

© ЕНЬКОВА Е. В., КИСЕЛЁВА Е. В., ЕНЬКОВА В. В., ОБЕРНИХИН К. И., МАРКИН Д. А., СТРЕЛЬЦОВА В. В., СЕНЦОВА Е. Я.

УДК 618.15

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-15-22

## Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы)

Е. В. Енькова, Е. В. Киселёва, В. В. Енькова, К. И. Обернихин, Д. А. Маркин, В. В. Стрельцова, Е. Я. Сенцова  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

**Резюме.** В структуре гинекологической патологии на долю дисбиотических расстройств отводится порядка 35 %. Цель: анализ литературных источников о роли влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь. Материалы и методы: анализ литературных данных, содержащих информацию о роли микробиома влагалища в снижении репродуктивных потерь (PubMed, E-library, Scopus). Результаты: был установлен нарастающий тренд частоты случаев дисбиотических расстройств влагалища во всем мире. Новые методы диагностики позволяют получать достоверные сведения о состоянии микробиома. Заключение: повышенный интерес со стороны мирового профессионального сообщества к проблеме демонстрирует и подчёркивает высокую значимость влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, микробиом влагалища, репродуктивные потери, трансплантация микробиоты, микрофлора влагалища, дисбиотические расстройства, гинекология.

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

**Для цитирования:** Енькова ЕВ, Киселёва ЕВ, Енькова ВВ, Обернихин КИ, Маркин ДА, Стрельцова ВВ, Сенцова ЕЯ. Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-15-22

## Vaginal microbiome on the guard of women's health (a review)

E. V. Enkova, E. V. Kiseleva, V. V. Enkova, K. I. Obernikhin, D. A. Markin, V. V. Streltsova, E. Ya. Sentsova  
Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh 394036, Russian Federation

**Abstract.** Dysbiotic disorders account for approximately 35 % in the structure of gynaecological pathology. The aim of the research: to analyse literature on the role of vaginal microbiome in preventing reproductive losses. Materials and methods: analysis of literature data containing information on the role of vaginal microbiome in reduction of reproductive losses (PubMed, E-library, Scopus). Results: a worldwide trend toward the increase in vaginal dysbiotic disorders incidence has been established. New diagnostic methods allow us to obtain reliable information about the state of the microbiome. Conclusion: the increased interest to the problem from the global professional community demonstrates and emphasises the high importance of vaginal microbiome in preventing reproductive losses.

**Key words:** bacterial vaginosis, vaginal microbiome, reproductive losses, microbiota transplantation, vaginal microflora, dysbiotic disorders, gynaecology.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Enkova EV, Kiseleva EV, Enkova VV, Obernikhin KI, Markin DA, Streltsova VV, Sentsova EYa. Vaginal microbiome on the guard of women's health (a review). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-15-22

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – распространенный, перспективный и быстроразвивающийся вариант лечения бесплодия. Успех от использования ВРТ определяется качеством биологического материала: яйцеклетки и сперматозоидов, а также состоянием материнской среды, обеспечивающей поддержание процессов имплантации и развития эмбриона. Таким образом, в ВРТ задействованы три уникальных среды: 2 материнских (яйцеклетка и состояние репродуктивной системы) и 1 отцовская (качество спермы). Решающим фактором, обеспечивающим имплантацию и нормальное развитие эмбриона, является состояние ткани эндометрия как в микробиотическом, так и в иммунологическом аспекте [1].

Миллиарды микроорганизмов (бактерии, археи, грибы, фаги, вирусы) обитают в человеческом организме, и по мере изучения их свойств было установлено, что микробиом, как совокупность микробных ассоциаций, определяет физиологическую функцию

практически каждого органа, колонизированного бактериями [2]. Первые исследования, проведенные в отношении непатогенных бактерий, колонизирующих организм человека, были проведены в отношении кишечной палочки кишечника здоровых детей [3]. В последующем, на протяжении 20 века были открыты комменсальные бактериальные ассоциации, населяющие различные части человеческого тела: носовая и ротовая полость, кожа, уrogenитальный тракт [3]. В 1988 году Whipps et al. впервые ввели понятие «микробиом», под которым понимали: микробное сообщество, занимающее четко определенную среду обитания в человеческом организме, обладающее различными физико-химическими свойствами. Важным моментом является различие понятий «микробиом» и «микробиота». Термин «микробиота» применителен к микробному сообществу в определенной среде организма, в то время как под «микробиомом» понимают качественные и количественные характеристики микроорганизмов в конкретной среде, с поправкой

на условия окружающей среды и взаимного взаимодействия [4].

