

УДК: 618.15

DOI: 10.37800/RM.1.2022.52-59

РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОХРАНЕНИИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ 1)

И.В. Бахарева¹¹Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Вагинальная микробиота играет важную роль в защите организма-хозяина от различных гинекологических инфекционных и неинфекционных заболеваний. Появление новых молекулярно-генетических методов диагностики и развитие компьютерных технологий значительно расширяет наши представления о вагинальном микробиоме, а актуальная классификация типов микробных сообществ (community state types, CST) открывает новые перспективы в диагностике и лечении заболеваний женской половой сферы.

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Методы: Для обзора (части 1 и 2) был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed.

Результаты: Первая часть обзора посвящена описанию CST вагинальной микробиоты и факторов риска вагинального дисбиоза.

Вагинальная микрофлора группируется в ограниченное число сообществ, однако структура сообщества постоянно меняется. Определенные CST ассоциированы с репродуктивными неудачами и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в то время как сбалансированные CST, в которых преобладают виды *Lactobacillus*, особенно *Lactobacillus crispatus*, являются оптимальными для здоровья. В статье рассмотрено влияние на нормальный гомеостаз вагинальной микробиоты модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, включающих возраст, сексуальное поведение, этническую принадлежность, гигиену.

Заключение: Несмотря на значительный прогресс в характеристике вагинальных CST, многие вопросы остаются неясными: вопросы функционирования микробиома, транскрипции белков микроорганизмов, метаболического взаимодействия членов микробиоты как между собой, так и с организмом-хозяином, а также оптимизации вмешательств, направленных на поддержание или восстановление здорового микробиома.

Ключевые слова: микробиом, вагинальная микробиота, типы микробных сообществ (CST), вагинальный дисбиоз, бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз, пробиотики

Введение: Экологические сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые обитают на поверхностях и в полостях организма-хозяина, подверженных или не подверженных воздействию внешней среды, определяются как микробиота [1]. Использование новых высокопроизводительных технологий секвенирования ДНК и РНК вместо обычных исследований роста различных микроорганизмов в культуре позволяет идентифицировать сложные микробные сообщества и показать огромное влияние микробиоты на различные функции организма-хозяина: метаболический гомеостаз, усвоение питательных веществ, иммунитет и защиту от патогенов. В контексте геномики термин микробиом обозначает либо коллективный генетический материал (метагеном) микроорганизмов микробиоты, обитающих в экологической нише, либо сами микроорганизмы. Однако согласно концепции «биома» как сочетания биотических и абиотических факторов окружающей среды было предложено рассматривать микробиом как совокупность всех обитающих микроорганизмов, их геномов (генов) и условий окружающей среды, в отличие от определения, которое рассматривает лишь совокупность генов и геномов членов микробиоты [1]. Таким образом, термин микробиом включает не только метагеном, но и факторы окружающей среды [1, 2].

Вагинальная микробиота здоровых женщин состоит из разнообразных анаэробных и аэробных микроорганизмов, при этом преобладающими являются различные виды лактобацилл с основной функцией предотвращения урогенитальных заболеваний, таких как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), инфекции мочевыводящих путей и инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [2, 3].

Цель исследования – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

Материалы и методы: Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексированных в PubMed.

Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов.

Результаты:**1. Вагинальная микробиота: типы микробных сообществ**

Использование методов молекулярного секвенирования показало, что сообщества вагинальных бактерий могут быть объединены в различные группы, в большинстве которых доминируют лактобациллы. Исследователи Медицинской школы Университета Мэриленда в Балтиморе, США, J. Ravel и соавторы [4] провели анализ вагинальной микробиоты здоровых небеременных женщин четырех этнических групп, по результатам анализа обнаруженные вагинальные бактериальные сообщества были классифицированы на пять основных типов (community state types, CST). В четырех из этих типов, обнаруженных у 73% женщин, преобладали различные виды *Lactobacillus*: *L. Crispatus* – CST I, *L. Gasseri* – CST II, *L. Iners* – CST III и *L. Jensenii* – CST V. У остальных 27% микробные сообщества (CST IV) были разнообразны и образованы значительной долей облигатных анаэробных бактерий, включая *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella* spp. и другие виды бактерий [4]. Микробные сообщества CST IV часто встречаются у здоровых женщин – афро- и латиноамериканок, однако они ассоциированы с высоким баллом по шкале Nugent, клиническими проявлениями БВ, высоким риском ИППП, ВИЧ-инфекции, неблагоприятных исходов беременности (ранних, поздних и привычных выкидышей), преждевременных родов, неблагоприятных перинатальных исходов при недонашивании, гистологического хориоамнионита и послеродового эндометрита, а также септических осложнений после самопроизвольного и искусственного прерывания беременности [4, 5].

