

**ВАГИНАЛЬНОЕ ПОЛИМИКРОБНОЕ СООБЩЕСТВО:
ЕГО ВКЛАД В РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА****М. М. Рахматуллаева, Н. О. Наврузова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: вагинальная микробиота, бактериальный вагиноз, *Gardnerella vaginalis*, бактериальная биопленка.

Таянч сўзлар: кин микробиотаси, бактериал вагиноз, *Gardnerella vaginalis*, бактериал биопленка.

Key words: vaginal microbiota, bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, bacterial biofilm.

В обзорной статье приведен анализ данных литературы, характеризующих вагинальную микробиоту при бактериальном вагинозе. Представлен современный взгляд на особенности патогенетических свойств *Gardnerella vaginalis*, выделенных у женщин с БВ и без него. Обсуждены вопросы, касающиеся механизмов поддержания вагинальной экосистемы с участием *Lactobacillus iners*. Рассмотрены патогенетические основы развития бактериального вагиноза, связанные с формированием биопленок, высвобождением липополисахаридов грамотрицательных бактерий.

**ҚИН ПОЛИМИКРОБЛИ ҲАМЖАМИЯТИ:
БАКТЕРИАЛ ВАГИНОЗ РИВОЖЛАНИШИДА УНИНГ УЛУШИ****М. М. Рахматуллаева, Н. О. Наврузова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Ушбу шарҳда қин микробиотасининг бактериал вагинозга ҳос ўзгаришларини тавсифлаб берган адабий маълумотлар таҳлили келтирилган. Бактериал вагиноз билан касалланган ва соғлом аёлларда *Gardnerella vaginalis* нинг патогенетик хусусиятларидаги фарқларга доир замонавий қарашлар берилган. *Lactobacillus iners* иштирокида вагинал экотизим барқарорлигини сақлаш механизмлари муҳокама этилган. Биопленкаларнинг шаклланиши, грамманфий бактерияларнинг липополисахаридлар ажратиши билан боғлиқ бўлган бактериал вагиноз ривожланишининг патогенетик асослари кўриб чиқилган.

**VAGINAL POLYMICROBIAL COMMUNITY:
HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS****M. M. Rakhmatullaeva, N. O. Navruzova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The review article presents an analysis of the literature data characterizing the vaginal microbiota in bacterial vaginosis. A modern view of the pathogenetic properties of *Gardnerella vaginalis* isolated in women with and without BV is presented. Issues related to the mechanisms of maintaining the vaginal ecosystem with the participation of *Lactobacillus iners* were discussed. Pathogenetic bases of bacterial vaginosis development associated with biofilm formation and release of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria are considered.

Бактериальный вагиноз (БВ) характеризуется значительными изменениями в составе микробиоты влагалища от сообщества с доминированием лактобактерий до полимикробного сообщества [15], увеличением общей степени колонизации влагалища разнообразными микроорганизмами (до 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл), в основном анаэробной микрофлорой (возрастает доля *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*), повышением pH вагинального отделяемого (более 4,5) [5].

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 pH от 5,0 до 6,0 [5].

Выявлено большое разнообразие микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе [24]. Присутствие определенных членов вагинального сообщества было связано с конкретными клиническими характеристиками БВ [36]. Однако ни один возбудитель не был окончательно идентифицирован. Многие из ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий (bacterial vaginosis-associated bacteria – BVAB) являются обычными представителями нормальной вагинальной микробиоты [34], однако на сегодняшний день изучено мало о си-

нергетических или антагонистических эффектах между ними [15].

Представители вагинального сообщества при БВ.

Самые ранние исследования патогенеза БВ были сосредоточены на *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 [30]. Ряд исследований связан с особой способностью *Gardnerella vaginalis* образовывать биопленки, что является важным звеном патогенеза БВ [38]. Alves P. et al. [9] было выделено 30 видов BVAB, и в модельных экспериментах охарактеризовано их вирулентность, включающее такие параметры как высокая адгезия, цитотоксичность, а также предрасположенность формировать биопленки. Было показано, что большинство BVAB 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 [9].

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 хозяина [30].

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 [37]. 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 [24].

Недавно проведенный анализ последовательности всего генома показал, что в пределах рода *Gardnerella* существует 13 видов [40]. 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* [13, 21].

Nisha K. et al [28] 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.

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 [20].