В то время как 80 % микробных ассоциаций сосредоточено преимущественно в желудочно-кишечном тракте, 9 % микробиоты колонизирует урогенитальный тракт [5, 6]. Ранее считалось, что мочевыводящие пути являются стерильной нишей тела, но с совершенствованием методов лабораторной и инструментальной диагностики было установлено, что определенные бактериальные сообщества отвечают за поддержание состояния мочевого выделительной системы: изменения в этом микробиоме связаны с урологическими расстройствами (недержание мочи, урологический рак, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря) [7]. Со здоровым мочеполовым статусом ассоциировано доминирование лактобацилл во влагалищном микробиоме. Лактобациллы продуцируют молочную кислоту и обеспечивают антимицробную защиту влагалища посредством поддержания низкого уровня рН, ингибирующего рост большинства бактерий. Также, ранее считалось, что полость матки является стерильным органом, но тем не менее и в ней была выделена органоспецифическая микробная ассоциация с преобладанием различных штаммов *Lactobacillus*, участвующих в реализации процессов имплантации и нормального развития эмбриона, а также в пролонгации беременности и предупреждении преждевременных родов [10,11].

Данные о качественной характеристике микробиома могут быть получены с помощью лабораторных методик, основанных на культивировании микробных ассоциаций или секвенировании генома. Большинство ранее проведенных исследований в отношении микробиома были проведены с использованием культуральных методик с окрашиванием клеток, оценкой морфологических свойств и биохимической активности [12]. Культуральный метод имеет ряд недостатков: отнимает много времени на выделение культуры и малоинформативен, поскольку даёт информацию только о тех бактериях, метаболические субстраты которых обеспечиваются микробным ландшафтом культуры [13]. Таким образом, многие микроорганизмы не могут быть должным образом идентифицированы культуральными методами, что, в конечном счёте, приводит к недооценке разнообразия микробиома влагалища. Наравне с недостатками, культуральный метод имеет и ряд преимуществ: доступность, решающее значение в оценке фенотипических признаков и идентификации микробных тел с последующей клинической интерпретацией [14].

С целью выделения некультивируемых бактерий во влагалищном микробиоме применяются молекулярные методы диагностики [15, 16]. Секвенирование генов, связанных с рибосомальной РНК (рРНК) 16s,

изменило подход к изучению микробиома [17]. рРНК 16s является компонентом малой субъединицы 30s прокариотической рибосомы, в связи с чем гены, кодирующие этот компонент, используются для реконструкции филогений из-за медленной скорости геномной эволюции [17]. В частности, высоко вариабельные области внутри гена, служащими молекулярными маркерами, могут быть использованы с целью идентификации рода и вида микроорганизма [18, 19]. Данная технология, основанная на секвенировании генома, позволяет обнаруживать микроорганизмы путём прямого выделения и клонирования ДНК из группы микроорганизмов с целью получения дополнительной информации о физиологии и экологии микробиома [1].

Метагеномика представляет собой весь геном всех микробов в определенной среде, в то время как одно-клеточная геномика относится к геномам отдельных клеток, содержащих или не содержащих полный генетический спектр в микробиоте. Высокая вероятность качественного выделения микроорганизмов в условиях культурно-независимых исследований определяется качеством и количеством метагеномной ДНК, выделенной из представленных образцов биоматериала. Многие годы выделение метагеномной ДНК высокого качества из гетерогенного источника (фекалии, микробиом влагалища) было сложной задачей, и на сегодняшний день исследования в данном направлении проводятся многими исследовательскими центрами и научно-исследовательскими институтами [20].

