308А TNF α (rs1800629) и -1082G IL-10(rs1800896) в исследуемых группах.

В основной группе выявлена 5 редких комбинаций (3 случая – 9,1% в 1В- и 2 случая – 6,4% в 1С-группе), состоящих из 3 полиморфизмов генов, в то время как в контрольной группе, а также в 1А-группе такая сложная межвидовая комбинация не была обнаружена (рис. 5.7). Комбинация двух неблагоприятных генотипов достоверно чаще выявлялась в 1В- (15,2%) и 1С-группах (16,1%) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), но значимо не отличалось от 1А-группы (5,6%) ($p > 0,05$).

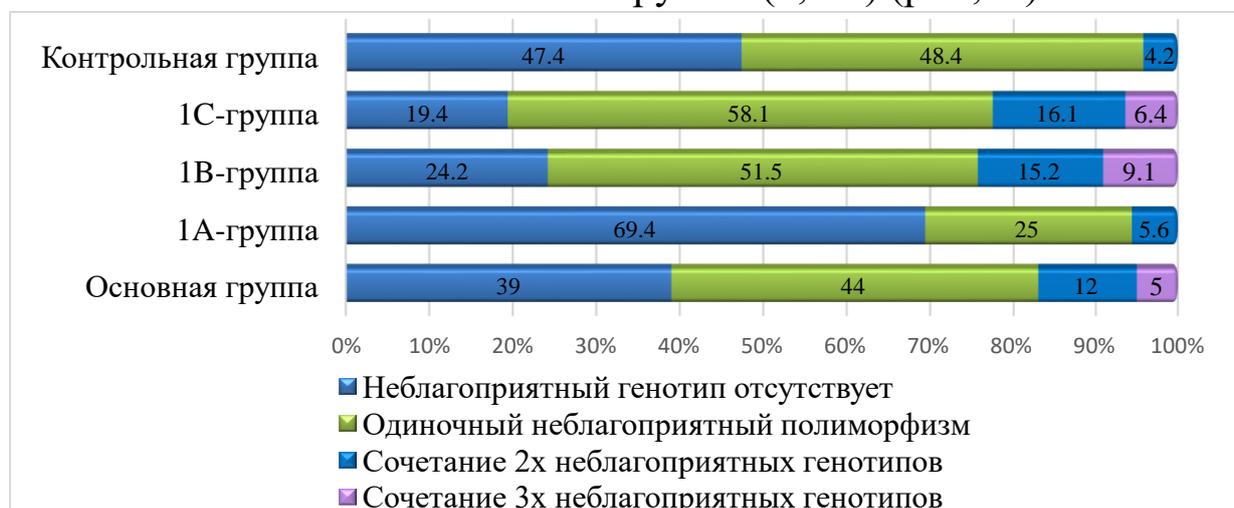


Рис. 5.7. Частота присутствия неблагоприятных генотипов и их комбинаций в исследуемых группах

Рецидивы БВ в 1В- и 1С-группах в 3 (25,0%) и 2 (15,4%) случаях были обусловлены присутствием комбинации трех неблагоприятных генотипов (рис. 5.8). Комбинацией -174С IL-6 (rs1800795) и -1082G IL-10 (rs1800896) были связаны по одному случаю рецидива БВ в 1В- и 1С-группах (8,3% и 7,7% случаев соответственно). Несколько чаще выявлена комбинация -308А TNF α (rs1800629) и -1082G (rs1800896): в 1А-группе – 2 (33,3%), 1В-группе – 4 (33,3%), 1С-группе – 4 (30,7%). Полиморфизм -308А TNF α (rs1800629) был связан с 1 (16,7%) случаем рецидива в 1А-группе. В 50,0%, 33,3% и 38,5% случаях в 1А-, 1В- и 1С-группах рецидивы БВ были ассоциированы с носительством одиночного полиморфизма -1082G (rs1800896) гена IL-10. Как видно, варианты неблагоприятного аллеля G полиморфизма

rs1800896 (A-1082G) гена IL-10) присутствовали практически во всех (93,6%) случаях рецидива БВ (кроме случая с одиночным полиморфизмом -308A TNF α (rs1800629) и случая без наличия неблагоприятного генотипа). Результаты наших исследований показывают вклад неблагоприятных вариантов исследованных полиморфизмов в фенотипическую реализацию рецидива БВ не по одиночке, а преимущественно за счет ген-генных взаимодействий.