В последующих исследованиях тип CST IV был разделен на подтипы IV-A и IV-B, в которых лактобациллы не являются преобладающими; подтип CST IV-B содержал меньше лактобацилл и больше таксономических групп анаэробных бактерий (сюда были включены *Gardnerella*, *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Sneathia* spp. и другие организмы, ассоциированные с БВ). У 20-30% здоровых женщин был выявлен разнообразный микробиом с дефицитом *Lactobacillus*, который обычно рассматривался как патологический [5].

В дальнейшем данная классификация была усовершенствована и опубликована в конце 2020 года [6]. Для проведения метаанализов и сравнения баз данных был разработан алгоритм VALENCIA (VAGinal community state type Nearest Centroid classifier), включающий уже семь типов и 13 подтипов микробных сообществ, так называемых эталонных центроидов, определенных с использованием более 13000 таксономических сочетаний вагинальных микробов у 1975 североамериканских женщин (таблица 1). Для представителей порядка Clostridiales, ранее называемых БВ-ассоциированными бактериями (BV-associated bacteria, BVAB), было предложено родовое наименование *Lachnocurva*. Микроорганизмы *Candidatus Lachnocurva vaginae* (бывшее название BVAB1) активно вырабатывают триметиламин, обуславливающий характерный для БВ «рыбный» запах [7].

Таблица 1 – Типы вагинальных микробных сообществ (CST) [7, 8]

Тип вагинального сообщества	Характеристика	Подтип вагинального сообщества	Характеристика
CST I	Преобладание <i>L. crispatus</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. crispatus</i>
CST II	Преобладание <i>L. gasseri</i>	-	-
CST III	Преобладание <i>L. iners</i>	A	Выраженное преобладание <i>L. iners</i>
		B	Менее выраженное преобладание <i>L. iners</i>
CST IV-A	Преобладание <i>Candidatus Lachnocurva vaginae</i> (ранее описана как BVAB1) с умеренным количеством <i>G. vaginalis</i> и <i>A. vaginae</i>	-	-
CST IV-B	Преобладание <i>G. vaginalis</i> с низким содержанием <i>Ca. Lachnocurva vaginae</i> и умеренным – <i>A. vaginae</i>	-	-
CST IV-C	Низкое содержание <i>Lactobacillus</i> spp., <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> и <i>Ca. Lachnocurva vaginae</i> , преобладание разнообразных факультативных и облигатных анаэробов	0	Сбалансированное сообщество с умеренным содержанием <i>Prevotella</i>
		1	Преобладание <i>Streptococcus</i>
		2	Преобладание <i>Enterococcus</i>
		3	Преобладание <i>Bifidobacterium</i>
		4	Преобладание <i>Staphylococcus</i>
CST V	Преобладание <i>L. jensenii</i>	-	-