Для детального анализа микробиома влагалища и его влияния на репродуктивные исходы в случаях применения ВРТ необходимо иметь представление о его нормальном физиологическом состоянии. Микробиом влагалища играет немаловажную роль в защите тканей и организма хозяина от грибковых, бактериальных и вирусных патогенов, формируя барьер первой линии внешней защиты нижних половых путей. В случаях ведения родов через естественные пути микробиом влагалища колонизирует новорожденного, тем самым обеспечивается начальное формирование иммунной системы ребенка [21]. Микробиота может ингибировать гистоновые деацетилазы (HDAC), оказывая влияние на микроглию, продукцию нейротрансмиттеров, проникая через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуя с короткоцепочными жирными кислотами и рецепторами свободных жирных кислот в головном мозге [22, 23].

Вид *Lactobacillus* превалирует в микробиоме нижних половых путей в концентрации  $10^7$ - $10^8$  КОЕ на 1 грамм влагалищной жидкости. Отдельные виды присутствуют во влагалище в небольшом количестве на протяжении всей жизни женщины. Ведущая роль в поддержании данного вида в микробиоме отводится

эстрогенам. Под влиянием эстрогена клетки влагалища существенно пролиферируют и удерживают гликоген, тогда как прогестерон способствует цитолизу и разрушению этих клеток. Гликоген высвобождается из клеток и посредством *Lactobacillus* расщепляются на глюкозу, мальтозу и побочные продукты метаболизма, среди которых лактат, создающий физиологический уровень pH [24]. Продукция молочной кислоты является отличительной чертой нормального вагинального микробиома, обеспечивающего поддержание уровня pH, поскольку снижение уровня pH ниже 4,0 создает условия для формирования неблагоприятной среды для роста патогенных бактерий [25]. Средняя концентрация лактата во влагалище *in vivo* составляет  $0,79 \pm 0,22$  %, обеспечивая поддержание физиологического pH =  $3,8 \pm 0,2$  [26]. Молочная кислота блокирует гистоновые деацетилазы, тем самым улучшая транскрипцию генов и репарацию ДНК, индуцируя аутофагию в эпителиальных клетках и способствуя поддержанию тканевого гомеостаза [27]. Бактерии, участвующие в бактериальном вагинозе, могут быть ингибированы молочной кислотой, но не пероксидом водорода [28].

Лактобациллы могут быть длинными или короткими грамположительными палочками, но также могут быть сферическими (коккоидными) или булавовидными. Они индуцируют цитокины и перекрестные реакции с иммунными клетками эпителия влагалища (такими как клетки Лангерганса или дендритными клетками), продуцируя лактат,  $H_2O_2$ , биоповерхностные вещества и молекулы коагрегации, препятствующих адгезии факультативных патогенных бактерий [27].

В ряде исследований был проведен анализ микробиома влагалища в различных этнических группах с оценкой состава микробиоты, что подчеркивает клиническую значимость в оценке качества реакции вагинальной среды на инфекцию [29, 30]. Помимо этнической принадлежности на свойства микробиома влагалища оказывают влияние как физиологические события в жизни женщины: менструальный цикл, беременность, так и сексуальная активность, приверженность к гигиене и лечению [31].

Verhelst et al. в ряде исследований использовали комбинацию окрашивания по Граму и секвенирования 16S рРНК с целью анализа микробиома влагалища 197 беременных женщин. Были установлены статистически достоверные различия в соответствующих доминирующих видах *Lactobacillus* [32]. Были идентифицированы четыре основных вида лактобактерий: *Lactobacillus crispatus* (*L. crispatus*), *Lactobacillus iners* (*L. iners*), *Lactobacillus jensenii* (*L. jensenii*) и *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*) [16]. В настоящее время нам известно о 261 виде *Lactobacillus*, некоторые из которых получили новые названия в 2020 году [33].

Микробиом влагалища может быть классифицирован на группы в зависимости от состава и доминирующего вида *Lactobacillus*. Ravel et al. в своих работах создали пять групп – типы состояния сообщества (CST), обозначенный как I, II, III, IV и V, содержащий 105, 25, 135, 108 и 21 микробный таксон соответственно [29]. Степень I характеризовалась доминированием *Lactobacillus crispatus* и была обнаружена у 26,2 % анализируемой популяции, тогда как степени II (6,3 %), III (34,1 %) и V (5,3 %) *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus jensenii* соответственно [29]. Эти четыре основные группы были отмечены у белых и азиатских женщин. Степень IV, обнаруженная в основном у чернокожих и испаноязычных женщин, включала первичные анаэробные бактерии рода *Gardnerella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Megasphaera* и *Sneathia* [25, 29]. Была отмечена также корреляция между CST IV и преждевременными родами у кавказских и африканских женщин.