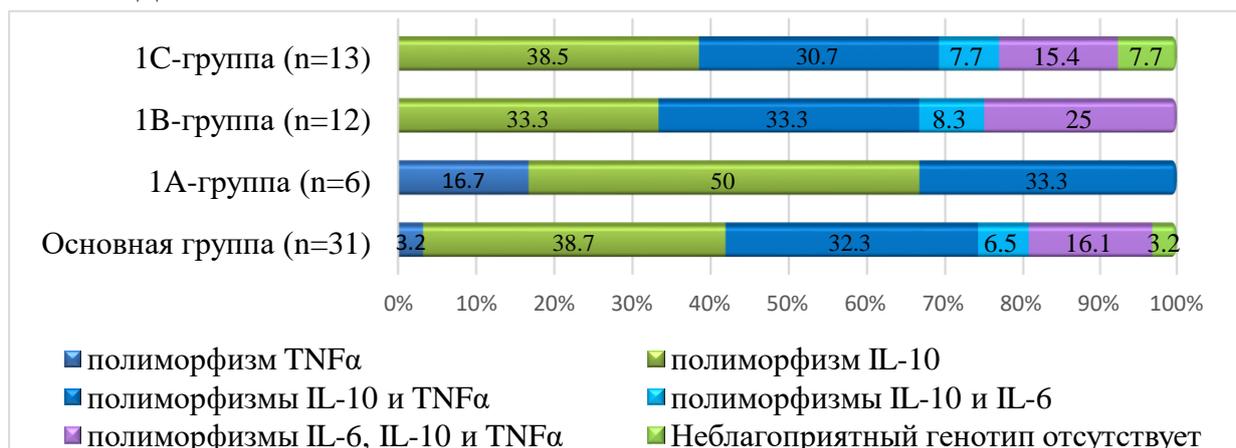


Рис. 5.8. Частота присутствия неблагоприятных генотипов и их комбинаций у женщин с рецидивом БВ

Таким образом, развитие рецидивов БВ было опосредовано генетическим фактором, при этом ранние рецидивы ассоциировались, прежде всего, комбинированным присутствием неблагоприятных генотипов С/С гена IL-6 (G-174C), G/A гена TNF α (G-308A), G/G и G/A гена IL-10 (A-1082G). Необходимо отметить, что практически в каждом случае рецидива БВ присутствовал полиморфизм гена IL-10 (A-1082G), что подчеркивает важность адекватной и равномерной экспрессии гена и уровня его продукта-цитокина IL-10 в проявлении исходов лечения БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальная микробиота представляет собой сложную экосистему, которая играет важную роль в здоровье женщин, имея сбалансированную мутуалистическую связь с вагинальной средой. Наиболее частым заболеванием, связанным с дисбалансом вагинальной микробиоценоза, является БВ, которым страдают около 40–50% женщин в мире.

Присутствие «оптимальной» микробиоценоза в репродуктивном тракте считается важным для поддержания фертильности, а дисбиоз влагалища связан с неблагоприятными исходами беременности, включая преждевременные роды, самопроизвольный аборт и бесплодие. БВ создает фон благоприятный для реализации ИППП, воспалительных заболеваний репродуктивных органов и увеличивает риск акушерско-гинекологических осложнений.

Антибактериальная терапия БВ показала ограниченный временем успех, поскольку у 50-60% женщин после лечения возникают рецидивы [2]. Большинство исследователей рецидивы связывают с формированием биопленок и внутри них резистентных к антибиотикам микроорганизмов. Кроме того, антибактериальные препараты не являются видоспецифичными для всех представителей микрофлоры при БВ и могут приводить к уменьшению количества «здоровых» бактерий во влагалищном тракте. Вместе с тем, применение антисептиков и биопленкоразрушающих средств, как и различных методов терапии БВ не проявили особую эффективность в снижении частоты рецидива заболевания [71].

Вышеуказанное диктует необходимость поиска адекватных и эффективных методов лечения с учетом полимикробной этиологии заболевания и особенностей его патогенеза. В связи с этим проведение исследований, характеризующих микробиологические, иммунологические и генетические аспекты этой проблемы, дает возможность разработать новые критерии прогнозирования и ранней диагностики рецидивирования БВ, индивидуализировать схемы терапии и разработать систему профилактических мер, обеспечивающих стойкую ремиссию.

Первый этап исследования был направлен на изучение закономерностей развития БВ путем анкетного анализа данных по 25 параметрам клинико-anamnestического, социально-поведенческого характера и лабораторных показателей. По результатам микроскопии была сформирована изучаемая когорта женщин с БВ (n=337), частота которой в исследованной популяции составила 33,7%. В качестве сравнения была отобрана группа женщин с нормальным типом мазка влагалища (n=281).

Частота встречаемости БВ возрастала среди женщин возрастных групп 31-35 лет и 41-45 лет, что объясняется частыми гормональными перепадами, связанными с менструальным циклом, активной социальной жизнью, длительным использованием контрацептивных средств, перебоями в соматическом и гинекологическом здоровье, характерным для данного периода жизни женщины. Риск БВ увеличивался с нарастанием ИМТ. Хроническая кишечная дисфункция (хронические запоры, метеоризм) сопутствовала 48,1% женщинам с БВ, что почти в 5 раз значимо выше по сравнению с референтной группой ($p < 0,001$). Ряд социально-поведенческих факторов и методов контрацепции, а именно наличие вредных кулинарных привычек, использование нетрадиционных сексуальных практик, применение спермицидов и ношение ВМК более 3 лет оказались неразрывно связанными с частотой встречаемости БВ. Шансы развития дисбиоза влагалища значительно увеличивались при редком проведении интимных гигиенических мероприятий (OR=6,50; $p=0,005$), спринцевании влагалища (OR=15,02; $p < 0,001$) и ее санации с применением твердого мыла (OR=7,38; $p < 0,001$). На основании клинико-статистического анализа данных разработана шкала риска развития БВ у женщин. Набор баллов более 20 по шкале свидетельствует о высоком риске развития БВ. Данная балльная шкала, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности, рекомендуется к использованию для предварительной, долабораторной оценки риска развития БВ.