Как показывают недавние исследования, *Gardnerella vaginalis* может быть необходимым, но недостаточным стимулом для развития БВ [19], поскольку присутствие этой бактерии не всегда приводит к БВ [26]. Исследования Janulaitiene M. et al. [20] 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.

Вторым по частоте встречаемости после *Gardnerella vaginalis* были выявлены бактерии рода *Prevotella*. Удельный вес грамотрицательных микроорганизмов *Prevotella spp.* среди всех анаэробов, изолированных от БВ-положительных женщин, составляет около 44-78% [1]. Отмечена положительная корреляционная связь между обнаружением ДНК *Prevotella* и видовым разнообразием условно-патогенной флоры [1]. В ряде исследований также отмечено проявление синергизма между *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella spp.* и другими BVAV [26]. Machado A. et al [23] также отметили симбиотические отношения между *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia*, продемонстрировав, что присутствие биопленки *Gardnerella vaginalis* стимулирует рост *Prevotella bivia* in vitro.

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 [31]. Возможно, эта особенность не исключает успешную колонизацию как *Prevotella spp.*, так и *Gardnerella vaginalis* и создает условия для реализации патогенных свойств бактерий.

В настоящее время с помощью молекулярно-биологических методов диагностики определены ряд BVAB бактерий, такие как *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Eggertella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, *Slackia spp.*, *BVAB-1*, *BVAB-2*, *BVAB-3*, *Sneathia spp.* и др. [6, 34].

Как и *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* тоже является практически универсальным маркером БВ [20]. По данным Шипицыной Е.В. и соавт. [8] ДНК *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* была выявлена у 93 и 83% женщин с БВ соответственно. Оба микроорганизма встречались также у многих женщин с эубиозом влагалища (в 52 и 38% случаев соответственно), однако концентрация этих бактерий в вагинальных образцах у женщин с нормофлорой была значительно ниже концентрации в образцах у женщин с БВ. Надо отметить, что синергизм между указанными микроорганизмами подтверждается тем фактом, что *Atopobium vaginae* крайне редко выделяется в отсутствие *Gardnerella vaginalis* [17].

Atopobium vaginae производит большое количество молочной кислоты по сравнению с уксусной и муравьиной кислотами и является строгим анаэробом [25]. В in vitro модели было продемонстрировано, что *Atopobium vaginae* стимулирует врожденный иммунный ответ со стороны эпителиальных клеток путем взаимодействия с TLR2, приводящий к запуску выработки IL-6, IL-8 и антимикробного пептида β -дефензина, и это возможно, вносит свой вклад в патогенез БВ [22]. Бактерия редко существует в виде одиночных планктонных форм, так как быстро теряет жизнеспособность [14], для него больше характерно существование в сложных полимикробных сообществах, окруженных внеклеточными матрицами – биопленками [18].

Значимую ассоциацию с БВ имеют *Eubacterium* – грамположительные бактерии семейства *Eubacteriaceae*. В исследовании Назаровой В.В. и соавт. [6] этот микроорганизм идентифицирован практически у всех БВ-положительных женщин, причем его содержание в некоторых образцах было довольно высоким (до 60% общей бактериальной массы). 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% [6].

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 pH, способность стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов, усиливать антагонистическую активность кислотопродуцирующих лактобактерий в отношении условно-патогенных микроорганизмов, а также способность разрушать био-пленки 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 [3].

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 [10, 15].

Как известно, грибы *Candida albicans* при благоприятных условиях способны преобразоваться из дрожжей в гифы [29]. 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 [39]. При нарушении микробиоты влагалища (присутствие BVAB, сокращение популяции лактобактерий) инвазивная способность *Candida albicans* нарастает [10].

Как видно, БВ ассоциирован с огромным спектром бактерий. Пять видов бактерий, а именно *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera ph. u Leptotrichia / Sneathia* были обнаружены у большинства женщин с БВ и, могут рассматриваться как бактериальные индикаторы этого заболевания [20].

Ассоциированные с бактериальным вагинозом микроорганизмы довольно часто обнаруживаются во влагалище женщин без клинических проявлений этого состояния [34]. Надо отметить, что нормальное функционирование микробиоценоза влагалища представителями которой являются BVAB, сохранялось и при дефиците *Lactobacillus spp.* благодаря способности бактерий родов *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.* и *Corynebacterium spp.* продуцировать молочную кислоту. Хотя структура сообществ микроорганизмов в разных популяциях может различаться, стабильность вагинальной экосистемы может поддерживаться при условии, если защитная функция этих сообществ, то есть производство молочной кислоты, сохраняется. Следовательно, отсутствие лактобактерий или присутствие некоторых микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* и/или *Corynebacterium spp.*, не является патологическим состоянием [3, 34]. В таком случае, вероятно, состав сообщества контролируется именно усилиями этих микроорганизмов.

