

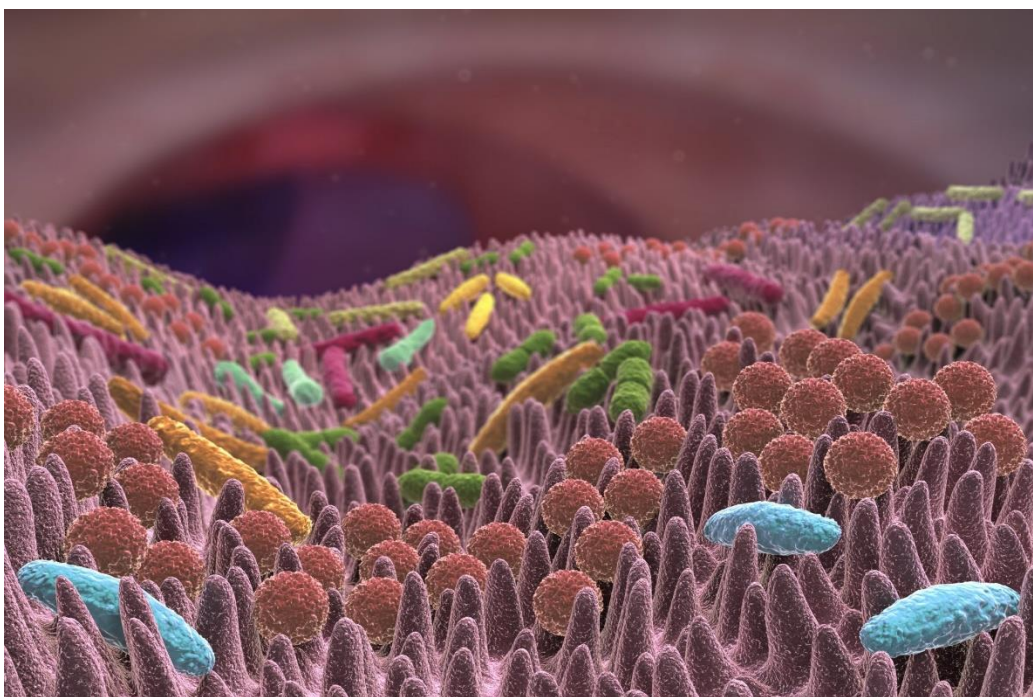
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

О.П. Логинова, Н.И. Шевченко

РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА: ФУНКЦИИ И СВОЙСТВА

Практическое пособие для врачей



ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2024

Составитель:

О.П. Логинова, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
Н.И. Шевченко врач-лаборант(заведующий) лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат биологических наук, доцент

Рецензенты:

А.С. Подгорная, заведующая гинекологическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук

Т.Н. Захаренкова, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Бурлакова, главный специалист отдела организации медицинской помощи (по акушерству и гинекологии) главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома

Логинова, О.П. Резидентная микробиота влагалища: функции и свойства / О.П. Логинова, Н.И. Шевченко –Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2024. – 36с.

В пособии освещены вопросы состава резидентной микробиоты влагалища, ее функций и свойств. Приведены особенности микробиоты в норме и при патологии шейки матки. При подготовке пособия были использованы результаты НИР, выполняемой по договору с БРФФИ №М22-093 от 04.05.2022г. Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, врачей всех клинических специальностей, врачей клинической лабораторной диагностики, врачей-лаборантов, клинических ординаторов и интернов по вышеуказанным специальностям, а также студентов старших курсов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 2 от 12.03.2024г

©Составители: Логинова О.П.,
Шевченко Н.И.

© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2024

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

БВ	бактериальный вагиноз
ВПЧ	вирус папилломы человека
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ, IL	интерлейкин
КВМ	контроль взятия материала
КОЕ	колониобразующая единица
КОС	коагулазоотрицательные стафилококки
КР	колонизационная резистентность
ПЦР, PCR	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
ФНО- α , TNF- α	фактор некроза опухоли - альфа
CST	тип состояния сообщества
IgAs	иммуноглобулин А секреторный
NGS	next generation sequencing, высокопроизводительное секвенирование
NK	натуральные киллеры
SLPI	секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов
SP-A	сурфактант-ассоциированный протеин А

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
История вопроса	7
Состав резидентной микробиоты влагалища	9
Роль микробиоты влагалища в защите от инфекции	12
Варианты нормального микробиоценоза влагалища	15
Изменчивость микробиоты влагалища в зависимости от возраста	16
Типы вагинальных сообществ	18
Колонизационная резистентность	20
Локальный иммунитет влагалища	22
Дисбиоз влагалища	27
Методы исследования микробиоты влагалища	29
Приложение	33
Список использованной литературы	34

*«Собраться вместе – это начало.
Держаться вместе – это прогресс.
Работать вместе – это успех.»*
Генри Форд.

ВВЕДЕНИЕ

Биотоп влагалища представляет собой отдельную экосистему со свойственным ей микробиоценозом. Термин "вагинальная микробиота" обычно используется по отношению ко всем таксонам микроорганизмов на поверхности вагинального эпителия. Этот биотоп представляет особый интерес для врачей и исследователей из-за его влияния на репродуктивное здоровье женщин и его роли в формировании микробиома новорожденного. Кроме того, дисбаланс вагинальной микробиоты - дисбактериоз - тесно связан с повышенным риском развития урогенитальных инфекций и с рядом осложнений беременности.

За последние десятилетия были достигнуты большие успехи в понимании состава и функционирования микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста. Это стало возможным благодаря возможности изучать микробные сообщества с использованием молекулярных методов: секвенирования генома, полимеразной цепной реакции и гибридизации ДНК. Эти методы позволили исследователям преодолеть ограничения метода, основанного на культивировании, который в течение многих лет был “золотым стандартом” в изучении микробиома человека.

В научной литературе понятие «микробиоценоз» в пределах конкретной экологической ниши организма человека рассматривается как динамическая экосистема, сложившаяся в ходе эволюции микрофлоры. Микробиоценоз влагалища соответственно сформирован находящейся в нем микрофлорой и вагинальной средой. Последняя представлена жидкостным (серозный транссудат, секрет цервикальных и бартолиновых желез) и клеточным компонентами (факторы гуморального и клеточного иммунитета, лейкоциты, микрофлора, а также десквамированные клетки многослойного плоского

эпителия слизистой влагалища и шейки матки). Растворенные в этой среде микроэлементы и гликоген служат энергетическим субстратом для микроорганизмов, образуя вместе с продуктами их метаболизма слой гликокаликса, исполняющего роль буфера между микрофлорой и факторами агрессии внешней среды.

Гармоничное состояние вагинальной экосистемы в виде преобладания нормальной микрофлоры в этих условиях трактуется как «вагинальный нормоценоз». Его устойчивость обеспечивается скоординированным взаимодействием гормональной, нервной и иммунной систем. Нарушение функции в одной из систем, как правило, приводит к дисбалансу всего комплекса, что проявляется замещением нормальных микроорганизмов условно-патогенными и/или патогенными. Подобное состояние экосистемы принято считать «дисбиозом».

Результаты проведенных научных исследований позволили сформулировать критерии нормоценоза влагалища, основанные на объеме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры. Микробиоценоз влагалища является сложной динамической системой, в которой совокупность микроорганизмов находится в различных взаимоотношениях как между собой, так и с макроорганизмом. Качественное и количественное их равновесие определяется эндо - и экзогенными факторами.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Доктор Альберт Додерлейн в Лейпцигском университете работал и преподавал студентам гинекологию. Именно он занялся исследованием вагинальных мазков. В препаратах открывались удивительные миры: цепочки пиогенных стрептококков, грозди золотистых стафилококков, нити дрожжевых грибов, россыпи кишечных палочек. И среди этого засилья патогенных микробов Додерлейн обратил внимание на нити палочковидных бактерий, обнаруживаемых почти в каждой мазке. Но поразительнее всего было то, что у здоровых женщин этот микроб присутствовал в значительно большем количестве, как бы вытесняя своим присутствием другие бактерии.