Состав микробиома влагалища определяется такими факторами как: возраст, акушерский анамнез, сексуальная активность, курение, лекарственная терапия гормональными препаратами [25]. Так, состав микробиома влагалища претерпевает ряд изменений на протяжении всей жизни женщины: от менархе до менопаузы [36]. Как было отмечено выше первичная колонизация в момент родов ассоциируется с долгосрочными последствиями как для общесоматического здоровья, так и для состояния репродуктивной системы, в частности. Так, в ряде исследований было доказано, что женщины, рожденные путем кесарева сечения, имели более высокий риск развития бактериального вагиноза по сравнению с женщинами, рожденных естественным путём [37, 38, 39]. Из-за влияния плацентарных гормонов в течение короткого промежутка времени микробиом новорожденной девочки имеет микробиом влагалища с преобладанием *Lactobacillus* (виды *Lactobacillus*, *Prevotella*), похожий на микробиом матери [40]. До периода полового созревания, когда в организме повышается продукция эстрогенов, влагалищный микробиом девочки имеет сходство с бактериальным вагинозом (преобладание грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий, а также грамотрицательных аэробных бактерий), с высоким pH и большей восприимчивостью к вагинальной инфекции [36]. В репродуктивном возрасте уровень эстрогенов колеблется во время менструального цикла: эстроген повышается во время фолликулярной фазы, достигает своего пика при овуляции, а затем снижается в лютеиновой фазе. Эти колебания вызывают изменения в микробиоме влагалища, что объясняет снижение числа микробных тел вида *Lactobacillus* в половых путях женщин в постменопаузе из-за низкого уровня эстрогенов

[41]. Высокий уровень циркулирующих эстрогенов у женщин репродуктивного возраста вызывает отложения гликогена во влагалищном эпителии, которые способствуют росту глюкозо-ферментирующих видов *Lactobacillus* [25]. В ряде исследований, сообщалось об индивидуальных различиях в составе микробиома влагалища, а также об изменениях в течение репродуктивной жизни женщины [29]. Во время перименопаузы микробиом влагалища имеет сходство по составу с микробиомом женщин в период пременопаузы, но с поправкой на концентрацию *Lactobacillus*, что приводит к сдвигу от кислого к более нейтральному значению pH. Во время постменопаузы во влагалищном микробиоме отмечается преобладание *Gardnerella*, *Prevotella* и *Atopobium* над числом лактобацилл, что приводит к нейтральному значению pH [36].

Незащищенный половой акт является одним из факторов, оказывающих влияние на влагалищный микробиом. Сперма является щелочным веществом, которое временно повышает pH влагалища и может принести новые микробные виды и штаммы во влагалищный микробиом из микробиоты полового члена. Микробиотическая система ежедневно подвергается индивидуальным сдвигам. Динамические краткосрочные изменения происходят в микробиоте во время менструального цикла и через сексуальное поведение могут оставаться в относительно стабильном балансе даже при частой и разнообразной сексуальной активности (например, анальном половом акте) [31].

Снижение числа вагинальных лактобацилл, повышение pH влагалища и сдвиг в популяции в пользу меньших  $H_2O_2$ -продуцирующих или менее адгезивных видов *Lactobacillus* приводит к нарушению баланса влагалищной флоры и, в конечном счёте, к дисбактериозу. Изначально, это не является симптомом бактериального вагиноза, как сформировавшегося патологического процесса, а лишь отражает потенциальный риск в отношении вагинального инфицирования. Дисбактериоз часто рассматривается как предварительная стадия бактериального вагиноза. В патогенезе вульвовагинального кандидоза нарушенная флора влагалища, по-видимому, благоприятствует разрастанию *Candida*, хотя известно, что вагинальные микозы являются нормальным явлением во флоре лактобацилл. Распространенность дисбактериоза в популяции на сегодняшний день остаётся не изученной, поскольку зачастую течение заболевания бывает бессимптомным. Даже бактериальный вагиноз, наиболее распространенное микробиологическое расстройство влагалищной среды у взрослых женщин, вызывает характерные симптомы только в половине случаев [42].