Несмотря на то, что БВ изучается уже несколько десятилетий, существует множество пробелов в понимании этиологии и патогенеза этого заболевания. Учитывая полимикробный характер заболевания и сложность его патогенеза на сегодняшний день единственную первопричину дисбиоза влагалища еще предстоит определить.

***Lactobacillus iners*, как сторонник эубиоза или дисбиоза.**

Здоровая вагинальная среда, созданная лактобактериями путем выработки молочной кислоты, перекиси водорода и бактериоцинов, препятствует размножению BVAB [7]. Молочная кислота усиливает активность как бактериоцинов, так и перекиси водорода. Кроме того, лактобактерии конкурируют за связывание с рецепторами эпителиальных клеток влагалища, что фактически препятствует адгезии патологических микроорганизмов к этим клеткам. Основное, но не единственное звено патогенеза этого полимикробного клинического синдрома – снижение популяции кислотопродуцирующих и повышение pH влагалищной жидкости.

Согласно данным Campisciano G. et al. [12] у женщин с БВ выявлено снижение численности доминантных видов кислотопродуцирующих лактобактерий с массовым увеличением числа редко встречающихся видов лактобактерий, при этом параллельно наблюдается низкое присутствие *Gardnerella vaginalis*.

Большинство исследователей сегодня пришли к выводу, что присутствие *Lactobacillus iners* связано с высоким риском замещения нормальной микрофлоры влагалища патологической [6, 24]. Это объясняется тем, что этот вид лактобактерий не продуцирует перекись водорода и имеет способность адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды. Благодаря структуре своего генома *Lactobacillus iners* обладает способностью быст-

ро приспособляться к меняющимся условиям окружающей среды [24], переключая свой метаболизм и используя в качестве питательного субстрата не гликоген, а глицерин фосфолипидов разрушаемых клеточных мембран. *Lactobacillus iners* продуцирует токсин – холестерин-зависимый цитолизин, 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 [33]. При этом происходит гибель других видов лактобактерий, снижение концентрации молочной кислоты и повышение рН вагинальной среды [32]. 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 [4].

Примечательно, что снижение кислотности вагинальной экосистемы благоприятствует росту анаэробов, которые увеличиваются не только по численности, но и в разнообразии при БВ [36]. 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.

Полимикробная биопленка: путь к бактериальному вагинозу.

Вторым важным звеном патогенеза БВ является усиленный рост условно-патогенной флоры с постепенным формированием биопленки.

В исследовании Hardy L. et al. [17] биопленки были обнаружены у половины женщин с БВ, включенных в исследование. При анализе биопленок, полученных у пациенток с БВ, методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 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. 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 [17].

Более того, учитывая, что *Atopobium vaginae*, почти всегда сопровождает *Gardnerella vaginalis* в биопленках БВ, Castro J. et al. [14], выдвигают гипотезу, что *Atopobium vaginae* может использовать *Gardnerella vaginalis* для выживания в экосистеме влагалища. 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.

Не менее важным звеном патогенеза является повышение активности протеолитических ферментов – сиалидазы и муциназы [11], 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 [26]. Способность BVAB прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток играет существенную роль в понимании патогенеза БВ.

Так как, начальная адгезия является первым шагом в формировании биопленки [9], 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 [26]. Примечательно, что первым видом, ассоциированным с БВ, может быть *Prevotella bivia*. Muzny SA. et al. [27] исследуя ежедневные образцы мазков, выявили, что содержание этого вида имеет тенденцию к нарастанию относительно его исходного

уровня до возникновения БВ.

В модели *in vivo* Gilbert N.M. et al. [16] 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.

Muzny C.A. et al. [26] предложили концептуальную модель патогенеза БВ, где *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* считались ранними колонизаторами, а *Atopobium vaginae* и другие BVAB бактерии как вторичные колонизаторы BV. 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 [27]. Первичные колонизаторы *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* могут уклоняться от иммунной системы макроорганизма и не вызывают сильного воспалительного ответа со стороны эпителиальных клеток влагалища [16]. *Atopobium vaginae* и другие BVAB стимулируют яркую манифестацию воспалительной реакции организма на возникший дисбаланс микрофлоры влагалища и вносить вклад в развитие неблагоприятных исходов и трудностей в лечении [11].