Вторым важным моментом анкетирования явилось изучение связи БВ с акушерскими и гинекологическими заболеваниями. Выраженная его связь с ранними репродуктивными потерями БВ

(OR=2,03; p=0,017), преждевременным излитием околоплодных вод (OR=2,87; p<0,001) и преждевременными родами (OR=2,01; p=0,038) указывает на весомую роль неоптимальной микробиоценоза влагалища в реализации ряда акушерских осложнений. Значительная ассоциация ИППП (OR=5,46; p<0,001) и воспалительных заболеваний гениталий (OR=2,30; p<0,001) с БВ показывает их взаимообусловленность, при этом проведение антибактериальной терапии без пробиотической поддержки (OR=1,86; p=0,036) часто служит пусковым моментом рецидива дисбиоза.

Нарушение состава микрофлоры влагалища характеризовалось достоверно высоким содержанием практически всех представителей микробиоценоза, прежде всего *G.vaginalis/P.bivia/Porphyromonas* и *A.vaginae*, облигатных анаэробов *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.*, *Lachnobacterium/Clostridium spp.* (p<0,001). Относительное содержание лактофлоры во всех случаях составляло менее 10% от ОБМ, а абсолютное и относительное содержание факультативных и облигатных анаэробов было достоверно высоким в мазках женщин основной группы по сравнению с контрольными показателями (p<0,05).

Учитывая, что экспрессия цитокинов регулируется генетическими вариациями, мы выдвинули гипотезу о том, что характер микрофлоры влагалища и ранние рецидивы могут быть связаны с полиморфизмами генов цитокинов. Полученные нами данные показывают, что молекулярно-биологические типы микробиоценоза влагалища при БВ имеют значимые отличия в частоте обнаружения аллельных вариантов полиморфизмов генов цитокинов. Нами выявлена ассоциация минорного генотипа С/С (в 1В- и 1С-группах $\chi^2=5,5$; p=0,03; OR=6,41; 95% CI: 1,36-30,32 и $\chi^2=6,0$; p=0,03; OR=6,89; 95% CI: 1,47-32,23 соответственно) rs1800795 (G-174C) гена IL-6 с выраженными нарушениями микробиоценоза влагалища. Как видно, недостаточное проявление провоспалительной реакции, обусловленное генотипом С/С создает фон для агрессии условно-патогенной микрофлоры с риском усугубления дисбиоза влагалища.

Несмотря на небольшой дефицит мутантного аллеля А и гетерозиготного генотипа rs1800629 (G-308A) гена TNF α выявлено достоверное преобладание генотипа G/A ($\chi^2=4,6$; $p=0,05$; OR=3,06; 95% CI: 1,11-8,46) в 1В-группе по сравнению с контрольной группой. Чрезмерная экспрессия цитокина TNF α и активация его рецепторов на наш взгляд, приводит к усугублению имеющихся дисбиотических нарушений, при этом более низкая его концентрация является протективной.

Достоверно высокая частота встречаемости генотипов по полиморфному аллелю G rs 1800896 (A-1082G) гена IL-10 отмечается в 1В- и 1С-группах (в 1В-группе по G/G $\chi^2=4,8$; $p=0,05$; OR=3,38; 95% CI: 1,14-10,05 и в 1С-группе по G/A $\chi^2=5,2$; $p=0,03$; OR=2,59; 95% CI: 1,14-5,89) по сравнению с контрольной группой. Выявленная нами ассоциация генотипов G/G и G/A с глубокими нарушениями микробиоценоза влагалища дают основу полагать, что гиперпродукция IL-10, индуцированная экспрессией аллелем G может ограничивать развитие адекватного иммунного ответа, создавая фон для персистенции БВ-ассоциированной микрофлоры. Таким образом, нами выявлена четкая ассоциация выраженного анаэробного дисбиоза с доминированием облигатно-анаэробных бактерий и выраженного смешанного дисбиоза с носительством С/С генотипа гена IL-6 (G-174C), G/A генотипа гена TNF α (G-308A), G/G и G/A генотипов гена IL-10 (A-1082G). Выявленная нами связь «глубоких» нарушений микробиоценоза с полиморфизмами изученных генов цитокинов перекликается с результатами исследований, в которых было рассмотрена связь данных полиморфизмов генов цитокинов с неблагоприятными исходами инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий [70; с.46-48, 202; с.627].