Палочка Додерлейна была описана и открыта в 1892. Однако выделить эти бактерии из вагинального «секрета» и культивировать их впервые удалось только Альберту Додерлейну. После многочисленных попыток получить их рост на различных питательных средах А. Додерлейн обнаружил, что эти бациллы чрезвычайно чувствительны к содержанию жидкости в среде, и поэтому не культивировались на обычных твердых агарах, что безуспешно пытались делать его предшественники. Испробовав множество комбинаций питательных сред, А. Додерлейн, наконец, получил колонии бактерии в питательном бульоне. Он также успешно культивировал их в молочной среде и в сыворотке крови. В дальнейших исследованиях А. Додерлейн установил, что в результате жизнедеятельности эти бациллы выделяют молочную кислоту, которая губительно действует на патогенную вагинальную флору. Додерлейн впервые стал определять количество молочной кислоты во влагалищной жидкости и ввел понятие «кислотности влагалищной среды». Значение этого открытия столь велико, что вагинальным бациллам было присвоено его имя - *Lactobacillus acidophilus vaginalis Doederlein*.

Додерлейн начал активно изучать бактерии, столь привязанные к половым путям женщин. Идентифицировать бактерию можно по ряду показателей: микроскопия, биохимическая активность, способность расти на

той или иной среде и, наконец, генетика, ставшая доступной только в XX веке. И не менее удивительным оказалось, что микроб, открытый Додерлейном, оказался сбрасывающим молоко до простокваши, то есть родственником мечниковской лактобациллы.

Имя «палочка Додерлейна» так и прижилось в медицинском мире. Это открытие позволило в недалеком будущем переоценить диагностическую значимость исследований мазков, а также применять лактобактерии для лечения воспалительных заболеваний репродуктивных органов.

Параллельно с Додерлейном изучением нормальной микрофлоры влагалища занимался представитель Петербургской школы - Строганов Василий Васильевич (1857-1938гг.) - профессор Центрального НИИ акушерства и гинекологии в Петербурге. Диссертация Строганова посвящена микрофлоре влагалища и защитной ее роли.

СОСТАВ РЕЗИДЕНТНОЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

В норме каждый микробиоценоз состоит из постоянно обитающих (аутохтонная, индигенная микрофлора) и транзиторных (аллохтонная, случайная микрофлора) микроорганизмов. Представители вагинального микробиоценоза женщин репродуктивного возраста также имеют такое подразделение. Общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом здоровой женщины репродуктивного возраста составляет 5-8 lg КОЕ/мл (или на 1 г) и состоит из разнообразных видов (около 40 и более).

Нормальный биоценоз влагалища подразделяется на облигатную, факультативную и транзиторную флору (рис.1). К облигатной микрофлоре относятся микроорганизмы, которые постоянно входят в состав микрофлоры влагалища. Доминирующими облигатными бактериями влагалищной среды являются *Lactobacillus spp.* (95-98 %) - большая группа бактерий, в основном микроаэрофилов. Значительно меньшую долю составляют облигатно-анаэробные виды лактобацилл. *Lactobacillus spp.* – грамположительные, каталазоотрицательные анаэробные/факультативно-анаэробные бактерии, которые колонизируют слизистую влагалища и препятствуют появлению или чрезмерному развитию других микроорганизмов, потенциально патогенных для организма-хозяина. Несмотря на разнообразие видового состава лактобацилл, выделяемых из влагалища здоровых женщин (более 10 видов), не удастся определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин. Чаще всего выделяются следующие виды лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. leishmanii*, *L. plantarum*.

Представители факультативной микрофлоры могут часто встречаться, но не у всех женщин. Среди факультативных микроорганизмов влагалища чаще других удастся выделить коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides - Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Streptococcus spp.*, которые обычно присутствуют в

умеренном количестве (до 4 lg КОЕ/мл). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*.



Рисунок 1 – Микрофлора влагалища

К транзиторной микрофлоре относятся микроорганизмы, случайно занесенные в генитальный тракт из окружающей среды. Их попадает во влагалище не очень большое количество, микробиоценоз изначально в нормальном состоянии и поэтому инфекционный процесс не развивается. Т.к. влагалищная среда здоровой женщины - это уникальная сбалансированная экосистема (рис.2.).