Гарднер и Дьюкс наблюдали относительный дефицит лактобактерий и чрезмерный рост анаэробных

бактерий в случаях бактериального вагиноза и назвали это вагинальное расстройство *Haemophilus vaginalis vaginitis*. Авторы впервые описали «клетки-подсказки» в 1955 году [43], тогда как Amsel et al. предложили первые диагностические критерии в 1983 году [44]. Отсутствие  $H_2O_2$ -продуцирующих лактобактерий, а также чрезмерный рост *Gardnerella vaginalis* и других анаэробных грамотрицательных стержней и грамположительных кокков, по-видимому, является наиболее важным фактором, участвующим в реализации клинической картины бактериального вагиноза [45]. Кроме того, секвенирование изолятов 16S рРНК Illumina от 14 пациентов с бактериальным вагинозом показало огромную неоднородность видов между пациентами. Таким образом, ни один патоген не несет ответственности за возникновение вагиноза [46].

Критерии Амселя используются для установления диагноза вагиноза в клинической практике. Должны присутствовать три из четырех критериев: а) не менее 20 % ключевых клеток при микроскопии влажных микропрепаратов; б) «рыбный» запах после добавления 10 % гидроксида калия во влагалищные выделения; в) pH влагалища более 4,5; г) тонкие, однородные или молочные выделения из влагалища [25, 44].

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза является распространенным явлением в клинической практике. Первичное лечение изначально успешно в 80–90 % случаев, но рецидивы возникают более чем у 30 % женщин в течение первых трех месяцев. В течение шести лет рецидивы происходят более чем у 50 % женщин. Бактериальная биопленка, прилипшая к эпителию при хроническом рецидивирующем бактериальном вагинозе не может быть удалена посредством антибиотикотерапии и, вероятно, является причиной высокой частоты возникновения рецидивов [28].

В ряде эпидемиологических исследований была установлена связь между составом микробиома влагалища и неблагоприятными последствиями для здоровья. Более низкая доля или обилие *Lactobacillus* и более высокая доля факультативных и облигатных анаэробов, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* или *Sneathia* коррелируют с высоким риском приобретения инфекций передаваемых половым путем (ИППП), в частности: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гонорея, хламидиоз, трихомонада, вирус простого герпеса (ВПГ), а также заболевания, не передающиеся половым путем, такие как кандидоз и инфекции мочевыводящих путей [48, 49, 50, 51]. Кроме того, бактериальный вагиноз связан с заболеваемостью и распространенностью вируса папилломы человека (ВПЧ), наряду с сопутствующим развитием интраэпителиальной неоплазии шейки матки и высоким риском развития рака шейки матки [52, 53].

Бактериальным вагинозом страдают 20–50 % женщин репродуктивного возраста. Из-за вышеупомянутого более высокого риска заболеваний, передающихся половым путем, бактериальный вагиноз представляет собой фактор риска субфертильности и бесплодия, включая трубное бесплодие после хламидиоза или воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Однако бактериальный вагиноз без ИППП встречается примерно у 19 % бесплодной популяции. Он остается субклиническим довольно часто и изменяет микробиом влагалища, поскольку он переходит из среды, в которой доминируют виды *Lactobacillus*, в среду, в которой доминируют гетерогенные анаэробные бактерии, такие как *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae*. Кроме того, сообщалось о более высоком риске преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек [3, 54, 55, 56, 57].