Lactobacillus spp. – грамположительные анаэробные бактерии, которые колонизируют слизистую влагалища и препятствуют появлению или чрезмерному развитию других микроорганизмов, потенциально патогенных для организма-хозяина. Эта защита осуществляется с помощью двух основных механизмов: за счет специфической адгезии к эпителиальным клеткам и за счет продукции соединений с антимикробными свойствами. Важным условием гомеостаза влагалища является продукция молочной кислоты, как вагинальным эпителием (в основном L-лактат, который составляет 20% от общего количества молочной кислоты), так и микробиотой, ответственной за метаболизм 80% гликогена с образованием двух изоформ молочной кислоты с преобладанием D-лактата. Производство молочной кислоты осуществляется под контролем уровня эстрогенов в крови, поэтому на протяжении жизненного цикла женщины экосистема влагалища подвергается изменениям. Молочная кислота способствует сохранению кислой среды влагалища (рН на уровне 3,5–4,5), что создает защитную среду влагалища, подавляющую рост патогенных микроорганизмов. Показано, что изомерная форма L-молочной кислоты, продуцируемая лактобациллами или клетками эпителия влагалища, активирует иммунный ответ организма-хозяина и может способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками. Другими противомикробными соединениями, продуцируемыми лактобациллами, являются перекись водорода (H₂O₂) и бактериоцины. Штаммы вагинальных лактобацилл продуцируют H₂O₂, защищая слизистую оболочку от изменений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, а также ИППП [9].

Вагинальная микробиота имеет важные колебания в течение жизненного цикла женщины: рождение, пубертатный период, репродуктивный период, постменопауза и различные переходные стадии, когда стероидные половые гормоны оказывают влияние на состав и стабильность вагинальной микробиоты. Микробиом, контролируемый видами *Lactobacillus*, отличными от *L. iners*, является оптимальным для вагинального гомеостаза и ассоциирован с низкой частотой БВ, при этом тип сообщества CST I (Таблица 1) обеспечивает наибольшую стабильность вагинальной микробиоты, а тип CST IV нестабилен и часто переходит к другим состояниям [5, 6, 10].

Согласно современным метагеномным исследованиям, для поддержания вагинального гомеостаза при беременности важны виды *L. crispatus* и *L. gasseri*. Исследования вагинальной микробиоты при беременности, проведенные Ромега и соавторами, показали, что микробиота здоровых беременных может отличаться от микробиоты небеременных женщин по составу и стабильности и характеризуется меньшим видовым разнообразием [11].

Сбалансированные микробные сообщества жизненно важны для здоровья женщины. Нарушение микробиома приводит к различным заболеваниям, таким как БВ, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз; является фактором риска воспалительных заболеваний органов малого таза и ИППП (трихомониаза, гонореи, хламидиоза); способствует персистенции различных вирусов, включая вирус папилломы человека, вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2) и ВИЧ [3, 12, 13].

2. Факторы риска вагинального дисбиоза

Снижение уровня лактобацилл в вагинальном сообществе приводит к вагинальному дисбиозу – дисбалансу микробиоты, характеризующемуся низкой распространенностью *Lactobacillus* spp. и увеличением количества анаэробных микроорганизмов. Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее частой формой вагинального дисбиоза. БВ – это клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях до 87% [3].

Бактериальный вагиноз характеризуется тремя основными изменениями: замена основного состава вагинальной микробиоты, представленной *Lactobacillus* spp., на факультативные анаэробы; продукция новой вагинальной микробиотой аминокислот; повышение рН до > 4,5. Это условия способствуют развитию условно-патогенных микроорганизмов, которые начинают вести себя как патогены, независимо от того, обнаруживаются ли они обычно во влагалище или появляются экзогенно [3, 14].

Факторы риска вагинального дисбиоза можно разделить на факторы, присущие состоянию человека (немодифицируемые факторы – возраст, раса), и факторы, связанные с социальным поведением или средой обитания, так называемые модифицируемые факторы (Рисунок 1). На рисунке 1 немодифицируемые факторы (возраст, раса) показаны в верхней части рисунка, а модифицируемые факторы – в нижней части. Левые верхний и нижний разделы (преобладание *Lactobacillus* spp.) указывают на факторы, положительно влияющие на вагинальный гомеостаз. В правом верхнем и нижнем разделах (преобладание факультативных анаэробов) указаны факторы, связанные с риском вагинального дисбиоза [2].