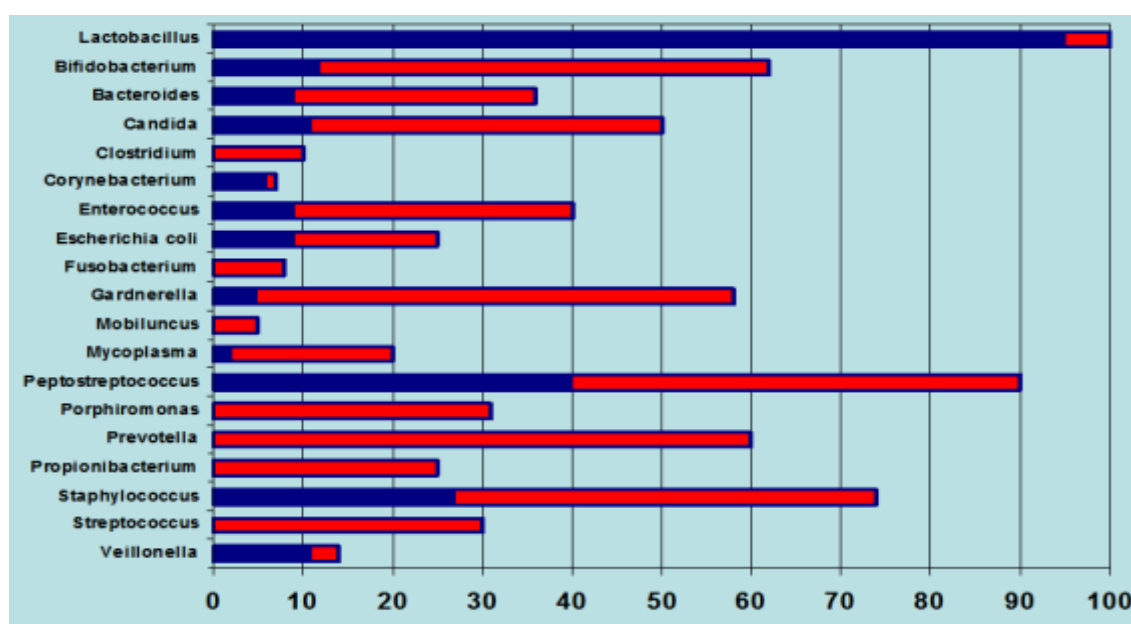


Рисунок 2 – Видовой состав нормального биоценоза влагалища (в %)

К ключевым элементам нормального биоценоза относят влагалищный эпителий и влагалищную микрофлору, которые являются важнейшим механизмом естественной защиты влагалища от патогенных микроорганизмов. Так, неповрежденный многослойный плоский неороговевающий эпителий влагалища с нормальным содержанием гликогена (зрелый эпителий на фоне достаточного уровня эстрогенной насыщенности) создает оптимальные условия для роста лактобактерий. Доминирование лактобактерий, которые составляют до 98% микрофлоры и вырабатывают перекись водорода, поддерживают кислую среду влагалища на уровне pH 3,8-4,5 (рис. 3).



Рисунок 3 – Нормальный биоценоз влагалища

Повышение уровня эстрогенов в период полового созревания приводит к заселению влагалища лактобациллами, которые метаболизируют гликоген вагинального эпителия и продуцируют молочную кислоту. В результате этого вагинальная среда в норме имеет кислую реакцию (pH <4,5). Влагалищная микрофлора здоровой женщины характеризуется преимущественным наличием лактобактерий (присутствуют у 71-100% здоровых женщин).

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ЗАЩИТЕ ОТ ИНФЕКЦИИ

Микрофлора влагалища здоровой женщины представляет собой сложную, динамически изменяющуюся микрэкосистему. Многие микроорганизмы, попадающие на слизистую оболочку влагалища, являются транзиторными. Лишь те микроорганизмы-комменсалы, которые способны прикрепляться к клеткам эпителия и осуществлять нормальную жизнедеятельность, составляют в своей совокупности эндогенную, или нормальную, микрофлору влагалища.