Хотя *G. vaginalis* и *P. bivia* широко распространены у женщин с BV, ни один из них не вызывает сильного воспалительного ответа со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти первые колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая биопленку BV. Вторичные колонизаторы, включая *A. vaginae*, *Sneathia spp.* И потенциально другие BVAB, являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина на BV и, вероятно, способствуют его признакам и симптомам, а также его неблагоприятным исходам.

Хотя *G. vaginalis* и *P. bivia* широко распространены у женщин с BV, ни один из них не вызывает сильного воспалительного ответа со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти первые колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая биопленку BV. Вторичные колонизаторы, включая *A. vaginae*, *Sneathia spp.* И потенциально другие BVAB, являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина на BV и, вероятно, способствуют его признакам и симптомам, а также его неблагоприятным исходам.

Хотя *G. vaginalis* и *P. bivia* широко распространены у женщин с BV, ни один из них не вызывает сильного воспалительного ответа со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти первые колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая биопленку BV. Вторичные колонизаторы, включая *A. vaginae*, *Sneathia spp.* И потенциально другие BVAB, являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина на BV и, вероятно, способствуют его признакам и симптомам, а также его неблагоприятным исходам.

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 [38]. В матрикс биопленки могут быть интегрированы компоненты макроорганизма, такие как фибрин, иммуноглобулины или тромбоциты [18]. Биопленки могут состоять из одного вида микробов или быть полимикробными, а также содержать грибы [2]. Известно, что способностью образовывать биопленки обладает более 90% видов бактерий. Следует отметить, что увеличение вероятности формирования биопленки связано с увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов в среде до 10^6 КОЕ/мл [2].

Образование биопленки при БВ является механизмом вирулентности, и это усиливает патогенность [27]. По данным ряда авторов бактериальные биопленки обуславливают затяжное течение процесса и склонность к его хронизации, приводят к неэффективности ме-

тодов традиционной антимикробной терапии [2, 11]. 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 [11]. 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 [11].

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, особенности состояния иммунитета и генетические особенности макро- и микроорганизмов [12, 35].

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

Тем не менее, анализ литературных данных показывает, что механизмы поддержания вагинальной экосистемы и развития бактериального вагиноза остаются не до конца изученными. Степень защиты, обеспечиваемая различными сообществами вагинальной экосистемы предстоит сформулировать путем изучения внутривидовых метаболомных характеристик бактерий и влияния их метаболитов на межмикробные отношения в сообществе. Раскрытие патогенетических механизмов бактериального вагиноза имеет важное значение для совершенствования подходов к лечению и профилактике бактериального вагиноза.

Использованная литература:

1. Баринов С.В., Охлопков В.А., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. Условно патогенная микрофлора у больных с бактериальным вагинозом // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2019. – №1(76). – С.42-48.
2. Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И., Чулкова Е.А., Аракелян Л.А. Биопленки при бактериальном вагинозе // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. – 2013. – Т.7, №2. – С.34–36.
3. Гладышева И.В., Черкасов С.В. Коринебактерии вагинального микробиома – потенциальные патогены или перспективные пробиотики? // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2019. – №3. – С.1–20. doi:10.24411/2304-9081-2019-130225.
4. Молчанов О.Л., Кира Е.Ф. Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. – 2018. – №1. – С.65-68.
5. Назарова В.В., Шалепо К.В., Менухова Ю.Н., Савичева А.М. Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста при бактериальном вагинозе - соответствие критериям Amsel // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2016. – Т. 65, №1. – С. 48–53. doi:10.17816/JOWD65148-53.
6. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т.66, №6. – С.30–43. doi:10.17816/JOWD66630-43.
7. Рахматуллаева М.М., Наврузова Н.О. Микробиоценоз влагалища: роль лактобактерий в его поддержании // *Проблемы биологии и медицины*. – 2020. – №5 (122). – С.269-272.
8. 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. doi:10.17816/JOWD65476-82.
9. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija T, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species iso-