Микробиом влагалища является важным фактором при использовании ВРТ в клинической практике, поскольку рецидивирующие неудачи имплантации и/или привычное невынашивание могут быть признаком дисбактериоза вагинального микробиома и рассматриваться как отправная точка для диагностических исследований и терапии. Babu et al. провели когортное исследование в Индии и проанализировали 200 вагинальных мазков 84 здоровых женщин (группа 1) без гинекологических расстройств и 116 вагинальных мазков женщин с проблемами фертильности (группа 2), посещающих клиники репродукции [58]. Во влагалищной флоре группы 1 преобладали виды *Lactobacillus* (40; 27,8 %), за которыми следовали *Micrococcus* (22; 15,3 %), *Enterococcus* (16; 11,1 %) и coagulase-отрицательный *Staphylococcus spp.* (12; 8,3 %). В группе 2, с другой стороны, наиболее доминирующей флорой были *Candida spp.* (30; 26,5 %) и *Enterococcus* (26; 23 %), за которыми следовали грамотрицательные бациллы, такие как *E. coli* (16; 14,1 %). Процент видов *Lactobacillus* был относительно низким (4; 3,5 %) у женщин с проблемами фертильности. Бессимптомный вагиноз присутствовал у 32 женщин (27,6 %) из группы 2 и шести женщин (7,1 %) из группы 1 [58]. Так, Babu et al. рекомендуют прохождения скрининга оценки флоры влагалища, особенно у женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия [58].

Существующие на сегодняшний момент подходы к лечению бактериального вагиноза подразумевают применение антибиотиков (метронидазол), препаратов эстрогена, молочной и борной кислоты, вагинальные пробиотики лактобацилл. Тем не менее, эти вмешательства различаются по своей эффективности и полностью не снижают риски возникновения рецидива бактериального вагиноза. В этом отношении, трансплантация вагинальной микробиоты является перспективным вмешательством лечения

данной нозологии. Материал (вагинальные выделения) забирается у донора, проходит проверку на ИППП и в дальнейшем обрабатывается при участии антибиотиков, гормональных препаратов, пробиотиков и кислотно-щелочных буферов. Подвергшийся обработке донорский материал вводится во влагалище пациентки с бактериальным вагинозом. В дальнейшем, производится контроль состава влагалищной микрофлоры: оценка степени смещения влагалищной микробиоты в доминантную конфигурацию *Lactobacillus*.

Результаты применения трансплантации влагалищной микробиоты в терапии рецидивирующего бактериального вагиноза демонстрирует потенциальную эффективность данного подхода: долгосрочная ремиссия была достигнута для четырех из пяти реципиентов. Малоизученным остается вопрос применения данной методики в более крупных масштабах, поскольку каждая процедура забора донорского материала требует детального тестирования на носительство вагинальных патогенных микроорганизмов и вирусы (например, ВПГ или ВПЧ). Тем не менее, исследования трансплантации донорской влагалищной микробиоты, вероятно, дадут новое понимание факторов, обеспечивающих успешную модуляцию микробиоты влагалища реципиента. В последующем, данные наработки могут быть задействованы при производстве пробиотических препаратов *Lactobacillus* в производственных масштабах [59].

Таким образом, вышеуказанные сведения демонстрируют высокую значимость состояния влагалищного микробиома в предупреждении репродуктивных потерь. Так, дисбиотические расстройства влагалища, бактериальный вагиноз, отсутствие отдельных видов лактобактерий может привести к неудаче имплантации. Сложное межвидовое взаимодействие штаммов *Lactobacillus* обеспечивает поддержание равновесного состояния здоровой влагалищной флоры, так, *Lactobacillus crispatus*, защищает женский организм от бактериального вагиноза и оказывает положительное влияние на сохранение фертильности. Введение в диагностическую программу скрининга женского населения оценку состояния влагалищного микробиома позволит обеспечить раннюю диагностику и своевременное лечение дисбиотических состояний влагалища.

### Литература / References

1. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertility Sterility*. 2015; (104):1364–1371. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012
2. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research*. 2018;(15):1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679