Ключевой функцией нормальной микрофлоры влагалища является защита репродуктивных органов женщины от инфекций. Инфекции урогенитального тракта существенно снижают качество жизни женщины, а их осложнения могут приводить к тяжелым дисфункциям репродуктивной системы, неблагоприятным исходам беременности и даже угрожающим жизни состояниям. Первая линия защиты от возбудителей урогенитальных инфекций осуществляется путем сложного взаимодействия между компонентами мукозного врожденного иммунитета, формируемого слизистыми оболочками влагалища и цервикального канала, и нормальной микрофлорой влагалища. Для защиты мочеполовых органов от транзиторной микрофлоры существуют определенные факторы защиты. От их состояния зависит будет ли человек инфицирован транзиторной микрофлорой и вызовет ли она у него воспалительный процесс. К факторам защиты относят механические, иммунологические, кислотно-щелочной баланс влагалища (pH). У женщин особое значение придается нормальной лактобациллярной микрофлоре (рис. 4).

Механическая защита: слизистая пробка цервикального канала обеспечивает механическую преграду за счет вязкости, а также содержит антимикробные субстанции и антитела (секреторный IgA, лизоцим). Также важную защитную роль играет менструация (отторжение функционального

слоя эндометрия, формирование на его месте лимфоцитарного вала, препятствует длительному пребыванию патогенных микроорганизмов). Также важную функцию механического удаления бактерий из влагалища осуществляют физиологические бели (секреция в норме 2 мл/сут) и физиологическая десквамация эпителия.

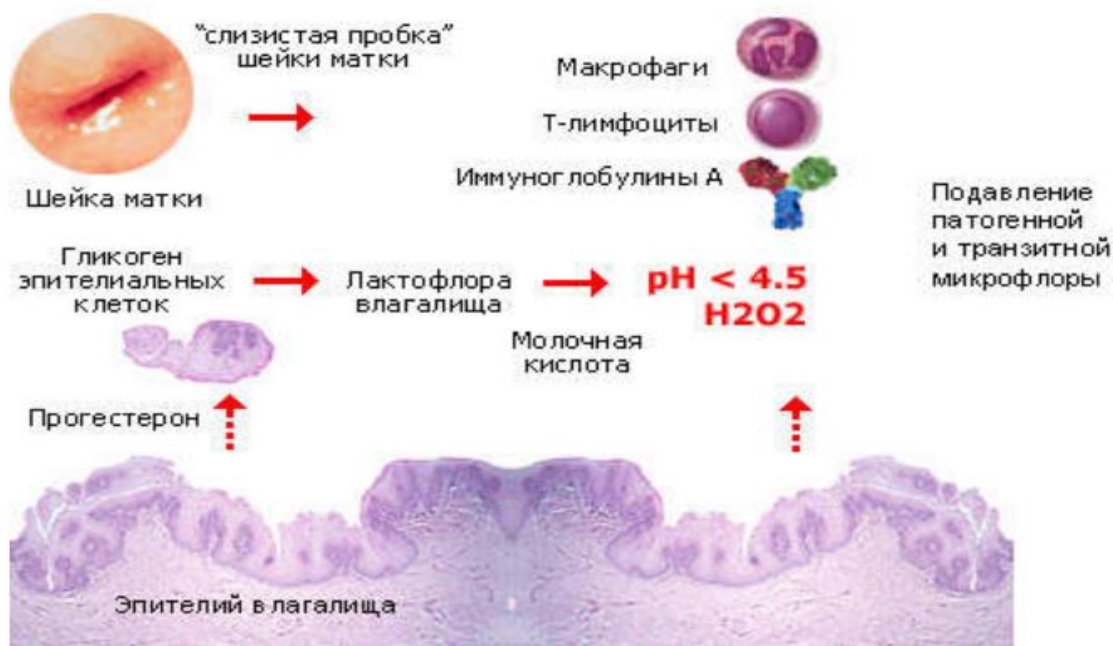


Рисунок 4 – Механизмы защиты влагалища

Эпителиальные клетки влагалища и цервикального канала выполняют функции физического барьера для патогенных микроорганизмов и продуцируют слизь, обладающую антимикробными свойствами. Цервиковагинальный эпителий подвержен непрерывному воздействию ряда антигенных/воспалительных стимулов, ассоциированных с сексуальной активностью женщины и постоянным присутствием во влагалище различных микроорганизмов, включая эндогенную микрофлору. Слизистые оболочки влагалища и цервикального канала адаптированы к динамично меняющемуся нестерильному окружению и в норме находятся в состоянии контролируемого воспаления.