Рисунок 1 – Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, связанные с вагинальным гомеостазом и дисбиозом [2]

Возраст и гормональные изменения

У новорожденных девочек вульва и влагалище находятся под влиянием трансплacentарных эстрогенов, которые способствуют продукции гликогена, метаболизируемого эндогенными бактериями со снижением pH влагалища. По мере метаболизма эстрогенов происходит снижение содержания гликогена во влагалище, и pH становится нейтральным или щелочным. В детском возрасте pH влагалища остается нейтральным или щелочным, с преимущественной колонизацией дифтероидами (*Corynebacterium* spp.), *Staphylococcus epidermidis*, а также *Mycoplasma* spp. В период полового созревания активность надпочечников и гонад вызывает повышение уровня эстрогенов, на этом этапе преобладают *Lactobacillus* spp., *Atopobium* vaginae и *Streptococcus* spp. (рисунок 1) [2]. У женщин репродуктивного возраста секреторная фаза менструального цикла более стабильна с точки зрения состава микробиоты, что коррелирует с высокими уровнями стероидных половых гормонов, тогда как во вторую фазу цикла pH может приближаться к нейтральному, что затрудняет рост лактобацилл. В постменопаузе снижение уровня эстрогенов вызывает повышение pH, что способствует персистенции различных энтеробактерий (рисунок 2) [6].

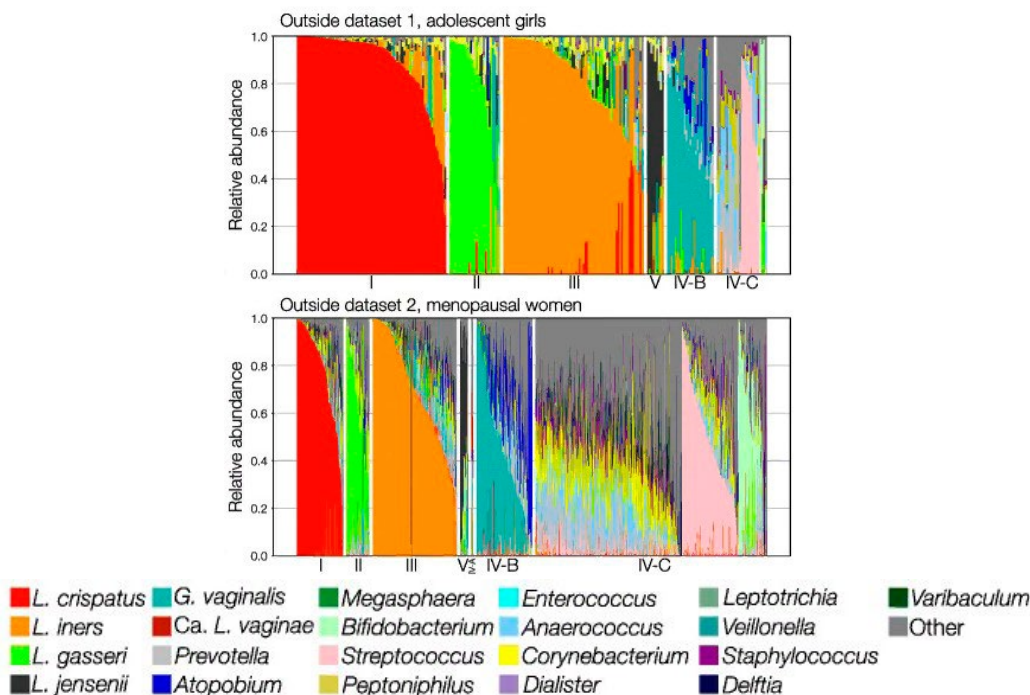


Рисунок 2 – Типы микробных сообществ (CST) у подростков (1) и женщин в постменопаузе (2) [6]

Этническая принадлежность

Распространенность БВ варьируется в зависимости от этнической группы (рисунок 3). Так, в американском исследовании сообщается о большем микробном разнообразии и низкой вероятности колонизации лактобациллами у афроамериканцев по сравнению с белыми женщинами [15]. Показано, что в микробных сообществах африканских женщин преобладали *L. iners* и различные комбинации факультативных анаэробов [16]. Аналогичным образом, в голландском исследовании состава вагинального микробиома отмечена его значительная связь с этническими группами: у женщин африканского происхождения чаще всего встречались кластеры, определяемые *Gardnerella vaginalis* и другими факультативными анаэробами, характерными для вагинального дисбиоза [17]. Таким образом, генетические вариации организма-хозяина, ассоциированные с расой или этническими группами, оказывают выраженное влияние на состав микробиома.