Комбинированное присутствие трех неблагоприятных полиморфизмов выявлено только в 1В- (3 случая – 9,1%) и 1С-группах (2 случая – 6,4%). Комбинация двух неблагоприятных генотипов достоверно чаще выявлялась в 1В- (15,2%) и 1С-группах (16,1%) по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), но значимо не отличалось от 1А-группы. В случаях рецидива БВ чаще присутствовала комбинация двух неблагоприятных генотипов -308A TNF α (rs1800629) и -1082G IL-10 (rs1800896) до

трети случаев (в 1А-группе – 2 (33,3%), 1В-группе – 4 (33,3%), 1С-группе – 4 (30,7%).

В заключении следует отметить, что наиболее важными факторами, ассоциированными с бактериальным вагинозом (БВ) являются возраст женщины ≥ 35 лет (OR=3,90), ИМТ ≥ 25 (OR=10,96), наличие функционального запора (OR=9,08), пренебрежение сексуальной (OR=11,78) и интимной гигиеной (OR=6,50), особенно использование спринцевания (OR=15,02) ($p < 0,001$). Выраженная связь БВ с ранними репродуктивными потерями (OR=2,03), преждевременным излитием околоплодных вод (OR=2,87) и преждевременными родами в анамнезе (OR=2,01) ($p < 0,05$) обосновывает важность профилактики БВ до и во время беременности. Шкала значимости предикторов БВ позволяет стратифицировать контингент риска на БВ на этапе долабораторной диагностики.

Выраженный анаэробный дисбиоз с доминированием облигатно-анаэробных бактерий и выраженный смешанный дисбиоз ассоциированы с носительством генотипов C/C гена IL-6 (G-174C) ($\chi^2=5,5$; $p=0,03$; OR=6,41; 95% CI: 1,36-30,32 и $\chi^2=6,0$; $p=0,03$; OR=6,89; 95% CI: 1,47-32,23 соответственно), G/A гена TNF α (G-308A) ($\chi^2=4,3$; $p=0,05$; OR=2,77; 95% CI: 1,06-7,27 – анаэробный дисбиоз), G/G ($\chi^2=4,8$; $p=0,05$; OR=3,38; 95% CI: 1,14-10,05 – анаэробный дисбиоз) и G/A ($\chi^2=5,2$; $p=0,03$; OR=2,59; 95% CI: 1,14-5,89 – смешанный дисбиоз) гена IL-10 (A-1082G). Присутствие генотипов аллеля G полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 практически во всех случаях (93,6%) рецидива БВ подчеркивает важную роль этого маркера в формировании рецидива заболевания. Концентрация IL-6 в вагинальном отделяемом не зависит от присутствия полиморфизма гена IL-6 (G-174C), тогда как существует достоверная зависимость локальной концентрации TNF α от полиморфизма гена TNF α (G-308A) ($p < 0,01$) и IL-10 – от гена IL-10 (A-1082G) ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоценоза влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 69-76.

2. Абдиева Ш.К., Насимова Н.Р. Исследование особенностей микробиоценоза влагалища у женщин с выпадением половых органов // Журнал вестник врача. – 2020. – № 4 (97). – С. 133-138.

3. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 83–88.

4. Баринов С.В., Охлопков В.А., Тирская Ю.И. и др. Микрофлора половых путей мужчин–партнеров женщин с бактериальным вагинозом и ее роль в развитии рецидивов данного заболевания // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 5 (3). – С. 66–76.

5. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В. и др. Полиморфизм генов цитокинов IL-1 β , TNF, IL-1RA и IL-4 повышает риск развития преждевременных родов // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 9. – С. 1281-1288.

6. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 115–121.

7. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 24–32.

8. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 41–45.

9. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // Вестник РГМУ. – 2017. – № 2. – С. 42–46.

10.Габидуллина Р.И., Багирли Р.Р., Шарапова А.М. и др. Влияние пролонгированного режима КОК на состояние вагинальной среды женщин // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 77-80.

11.Гладышева И.В., Черкасов С.В. Коринебактерии вагинального микробиома – потенциальные патогены или перспективные пробиотики? // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – С. 1-17.

12.Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Состав микробиоценоза репродуктивного тракта женщин при бесплодии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 97 (1). – С. 26–31.

13.Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж. и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 5 (4). – С. 32-43.

14.Гордеева Л.А., Оскорбина О.С., Воронина Е.Н. и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 585-596.

15.Джафарова Т.С. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим энтероколитом // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 38–41.

16.Дикке Г.Б. Значение оральной контрацепции в профилактике рецидивов бактериального вагиноза и снижении риска воспалительных заболеваний органов малого таза // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (4). – С. 32-36.

17.Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Завьялова С.А. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 69.

18.Дрождина М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной

экосистемы // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 19 (6). – С. 926–933.

19.Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Ворошила Е.С. Взаимосвязь отдельных видов лактобацилл с суммарной долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и группами условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 4 (55). – С. 99-105.

20.Казакова А.В., Уварова Е.В., Безрукова А.А., Овчинникова А.О. Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1-2. – С. 47-53.