Цервиковагинальная слизь содержит целый ряд антимикробных факторов, секретируемых эпителиальными и иммунными клетками слизистых

оболочек. Среди них следует отметить рецепторы, распознающие структуры микроорганизмов, вирусов и активирующие клеточный иммунный ответ. Критическую роль во врожденном иммунном ответе играют также антимикробные пептиды - катионные белки, обладающие как иммуномодулирующим, так и прямым антимикробным действием. Цервиковагинальная слизь богата молекулами, которые связывают лиганды бактерий и препятствуют тем самым их адгезии к клеткам эпителия. В слизи содержатся продуцируемые нейтрофилами белки лактоферрин и лизоцим, обладающие антимикробным действием.

Во влагалище здоровых женщин содержится огромное количество бактерий (в среднем 10^7 бактерий на 1 г выделений). Основным компонентом нормальной микрофлоры влагалища у большинства женщин репродуктивного возраста являются лактобациллы - грамположительные факультативно-анаэробные или микроаэрофильные (реже - облигатно-анаэробные) бактерии семейства *Lactobacillaceae*. Важнейшим механизмом антимикробной защиты является продукция лактобациллами 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 (pH 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.

Молочная кислота обеспечивает низкий pH влагалища и ограничивает тем самым размножение патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов. Кроме молочной кислоты, лактобациллы влагалища синтезируют другие антимикробные вещества, такие как перекись водорода и бактериоцины - специфические белки, подавляющие жизнедеятельность других бактерий путем повреждения их цитоплазматических мембран. Еще одним фактором, из-за которого нормальная микрофлора влагалища является антагонистом в отношении других бактерий, является конкуренция за пищевые субстраты и сайты адгезии к эпителию влагалища.

ВАРИАНТЫ НОРМАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Нормальная флора половых органов является неотъемлемой частью здоровья женщины. Репродуктивные пути женщины представляют собой экологическую нишу, каждый биотоп которой заселен определенной популяцией микроорганизмов.

Выделяют три основных биотопа женских половых путей: плоский эпителий влагалища, призматический эпителий шейки матки и вагинальный секрет, которые характеризуются определенными морфофизиологическими и биохимическими особенностями. Понятие нормы применительно к биоценозу влагалища – это медицинская категория, основанная прежде всего на четких представлениях о количественном и качественном составе вагинальной микрофлоры. С применением культуральных методов показано, что во влагалище здоровых женщин часто присутствует, кроме лактобацилл, еще ряд микроорганизмов. К их числу относятся *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, микоплазмы, уреаплазмы. Необходимо отметить, что культуральный метод имеет существенные ограничения: подавляющее большинство микроорганизмов не культивируются на существующих питательных средах. С внедрением новых

исследовательских технологий, в первую очередь технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК, показано, что микрофлора влагалища исключительно разнообразна и насчитывает сотни видов бактерий. Тем не менее у большинства здоровых женщин репродуктивного возраста доминирующими видами (доминирующими как по частоте выявления, так и по доле в микробиоценозе) являются представители рода *Lactobacillus*. С применением молекулярных технологий во влагалище здоровых женщин был выявлен целый ряд некультивируемых или трудно культивируемых бактерий - представителей следующих бактериальных таксонов: *Atopobium vaginae*, *Eggerthella spp.*, *Lachnospiraceae*, *Dialister spp.*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*

ИЗМЕНЧИВОСТЬ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Микрофлора влагалища на протяжении жизни женщины претерпевает значительные структурные изменения, которые напрямую связаны с уровнем эстрогенов (Рис.5).