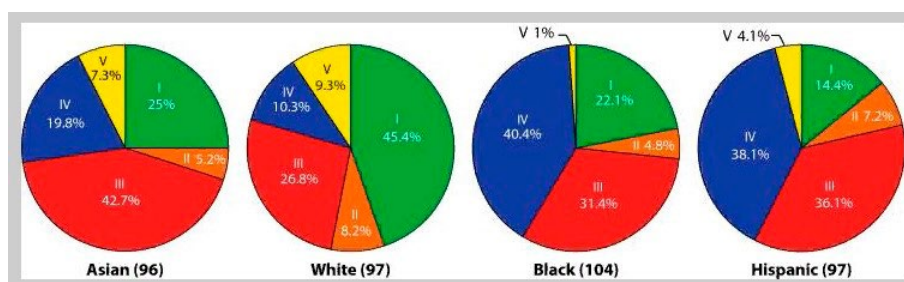


Рисунок 3 – Типы микробных сообществ в зависимости от этнической принадлежности (Asian – женщины монголоидной расы, White – женщины европейской расы, Black – женщины негроидной расы, Hispanic – латиноамериканки) [4]

Курение

Курение ассоциировано с увеличением распространенности БВ, что связано с низким содержанием *Lactobacillus* в вагинальной микробиоте курящих женщин. В недавнем исследовании 2018 года проведено сравнение вагинального микробиома курящих и некурящих женщин по типам микробных сообществ, при этом среди женщин, отнесенных к сообществу CST-IV, уровень биогенных аминов был выше у курильщиц; аминокислоты могут влиять на вирулентность вагинальных инфекционных патогенов и способствовать возникновению неприятного запаха [18].

Стресс

Важным фактором, способствующим развитию вагинального дисбиоза, является стресс. Постоянное воздействие психосоциального стресса сопровождается стимуляцией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что приводит к индуцированному кортизолом ингибированию отложения гликогена во влагалище и нарушению созревания эпителия влагалища с последующим нарушением вагинального гомеостаза [19]. Подобные изменения наблюдаются и во время беременности, когда в децидуальной оболочке, плодных оболочках и плаценте происходит местная продукция высоких уровней кортикотропин-рилизинг-гормона [19].

Сексуальная активность

Показано, что высокая частота вагинальных коитусов ассоциирована с высоким риском БВ; фактором риска является также наличие новых или многочисленных партнеров-мужчин. Незащищенный секс ассоциирован с более чем двойным риском БВ, что отрицательно коррелирует с выявлением здоровых видов *Lactobacillus* [20]. Исследователи показали, что женщины, состоящие в гомосексуальных отношениях, подвергаются большему риску возникновения БВ по сравнению с женщинами, практикующими гетеросексуальные контакты [21].

Гигиенические факторы

Некоторые гигиенические факторы влияют на уровень кислотности влагалища, что может предрасполагать к росту условно-патогенных микроорганизмов. К ним можно отнести использование средств женской гигиены, в том числе тампонов; также показана ассоциация спринцеваний с БВ [22]. Сдвиг pH во время менструации или при воздействии спермы временно нейтрализует pH влагалища и может повлиять на вагинальную микробиоту [23]. Неправильное или длительное использование антибактериальных препаратов также может вызывать изменения в вагинальной экосистеме.

Обсуждение: Проведенные масштабные молекулярно-генетические исследования и развитие компьютерных технологий способствуют расширению наших знаний о вагинальном микробиоме, в частности, о типах микробных сообществ, о взаимодействии между микроорганизмами и организмом-хозяином, а также о стратегиях, направленных на поддержание или восстановление здоровой вагинальной микробиоты.