21.Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Гинекология. – 2018. – № 20 (1). – С. 71–74.

22.Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С. Состояние микробиоценоза влагалища в перименопаузальный период // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 1. – С. 66–69.

23.Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 96-101.

24.Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 26-31.

25.Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2019. – 56 с.

26.Крысанова А.А. Gardnerella vaginalis: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 59–68.

27.Костюк С.А., Шиманская И.Г., Руденкова Т.В. и др. Изучение видового состава микрофлоры слизистых уrogenитального тракта у пациенток с бактериальным вагинозом и их половых партнеров // Медицинские новости. – 2015. – № 5. – С. 46–50.

28.Кублинский К.С., Уразова О.И., Новицкий В.В., Куценко И.Г. Полиморфизм генов цитокинов при генитальном эндометриозе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – № 104 (3). – С.368-382.

29.Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (1). – С. 73–77.

30.Летуновская А.Б., Серов В.Н., Донников А.Е. Состояние микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста на фоне различных методов контрацепции // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 13–18.

31.Лобанова Е.Н., Комзин К.В., Соловьева М.И. и др. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – № 13 (1). – С. 13–19.

32.Марьян А.Ю., Слепченко В.В., Рашидова М.А. и др. Современные представления об особенностях микробиоценоза влагалища у ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 12-17.

33.Махова Т.И., Румянцева Т.А., Гущин А.Е., Акимкин В.Г. Ассоциация инфекций, передаваемых половым путем, и различных нарушений вагинального микробиоценоза среди женщин репродуктивного возраста // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 19 (2). – С. 181-186.

34.Мухамедов И.М., Халдарбекова Г.З. Индегенные лактобактерии вагинального микробиома у женщин фертильного возраста // Журнал биомедицины и практики. – 2023. – № 1 (2). – С. 23–30.

35.Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микрэкосистему влагалища в норме и при бактериальном

вагинозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 30–43.

36. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 57–67.

37. Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 18 (4). – С. 97-100.

38. Павлова А.А., Долгушина Н.В., Донников А.Е. и др. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 64-70.

39. Питиримова Л.Н., Гумилевский Б.Ю., Загороднева Е.А. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 33-38.

40. Плахова К.И. Изучение роли полиморфизма генов, кодирующих цитокины, в развитии осложнений урогенитальной хламидийной инфекции у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 4. – С. 44-51.

41. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // Гинекология. – 2017. – № 19 (3). – С. 49-54.

42. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – № 11 (3). – С. 43-49.

43. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) // Гинекология. – 2015. – № 17 (2). – С. 4–13.

44. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Россолько Д.С. и др. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная

энзимотерапия // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 124-132.

45.Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И. и др. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (1). – С. 51-57.

46.Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В., и др. Клинико-anamнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 59-70.

47.Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения нового комбинированного препарата для лечения урогенитальных инфекций // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 68-72.

48.Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенашев В.В. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза // Доктор Ру. – 2020. – № 19 (8). – С. 86-90.

49.Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 11. – С. 202-212.

50.Чеботарева Ю.Ю. Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – № 4 (3). – С. 218-224.

51.Шамсиева М.Ш., Негмаджанов Б.Б., Насимова Н.Р., Жалолова И.А. Применение теста Фемофлор-16 для оценки микробиоценоза влагалища у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов // Журнал репродуктивного здоровья и уронефрологических исследований. – 2023. – № 4 (1). – С. 59-62.

52.Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболев Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 25 (2). – С. 149-155.

53. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С. и др. Микробиологические, поведенческие и клиничко-анамнестические предикторные факторы бактериального вагиноза у женщин с выделениями // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 32–42.

54. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С. и др. Сравнение эффективности диагностики бактериального вагиноза по клиническим признакам с результатами лабораторных исследований // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 76–82.

55. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Тищенко А.Л. и др. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. II. Инфекции, передаваемые половым путем // Медицинский алфавит. – 2020. – № 5. – С. 5–8.

56. Юлдашева Ф.И., Закирова Н.И., Самиева Г.У. Особенности дисбиоза влагалищной микробиоценоза при гинекологических заболеваниях // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – № 3 (136). – С. 306-310.

57. Юсупова Н.А., Негмаджонов Б.Б., Бердиярова Ш.Ш. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища // Достижения науки и образования. – 2020. – № 14 (68). – С. 73-76.

58. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – № 218 (622). – P. 1-10.

59. Afifirad R., Darb Emamie A., Golmoradi Zadeh R., et al. Effects of pro/prebiotics alone over pro/prebiotics combined with conventional antibiotic therapy to treat bacterial vaginosis: a systematic review // Int J Clin Pract. – 2022. – № 2022. – P. 4774783.1-16.

60. Allen N.G., Edupuganti L., Edwards D.J., et al. The vaginal microbiome in women of reproductive age with healthy weight versus overweight/obesity // Obesity (Silver Spring). – 2022. – № 30 (1). – P. 142-152.

61. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli // Front Med. – 2018. – № 5 (181). – P. 1-11.

62. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health // *Front Endocrinol.* – 2018. – № 9 (568). – P. 1-11.

63. Amegashie C.P., Gilbert N.M., Peipert J.F., et al. Relationship between Nugent score and vaginal epithelial exfoliation // *PLoS ONE.* – 2017. – №12 (5). – P. e0177797.1-11.

64. Amin M.E., Azab M., Hanora A., et al. Compositional changes in the vaginal bacterial microbiome of healthy pregnant women across the three gestational trimesters in Ismailia, Egypt // *Microorganisms.* – 2023. – № 11 (139). – P. 1-18.

65. Ansari A., Son D., Hur Y.M., et al. Lactobacillus probiotics improve vaginal dysbiosis in asymptomatic women // *Nutrients.* – 2023. – № 15. – P. 1862.1-18.

66. Artym J., Zimecki M. Antimicrobial and prebiotic activity of lactoferrin in the female reproductive tract: a comprehensive review // *Biomedicines.* – 2021. – № 9. – P. 1940.1-29.

67. Babapour N., Mehramiz M., Rastgar Moghadam A., et al. Association of TNF-308 G>A polymorphism located in tumor necrosis factor a with the risk of developing cervical cancer and results of pap smear // *J Cell Biochem.* – 2019. – № 120 (4). – P. 5444-5448.

68. Balkus J.E., Srinivasan S., Anzala O., et al. Impact of periodic presumptive treatment for bacterial vaginosis on the vaginal microbiome among women participating in the preventing vaginal infections trial // *J Infect Dis.* – 2017. – № 215 (5). – P. 723-731.

69. Bilardi J, Walker S, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, McNair R, Bellhouse C, et al. Women's Views and Experiences of the Triggers for Onset of Bacterial Vaginosis and Exacerbating Factors Associated with Recurrence. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150272.

70. Bradley F., Birse K., Hasselrot K., et al. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – № 80 (1). – P. e12863.1-8.

71. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation // *J Infect Dis.* – 2016. – № 214 (1). – P. 14-20.

72. Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.F., et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – № 220 (5). – P. 1-18.

73. Brotman R.M., He X., Gajer P., et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study // *BMC Infect Dis.* – 2014. – № 14 (471). – P. 1-11.

74. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes // *Transl Res.* – 2019. – № 207. – P. 30-43.

75. Budilovskaya O.V., Shipitsina E.V., Spasibova E.V., et al. Differential expression of local immune response genes in the vagina: Implication for the diagnosis of vaginal infections // *Bull Exp Biol Med.* – 2020. – № 168 (5). – P. 646-650.

76. Campisciano G., Zanotta N., Licastro D., et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – P. 2307.1-9.

77. Castro J., Rosca A.S., Cools P., et al. *Gardnerella vaginalis* enhances *Atopobium vaginae* viability in an in vitro model // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10 (83) – P. 1-9.

78. Chao X-P., Sun T-T., Wang S., et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019. – № 29. – P. 28-34.

79. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Med Genet.* – 2019. – № 20 (35). – P. 1-12.

80. Chen T., Lin Y-X., Zha Y., et al. A low-producing haplotype of interleukin-6 disrupting CTCF binding is protective against severe COVID-19 // *mBio.* – 2021. – № 12 (5). – P. e01372-21.1-18.

81. Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections // *Sci Rep.* – 2019. – № 9(1). – P.14095.

82. Crann S.E., Cunningham S., Albert A., et al. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: a national cross-

sectional survey // *BMC Womens Health*. – 2018. – № 18 (52). – P. 1-8.

83.De Seta F., Campisciano G., Zanotta N., et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis // *Front Microbiol*. – 2019. – № 10. – P. 2451.1-8.

84.Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J., et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity // *BMC Infect Dis*. – 2016. – № 16 (180). – P. 1-13.

85.Doyle R., Gondwe A., Fan Y-M., et al. A *Lactobacillus*-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi // *Appl Environ Microbiol*. – 2018. – № 84 (6). – P. e02150-17.1-12.

86.Dunlop A.L., Knight A.K., Satten G.A., et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: the effect of socioeconomic status and antibiotic exposure // *Peer J*. – 2019. – № 7 – P. e8004.1-27.

87.Dunlop A.L., Satten G.A., Hu Y.J., et al. Vaginal microbiome composition in early pregnancy and risk of spontaneous preterm and early term birth among African american women // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2021. – № 11. – P. 641005.1-19.

88.Fan W., Kan H., Liu H.Y., et al. Association between human genetic variants and the vaginal bacteriome of pregnant women // *mSystems*. – 2021. – № 6 (4). – P. e0015821.1-18.

89.France M.T., Mendes-Soares H., Forney L.J. Genomic comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina // *Appl Environ Microbiol*. – 2016. – № 82. – P. 7063-7073.

90.Francis S.C., Crucitti T., Smekens T., et al. The vaginal microbiota among adolescent girls in Tanzania around the time of sexual debut // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. – № 10. – P. 305.

91.Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., et al. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nat Med*. – 2019. – № 25 (6). – P. 1012-1021.