- lated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210(4):593-596. doi:10.1093/infdis/jiu131.
10. Bradford LL, Chibucos MC, Ma B, Bruno V, Ravel J. Vaginal *Candida* spp. genomes from women with vulvovaginal candidiasis. *Pathog Dis.* 2017;75(6): ftx061. doi:10.1093/femspd/ftx061.
 11. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis.* 2016;214(1):S14-20. doi:10.1093/infdis/jiw159.
 12. Campisciano G., Zanotta N, Licastro D, De Seta F, Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Sci Rep.* 2018;8:2307. doi:10.1038/s41598-018-20649-x.
 13. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França A, Jefferson KK, Cerca N. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Sci. Rep.* 2015;5:11640. doi:10.1038/srep11640.
 14. Castro J, Rosca AS, Cools P, Vaneechoutte M, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* enhances *Atopobium vaginae* viability in an in vitro model. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 ;10:83. doi:10.3389/fcimb.2020.00083.
 15. Ceccarani C, Foschi C, Parolin C, D'Antuono A, Gaspari V, Consolandi C, et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep.* 2019; 9(1):14095. doi:10.1038/s41598-019-50410-x.
 16. Gilbert NM, Lewis WG, Guocai L, Sojka DK, Lubin JB, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(7):1099-1108. doi:10.1093/infdis/jiy704.
 17. Hardy L, Jespers V, Abdellati S, et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487-491. doi:10.1136/sextrans-2015-052475.
 18. Hardy L, Cerca N, Jespers V, et al. Bacterial biofilms in the vagina. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):865-874. doi:10.1016/j.resmic.2017.02.001.37.
 19. Hickey RJ, Forney LJ. *Gardnerella vaginalis* does not always cause bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1682-1683. doi:10.1093/infdis/jiu303.
 20. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):394. doi:10.1186/s12879-017-2501-y.
 21. Janulaitiene M, Gegzna V, Baranauskiene L, Bulavaite A, Simanavicius M, Pleckaityte M. Phenotypic characterization of *Gardnerella vaginalis* subgroups suggests differences in their virulence potential. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200625. doi:10.1371/journal.pone.0200625.
 22. Libby EK, Pascal KE, Mordechai E, Adelson ME, Trama JP. *Atopobium vaginae* triggers an innate immune response in an in vitro model of bacterial vaginosis. *Microbes and Infection.* 2008;10(4):439-446. doi:10.1016/j.micinf.2008.01.004.
 23. Machado A, Jefferson KK, Cerca N. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12004-12012. doi:10.3390/ijms140612004.
 24. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, Hammond J, Reid G, Gloor GB. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2013;1:12. doi:10.1186/2049-2618-1-12.
 25. 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;300:1-6. doi:10.1007/s00404-019-05142-8.
 26. Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, Aaron KJ, Talluri R, Griswold ME, et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966-978. doi:10.1093/infdis/jiy243.
 27. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(1):59-65. doi:10.1097/QCO.0000000000000620.
 28. 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):57-61. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1674_16.
 29. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:71-92. doi:10.1146/annurev-micro-091014-104330.
 30. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology (Reading).* 2010;156(Pt2):392-399. doi:10.1099/mic.0.034280-0.
 31. Poole J, Day CJ, von Itzstein M, Paton JC, Jennings MP. Glycointeractions in bacterial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(7):440-452. doi:10.1038/s41579-018-0007-2.
 32. Rakhmatullaeva MM. Types of Vaginal *Lactobacilli* as Biomarkers of the Physiological State of Microbiocenosis. *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2020;10(11):837-841. doi:10.5923/j.ajmms.20201011.02.
 33. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, Kulkarni R, Aguilar JL, Lehrer RI, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent

- cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol.* 2011;193(5):1034-1041. doi:10.1128/JB.00694-10.
34. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:4680-4687. doi:10.1073/pnas.1002611107.
 35. Santos-Greatti MMV, da Silva MG, Ferreira CST, Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive-aged women with intermediate vaginal flora. *J Reprod Immunol.* 2016;118:36-41. doi:10.1016/j.jri.2016.08.005.
 36. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One.* 2012;7(6):e37818. doi:10.1371/journal.pone.0037818.
 37. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):256-263. doi:10.1159/000314015.
 38. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. doi:10.1371/journal.pone.0053997.
 39. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, Dorffel Y, Verstraelen H, Tertychnyy A, et al. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):91.e1-91.e8. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.023.
 40. Vaneechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(3):679-687. doi:10.1099/ijsem.0.003200.