Микробиом, контролируемый видами *Lactobacillus*, отличными от *L. iners*, является оптимальным для вагинального гомеостаза, а наиболее сбалансированными типами микробных сообществ как у небеременных,

так и у беременных являются CST I (*L. crispatus*) и CST II (*L. gasseri*). Несмотря на высокую частоту выявления микробных сообществ CST IV (A, B, C), достигающую 10-40% в различных популяциях, этот тип микробных сообществ нестабилен и часто переходит к другим состояниям. Тип микробных сообществ CST IV ассоциирован с БВ, аэробным вагинитом, высоким риском ИППП, бесплодия, невынашивания беременности и других акушерских осложнений [4-6, 10].

Самым частым вариантом нарушения вагинальной микробиоты является бактериальный вагиноз - полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены *Lactobacillus spp.* на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях - до 87% [3].

Доказанными факторами риска дисбиотических изменений являются этническая принадлежность [15-17], возраст и гормональные изменения [2, 6], курение [18], стресс [19], гигиенические привычки [22, 23], сексуальная активность [20, 21]. В проведенных исследованиях показано, что у женщин африканского происхождения чаще всего встречались кластеры, определяемые *Gardnerella vaginalis* и другими факультативными анаэробами, характерными для вагинального дисбиоза [15-17]. У женщин репродуктивного возраста состав вагинальной микробиоты более стабилен в секреторную фазу менструального цикла, что коррелирует с высоким уровнем половых гормонов, тогда как во вторую фазу цикла повышение pH может негативно влиять на рост лактобацилл. В постменопаузе снижение уровня эстрогенов вызывает повышение pH, что способствует персистенции различных энтеробактерий [2, 6]. Высокая сексуальная активность, наличие новых или нескольких партнеров-мужчин, гомосексуальные отношения с женщинами увеличивают частоту БВ; незащищенный секс ассоциирован с более чем двойным риском БВ [20, 21].

Во второй части обзора будут рассмотрены заболевания, ассоциированные с БВ, а также влияние на состав вагинальной микробиоты диеты, пробиотиков, менопаузальной гормональной терапии и контрацептивов.

Заключение: В настоящее время мы наблюдаем значительный прогресс в характеристике типов вагинальных микробных сообществ, что открывает новые перспективы в стандартизации научных и клинических исследований. Однако многие вопросы остаются неясными, в частности, вопросы функционирования микробиома, изучения транскрипции белков микроорганизмов и организма-хозяина, определения метаболического взаимодействия представителей микробиоты как между собой, так и с хозяином, выявления факторов, приводящих к неблагоприятным клиническим последствиям, а также оценки вмешательств, направленных на поддержание или восстановление здорового микробиома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marchesi J.R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome*. 2015;3:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.
2. Barrientos-Durán A., Fuentes-López A., de Salazar A., Plaza-Díaz J., García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. <https://doi.org/10.3390/nu12020419>.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ, 2019 // [www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf](http://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf) (30.01.2022).
4. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(Suppl. 1):4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
5. Ravel et al; Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R., Cone R.A., Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol.* 2015;6:164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.
6. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, Waetjen LE, Brotman RM, Ravel J. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020 Nov 23;8(1):166. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>.
7. Holm JB, France MT, Ma B, McComb E, Robinson CK, Mehta A, Tallon LJ, Brotman RM, Ravel J. Comparative Metagenome-Assembled Genome Analysis of «Candidatus Lachnocurva vaginae», Formerly Known as Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 31;10:117. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00117>.
8. France M. Vaginal Community State Type Nearest Centroid Classifier // github.com/ravel-lab/VALENCIA (03.02.2022).
9. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol.* 2017;595:451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
10. Bradshaw C.S., Brotman R.M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis—Striving for long-term cure. *BMC Infect. Dis.* 2015;15:292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>.
11. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Bieda J., Chaemsaitong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome*. – 2014. – Vol. 2. – P. 18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
12. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol.* 2021;12:643422. Published 2021 Jun 18. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>.
13. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021 Jul 23;70(4):1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
14. Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. Lactobacilli dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? *Front. Microbiol.* 2016;7:1936. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>.
15. Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U., Girerd P.H., Edwards D.J., Strauss J.F., the Vaginal Microbiome C., Jefferson K.K., Buck G.A. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014;160:2272–2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>.
16. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R., Verstraelen H., Delany-Moretlwe S., Mwaura M., Ndayisaba G.F., Mandaliya K., Menten J., et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. 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. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0825-z>.
17. Borgdorff H., van der Veer C., van Houdt R., Alberts C.J., de Vries H.J., Bruisten S.M., Snijder M.B., Prins M., Geerlings S.E., Schim van der Loeff M.F., et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS ONE*. 2017;12:e0181135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181135>.
18. Nelson T.M., Borgogna J.C., Michalek R.D., Roberts D.W., Rath J.M., Glover E.D., Ravel J., Shardell M.D., Yeoman C.J., Brotman R.M. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci. Rep.* 2018;8:852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>.
19. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health. *Front. Endocrinol.* 2018;9:568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>.
20. Jaspers V., Crucitti T., Menten J., Verhelst R., Mwaura M., Mandaliya K., Ndayisaba G.F., Delany-Moretlwe S., Verstraelen H., Hardy L., et al. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-Saharan Africa: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014;9:e109670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109670>.
21. Forcey D.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Fairley C.K., Law M., McNair R.P., Bradshaw C.S. Factors associated with bacterial vaginosis among women who have sex with women: A systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:e0141905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141905>.
22. Fashemi B., Delaney M.L., Onderdonk A.B., Fichorova R.N. Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2013;24. <https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.19703>.
23. Hickey R.J., Abdo Z., Zhou X., Nemeth K., Hansmann M., Osborn T.W., III, Wang F., Forney L.J. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2013;120:695–704. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12151>.