92.Freitas A.C., Hill J.E. Quantification, isolation and characterization of *Bifidobacterium* from the vaginal microbiomes of reproductive aged women // *Anaerobe*. – 2017. – № 47. – P. 145-156.

93. Genc M.R., Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation // *BJOG*. – 2011. – № 118(2). – P. 154-163.

94. Gilbert N.M., Lewis W.G., Guocai L., et al. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis // *J Infect Dis*. – 2019. – № 220 (7). – P. 1099-1108.

95. Gondwe T., Ness R., Totten P.A., et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease // *Sex Transm Infect*. – 2020. – № 96. – P. 439-444.

96. Hall R.A., Noverr M.C. Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis // *Curr Opin Microbiol*. – 2017. – № 40. – P. 58-64.

97. He Y., Niu X., Wang B., et al. Evaluation of the inhibitory effects of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* on the adhesion of seven common lower genital tract infection-causing pathogens to vaginal epithelial cells // *Front Med*. – 2020. – № 7. – P. 284.

98. Hesham H., Mitchell A.J., Bergerat A., et al. Impact of vaginal douching products on vaginal *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and epithelial immune responses // *Sci Rep*. – 2021. – № 11. – P. 23069.

99. Janulaitiene M., Gegzna V., Baranauskiene L., et al. Phenotypic characterization of *Gardnerella vaginalis* subgroups suggests differences in their virulence potential // *PLoS One*. – 2018. – № 13(7). – P. e0200625.

100. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P., et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women // *BMC Infect Dis*. – 2015. – № 15 (115). – P. 1-14.

101. Jaspers V., Hardy L., Buyze J., et al. Association of sexual debut in adolescents with microbiota and inflammatory markers // *Obstet Gynecol*. – 2016. – № 128 (1). – P. 22-31.

102. Jovanovic-Malinovska R., Kuzmanova S., Winkelhausen E. Oligosaccharide profile in fruits and vegetables as sources of

prebiotics and functional foods // *International Journal of Food Properties*. – 2014. – № 17 (5). – P. 949-965.

103. Kadosh D., Mundodi V. A Re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in *Candida* species // *J Fungi (Basel)*. – 2020. – № 6 (13). – P. 1-8.

104. Kell D.B., Heyden E.L., Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria // *Front Immunol*. – 2020. – № 11 (1221). – P. 1-15.

105. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – № 209 (6). – P. 505-523.

106. Kumar S., Kumari N., Talukdar D., et al. The vaginal microbial signatures of preterm birth delivery in Indian women // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2021. – № 11. – P. 622474.1-18.

107. Laghi L., Zagonari S., Patuelli G., et al. Vaginal metabolic profiles during pregnancy: changes between first and second trimester // *PLoS ONE*. – 2021. – № 16 (4). – P. e0249925.1-11.

108.

i W., Ma Z.S. Dominance network analysis of the healthy human vaginal microbiome not dominated by *Lactobacillus* species // *Comput Struct Biotechnol J*. – 2020. – № 18. – P. 3447-3456.

109. Linhares I. M., Summers P. R., Larsen B., Giraldo P. C., Witkin S. S. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204:120.e1–120.e5.

110. Liu H., Lyu D., Zhang Y., et al. Association between the IL-6 rs1800795 polymorphism and the risk of cervical cancer: A meta-analysis of 1210 cases and 1525 controls // *Technol Cancer Res Treat.*–2017.–№ 16 (5).–P.662-667.

111. Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M., et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis // *Microbiome*. –2013. – № 1 (12). – P. 1-11.

112. Mackelprang R.D., Scoville C.W., Cohen C.R., et al. Toll-like receptor gene variants and bacterial vaginosis among HIV-1 infected and uninfected African women // *Genes Immun*. – 2015. – № 16 (5). – P. 362-365.

L

113. Mehta S.D., Nannini D.R., Otieno F., et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women // *mSystems*. – 2020. – № 5 (4). – P. e00502-20.

114. Mendes-Soares H., Suzuki H., Hickey R.J., Forney L.J. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment // *Journal of Bacteriology*. – 2014. – № 196. – P. 1458-1470.

115. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review // *Arch Gynecol Obstet*. – 2019. – № 300. – P. 1-6.

116. Moncla BJ, Chappell CA, Debo BM, Meyn LA. The effects of hormones and vaginal microflora on the glycome of the female genital tract: cervical-vaginal fluid. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158687.

117. Moosa Y., Kwon D., de Oliveira T., Wong E.B. Determinants of vaginal microbiota composition // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. – № 10 (467). – P. 1-9.

118. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis // *Curr Opin Infect Dis*. – 2020. – № 33 (1). – P. 59-65.

119. Nisha K., Antony B., Udayalaxmi J. Comparative analysis of virulence factors and biotypes of *Gardnerella vaginalis* isolated from the genital tract of women with and without bacterial vaginosis // *Indian J Med Res*. – 2019. – № 149 (1). – P. 57-61.