3. Garcia-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, Schuppe-Koistinen I, Nielsen HS, Vieira-Silva S, Laven J. The reproductive microbiome—Clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;(41):443–453. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.014.
4. Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge NM, editor. *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester University Press; Manchester, UK: 1988. 176 p.
5. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. *Seminar in Reproductive Medicine*. 2014;(32):35–42. DOI: 10.1055/s-0033-1361821.
6. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, Alonso R, Alama P, Remohi J, Pellicer A. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; (215):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
7. Aragon IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, del Moral JS, Gomez-Millan J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus*. 2018;(4):128–138. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.001
8. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Frontiers in Immunology* 2018;(9):208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208
9. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota – New player in town. *Fertility and Sterility*. 2017;(108):32–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034
10. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;(569):641–648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
11. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;(18):40–50. DOI: 10.1002/rmb2.12249
12. Hok TT, Loen LK, Tjia NT. Comparative bacteriology of the endocervical mucus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1967; (98):781–783. DOI: 10.1016/0002-9378(67)90193-7
13. Vitale SG, Loen LK, Tjia NT. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(23):180. DOI: 10.3390/ijms23010180
14. Wolf EA, Rettig HC, Lupatsii M, Schluter B, Schafer K, Friedrich D, Graspeuntner S, Rupp J. Culturomics Approaches Expand the Diagnostic Accuracy for Sexually Transmitted Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):10815. DOI: 10.3390/ijms221910815
15. Burton JP, Reid G. Evaluation of the Bacterial Vaginal Flora of 20 Postmenopausal Women by Direct (Nugent Score) and Molecular (Polymerase Chain Reaction and Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) Techniques. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;(186):1770–1780. DOI: 10.1086/345761
16. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS, So JS, Nader-Macias ME, Simoes JA, Tao L. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *Journal of Applied Microbiology*. 2002;(92):451–459. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2002.01547
17. Yarza P, Yilmaz P, Pruesse E, Glockner FO, Ludwig W, Schleifer KH, Whitman WB, Euzéby J, Amann R, Rossello-Mora R. Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;(12):635–645. DOI: 10.1038/nrmicro3330
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; (308):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
19. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2005;(102):7952–7957. DOI: 10.1073/pnas.0503236102
20. Kumar J, Kumar M, Gupta S, Ahmed V, Bhambi M, Pandey R, Chauhan NS. An Improved Methodology to Overcome Key Issues in Human Fecal Metagenomic DNA Extraction. *Genom Proteom Bioinform*. 2016;(14):371–378. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.06.002.
21. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2010;(107):11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
22. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2014; (817):195–219.
23. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014;(111):2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
24. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: High D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reproduction*. 2001;(16):1809–1813. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1809.
25. Garcia-Velasco J, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: A review. *Reproductive Biomedicine Online*. 2017;(35):103–112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.04.005
26. O'Hanlon DE, Come RA, Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: Lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology*. 2019;(19):13. DOI: 10.1186/s12866-019-1388-8

27. Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG – International Journal Obstetrics and Gynaecology*. 2017;(124):606–611. DOI: 10.1111/1471-0528.14390
28. O’Hanlon DE, Moench TR, A Cone R. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infectious Diseases*. 2011;(11):200. DOI: 10.1186/1471-2334-11-200
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2011; 108((Suppl. S1)):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
30. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, Foster JA, Forney LJ. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME Journal*. 2007;(1):121–133. DOI: 10.1038/ismej.2007.12
31. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sciences Translational Medicine*. 2012;(4):132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605
32. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, van Simaey L, de Ganck C, de Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiology*. 2005;(5):61. DOI: 10.1186/1471-2180-5-61
33. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, O’Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020;(70):2782–2858. DOI: 10.1099/ijsem.0.004107
34. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2015;(112):11060–11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
35. Nelson DB, Shin H, Wu J, Dominguez-Bello MG. The Gestational Vaginal Microbiome and Spontaneous Preterm Birth among Nulliparous African American Women. *American Journal Perinatology*. 2016;(33):887–893.
36. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Frontiers in Microbiology*. 2022;(13):819958. DOI: 10.3389/fmicb.2022.819958
37. Stennett CA, Dyer TV, He X, Robinson CK, Ravel J, Ghanem KG, Brotman RM. A cross-sectional pilot study of birth mode and vaginal microbiota in reproductive-age women. *PLoS ONE*. 2020;(15):e0228574. DOI: 10.1371/journal.pone.0228574
38. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012;(9):565–576. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144
39. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2018;(15):e1002494. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002494
40. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Frontiers in Microbiology*. 2016;(7):1031. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01031
41. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics. *Interdisciplinary Perspectives of Infectious Diseases*. 2008; (2008):256490. DOI: 10.1155/2008/256490
42. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2016;(902):83–93
43. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis*-vaginosis: A newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. 1955;(69):962–976. DOI: 10.1016/0002-9378(55)90095-8
44. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *American Journal Medicine*. 1983;(74):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
45. Eschenbach DA, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Aura J, Stapleton A, Hooton TM. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium. *Contraception Journal*. 2000; (62):107–112. DOI: 10.1016/S0010-7824(00)00155-4
46. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallen A, Fredlund H, Jensen JS, Engstrand L, Unemo M. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age--sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS ONE*. 2013;(8):e60670. DOI: 10.1371/journal.pone.0060670
47. Nugent RP, A Krohn M, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1991; (29):297–301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
48. Borgdorff H, Tsvitsivadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndaiyisaba GF, Schuren FH, van de Wijgert JH. *Lactobacillus*-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and