ҚЫНАПТЫҚ МИКРОБИОТАНЫҢ ӘЙЕЛ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫН САҚТАУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (1-БӨЛІМ)

И.В. Бахарева¹

¹Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық зерттеу медицина университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қынаптық микробиота ие ағзаны түрлі инфекциялық және инфекциялық емес гинекологиялық аурулардан қорғауда маңызды рөл атқарады. Жаңа молекулалық-генетикалық диагностика әдістерінің пайда болуы және компьютерлік технологиялардың дамуы қынаптық микробиом туралы түсінігімізді айтарлықтай кеңейтеді, ал микробтық қауымдастықтар түрлерінің өзекті жіктелімі әйелдердің жыныстық аясы ауруларын диагностикалау мен емдеуде жаңа перспективаларды ашады.

Зерттеу мақсаты – қынаптық микробиотаның күйі, микробтық қауымдастықтардың түрлері және олардың әйел репродуктивті денсаулығына тигізетін әсері туралы заманауи деректерді талдау.

Әдістер: Шолу үшін (1 және 2-бөлімдер) келесі түйінді сөздер бойынша PubMed дерекқорында соңғы 10 жыл ішіндегі ғылыми әдебиет іздестірілді: «қынаптық микробиом», «қынаптық микробиота», «қынаптық дисбиоз», «бактериялық вагиноз», «бактериялық вагиноз бен жас шамасы», «бактериялық вагиноз бен этникалық тиістілік», «бактериялық вагиноз бен күйзеліс», «бактериялық вагиноз бен кіші жамбаз мүшелерінің қабынба аурулары», «бактериялық вагиноз, жүктілік, мерзімінен бұрын босану», «пробиотиктер мен қынаптық микробиота», «менопаузальдық гормондық терапия мен қынаптық микробиота». Мақалаға PubMed дерекқорында индекстелген, рецензияланған басылымдардан алынған, көбінесе ағылшын тіліндегі түпнұсқа мақалалар мен шолулар енгізілген.

Нәтижелер: Шолудың бірінші бөлімі қынаптық микробиотаның микробтық қауымдастықтары түрлерінің және қынаптық дисбиоздың тәуекел факторларының сипаттамасына арналған.