120. Noda-Nicolau N.M., Silva Md.C., Bento G.F.C., et al. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis // *PLoS ONE*. – 2021. – № 16 (12). – P. e0260753.

121. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., et al. Association of dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, and insulin load with bacterial vaginosis in Iranian women: A case-control study // *Infect Dis Obstet Gynecol*. – 2022. – № 2022 (1225544). – P. 1-8.

122. Nye M.B., Harris A.B., Pherson A.J., Cartwright C.P. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection in women with

bacterial vaginosis // BMC Womens Health. – 2020. – № 20 (62). – P. 1-5.

123. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // Sex Transm Dis. – 2019. – № 46 (5). – P. 304-311.

124. Peebles K., Kiweewa F.M., Palanee-Phillips T., et al. Elevated risk of bacterial vaginosis among users of the copper intrauterine device: a prospective longitudinal cohort study // Clin Infect Dis. – 2021. – № 73. – P. 513-520.

125. Plesniarski A., Siddik A.B., Su R.C. The microbiome as a key regulator of female genital tract barrier function // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – № 11. – P. 790627.

126. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Fairley C.K., et al. Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women // Clinical Trial Sci Rep. – 2019. – № 9 (1). – P. 19749.

127. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Doyle M., et al. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis // mBio. – 2021. – № 12 (5). – P. e02323-21.

128. Poole J., Day C.J., von Itzstein M., et al. Glycointeractions in bacterial pathogenesis // Nat Rev Microbiol. – 2018. – № 16 (7). – P. 440-452.

129. Rai H., Colleran R., Cassese S., et al. Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis // Inflamm Res. – 2021. – № 70 (10-12). – P. 1075-1087.

130. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – № 108. – P. 4680-4687.

131. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // Microbiome. – 2014. – № 2 (18). – P. 1-15.

132. Rosen E.M., Martin C.L., Siega-Riz A.M., et al. Is prenatal diet associated with the composition of the vaginal microbiome? // Paediatr Perinat Epidemiol. – 2022. – № 36 (2). – P. 243-253.

133. Sabo M.C., Balkus J.E., Richardson B.A., et al. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations // PLoS ONE. – 2019. – № 14 (1). – P. e0210825.
134. Serrano M.G., Parikh H.I., Brooks J.P., et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy // Nat Med. – 2019. – № 25 (6). – P. 1001-1011.
135. Sharma V., Sonkar S.C., Singhal P., et al. Functional impact of allelic variations/haplotypes of TNF- α on reproductive tract infections in Indian women // Sci Rep. – 2021. – № 11. – P. 627.
136. Shivakoti R., Tuddenham S., Caulfield L.E., et al. Dietary macronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis: Role of fiber // Clin Nutr. – 2020. – № 39 (10). – P. 3066-3071.
137. Si J., You H.J., Yu J., et al. Prevotella as a hub for vaginal microbiota under the influence of host genetics and their association with obesity // Cell Host Microbe. – 2017. – № 21. – P. 97-105.
138. Sobel J.D., Kaur N., Woznicki N.A., et al. Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis // J Clin Microbiol. – 2019. – № 57 (5). – P. e00227-19.
139. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E., et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // mSphere. – 2020. – № 5 (4). – P. e00593-20.
140. Sun H., Yamada P., Paetow A., et al. A randomized controlled trial of the effects of whole grains versus refined grains diets on the microbiome in pregnancy // Sci Rep. – 2022. – № 12. – P. 7509.
141. Tachedjian G., O'Hanlon D.E., Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota // Microbiome. – 2018. – № 6 (29). – P. 1-5.
142. Tamarelle J., Shardell M., Ravel J., Brotman R. Factors associated with incidence and spontaneous clearance of molecular-bacterial vaginosis: Results from a longitudinal frequent-sampling observational study // Sex Trans Dis. – 2022. – № 49 (9). – P. 649-656.
143. Taylor B.D., Totten P.A., Astete S.G., et al. Toll-like receptor variants and cervical Atopobium vaginae infection in women

with pelvic inflammatory disease // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – № 79 (2). – P. 1-17.

144. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – № 222 (5). – P. 1-17.

145. Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E., et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis // *Reprod Health.* – 2019. – № 16. – P. 151.

146. Vodstrcil L.A., Twin J., Garland S.M., et al. The influence of sexual activity on the vaginal microbiota and *Gardnerella vaginalis* clade diversity in young women // *PLoS ONE.* – 2017. – № 12 (2). – P. e0171856.

147. Wang Sh., Ding Z., Tang J., Li G. The association of interleukin-6 gene polymorphism and risk of colorectal cancer in Chinese patients // *Transl Cancer Res.* – 2018. – № 7 (2). – P. 401-410.

148. Yang J., Wang Y., Zhang S., et al. The association of TNF- α promoter polymorphisms with genetic susceptibility to cervical cancer in a chinese han population // *Int J Gen Med.* – 2022. – № 15. – P. 417-427.

149. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D., et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // *Microbiome.* – 2016. – № 4 (16). – P. 1-10.