genital HIV viral load in African women. *ISME Journal*. 2014;(8):1781–1793. DOI: 10.1038/ismej.2014.26

49. McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, Richardson BA, Yuhaskis K, Fiedler TL, Mandaliya KN. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: A nested case-control study. *Lancet Infectious Diseases*. 2018;(18):554–564. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30058-6

50. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. *Journal Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2011;(121):4610–4617. DOI: 10.1172/JCI57172

51. Van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, Speksnijder A, Ravel J, de Vries HJC. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: A case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;(94):117–123. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053133

52. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;(221): 9–18 e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011

53. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG – International Journal Obstetrics and Gynecology*. 2020;(127):171–180. DOI: 10.1111/1471-0528.15854

54. Mastromarino P, Capobianco D, Campagna G, Laforgia N, Drimaco P, Dileone A, Baldassarre ME. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *BioMetals Journal*. 2014;(27):1077–1086. DOI: 10.1007/s10534-014-9762-3

55. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, Terzidou V, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;(16):9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x

56. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, Lewis H, Kindinger L, Terzidou V, Bourne T. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Translational Research*. 2019; (207):30–43. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.12.005

57. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients. *Human Reproduction*. 2016;(31):795–803. DOI: 10.1093/humrep/dew026

58. Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, Reddy SV, Kokan A. Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis among Healthy Women and in Women with Infertility Problems of Reproductive Age. *Journal Clinical Diagnoses Research*. 2017;(11):DC18–DC22. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28296.10417

59. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morre SA, de Jonge JD, Poort L, Cuypers W, Beckers NGM, Broekmans FJM. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*. 2019;(34):1042–1054. DOI: 10.1093/humrep/dez065

### Сведения об авторах

Енькова Елена Владимировна, д. м. н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Киселёва Елена Владимировна, к. м. н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: e.v.kiseleva@vrgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6195-3740>

Енькова Валерия Вадимовна, к. м. н., ассистент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: enkova\_leva@mail.ru, <https://0000-0002-3383-5755>

Обернихин Кирилл Игоревич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: kirill.obernix@yandex.ru, <https://0000-0001-7385-6211>

Маркин Дмитрий Андреевич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: 9atda132@mail.ru, <https://0000-0003-0232-1409>

Стрельцова Валерия Валерьевна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: strelsovalera28@gmail.ru, <https://0000-0001-7280-9624>

Сенцова Елена Яковлевна, соискатель, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473) 2961782; e-mail: 4663602@gmail.com, <https://0000-0002-2816-5363>

### Author information

Elena V. Enkova, Dr. Med. Sci., Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: enkova@bk.com, <https://0000-0001-8885-1587>

Elena V. Kiseleva, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: e.v.kiseleva@vrgmu.ru, <https://0000-0002-6195-3740>

Valeria V. Enkova, Cand. Med. Sci., Assistant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: enkova\_leva@mail.ru, <https://0000-0002-3383-5755>

Kirill I. Obernikhin, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: kirill.obernix@yandex.ru, <https://0000-0001-7385-6211>

Dmitry A. Markin, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: 9atda132@mail.ru, <https://0000-0003-0232-1409>

Valerya V. Strelsova, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: strelsovalera28@gmail.ru, <https://0000-0001-7280-9624>

Elena Y. Sentsova, applicant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2961782; e-mail: 4663602@gmail.com, <https://0000-0002-2816-5363>

Дата поступления: 10.02.2023  
Дата рецензирования: 21.06.2023  
Принято к публикации: 26.06.2023

Received 10 February 2023  
Revision Received 21 June 2023  
Accepted 26 June 2023