Қынаптық микрофлора шектеулі қауымдастықтар санына топтасады, алайда қауымдастық құрылымы үнемі өзгеріп тұрады. Микробтық қауымдастықтардың белгілі бір түрлері (community state type, CST) репродуктивті сәтсіздіктермен және жыныстық жолмен берілетін инфекциялармен (ЖЖБИ) байланыстырылған, ал *Lactobacillus* түрлері басым болатын үйлестірілген CST, әсіресе *Lactobacillus crispatus*, денсаулық үшін оңтайлы болып табылады. Мақалада жас шамасын, сексуалдық мінез-құлықты, этникалық тиістілікті, гигиенаны қамтитын түрленетін және түрленбейтін тәуекел факторларының қалыпты қынаптық микробиота гомеостазына тигізетін әсері қарастырылған.

Қорытынды: Қынаптық микробтық қауымдастықтары түрлерінің сипаттамасында елеулі алға басу байқалғанына қарамастан, көптеген мәселелер әлі де түсініксіз: микробиомның қызмет етуі, микроағзалардың ақуыздарын транскрипциялау, микробиота мүшелерінің бір-бірімен, сондай-ақ ие ағзамен метаболизмдік өзара әрекеттесуі, сондай-ақ сау микробиомды сақтауға немесе қалпына келтіруге бағытталған әрекеттерді оңтайландыру жөніндегі мәселелер.

Түйінді сөздер: микробиом, қынаптық микробиота, микробтық қауымдастықтардың түрлері (CST), қынаптық дисбиоз, бактериялық вагиноз (БВ), сарпай-қынап кандидозы, пробиотиктер

THE ROLE OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH: A LITERATURE REVIEW (PART 1)

I.V. Bakhareva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance: The vaginal microbiota plays an important role in protecting the host from various gynecological infectious and noninfectious diseases. The emergence of new molecular genetic testing methods and the development of computer technology significantly expand our understanding of the vaginal microbiome. The recent classification of community state types (CST) opens up new perspectives in diagnosing and treating female genital tract diseases.

Purpose of the study – analysis of current data on the state of vaginal microbiota, the community state types, and their impact on female reproductive health.

Methods: For the review (parts 1 and 2), the scientific literature of the past decade was searched on PubMed for the following keywords: “vaginal microbiome,” “vaginal microbiota,” “vaginal dysbiosis,” “bacterial vaginosis,” “bacterial vaginosis and age,” “bacterial vaginosis and ethnicity,” “bacterial vaginosis and stress,” “bacterial vaginosis and pelvic inflammatory disease,” “bacterial vaginosis, pregnancy, premature delivery,” “probiotics and vaginal microbiota,” “menopausal hormone therapy and vaginal microbiota.” The article includes original articles and reviews mainly in English from peer-reviewed publications indexed in PubMed.

Results: Part One of this review describes the vaginal microbiota CST and risk factors for vaginal dysbiosis.

The vaginal microflora is grouped into a limited number of communities, but the community structure is constantly changing. Certain CST are associated with reproductive failures and sexually transmitted infections (STIs), while balanced CST, dominated by *Lactobacillus* species, especially *Lactobacillus crispatus*, are optimal for health. This article examines the effects on normal vaginal microbiota homeostasis of modifiable and unmodifiable risk factors, including age, sexual behavior, ethnicity, and hygiene.

Conclusion: Despite considerable progress in characterizing the vaginal CST, many questions remain unclear: the functioning of the microbiome, the transcription of microbial proteins, the metabolic interaction of microbiota members both among themselves and with the host organism, and the optimization of interventions aimed at maintaining or restoring a healthy microbiome.

Keywords: *microbiome, vaginal microbiota, community state type (CST), vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, probiotics*

Данные авторов

Бахарева И.В. (автор для корреспонденции) – профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-3078-0744, email: iribakhareva@yandex.ru, тел. +7 916 1136773

Адрес для корреспонденции: И.В. Бахарева, РНИ МУ им. Пирогова, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Бахарева И.В.**

научный дизайн – **Бахарева И.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

создание научной статьи – **Бахарева И.В.**

Финансирование: отсутствует.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.