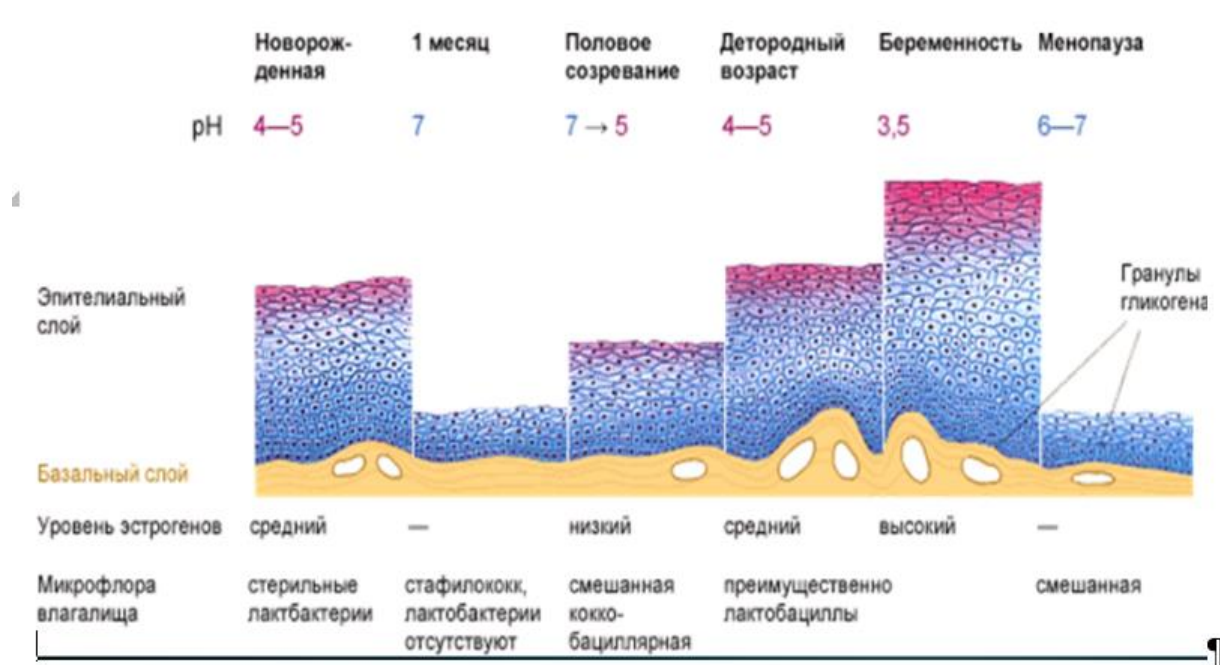


Рисунок 5 – Микробиота влагалища в зависимости от возраста

Первоначальная колонизация ребенка бактериями происходит во время рождения, при контакте с половыми путями матери (при рождении через естественные родовые пути) или с ее кожей (при рождении путем операции кесарева сечения). Полагают, что это является пусковым событием в установлении микробиоты кишечника, кожи и влагалища, которое происходит в течение первых месяцев жизни ребенка.

У девочек в течение первых 2-4 нед. жизни под влиянием эстрогенов матери происходит утолщение эпителия влагалища и продукция гликогена, ферментация которого бактериями приводит к понижению pH среды влагалища. Эта стадия является транзитной, в последующем слизистая оболочка влагалища становится более тонкой, снижается уровень гликогена и повышается уровень pH влагалища.

В детском возрасте pH влагалища остается нейтральным, и микрофлора влагалища включает спектр аэробных, облигатно-анаэробных и кишечных бактерий. В возрасте 8-13 лет под влиянием продукции эстрогенов утолщается слизистая оболочка влагалища и увеличивается синтез гликогена. В этих новых условиях во влагалище происходит селекция микроорганизмов, способных ферментировать гликоген до молочной кислоты, что приводит к окислению среды влагалища до уровня, свойственного уровню pH женщин репродуктивного возраста. Микрофлора влагалища на этой переходной стадии изучена недостаточно. С приближением и установлением менархе формируется микрофлора влагалища, свойственная женщинам репродуктивного возраста - с доминированием лактобацилл.

При наступлении менопаузы уровень эстрогенов начинает снижаться. Это приводит к атрофии эпителия влагалища и редукции цервиковагинального секрета. У большинства женщин в постменопаузе происходит замещение лактобациллярной микрофлоры влагалища спектром облигатных анаэробов и кишечных бактерий.

Микробиота влагалища в той или иной степени изменяется в течение менструального цикла, что, предположительно, обусловлено влиянием гормонов и менструальной крови, повышающей значение pH. Во время менструального кровотечения снижается количество лактобацилл и повышается количество других бактерий, часто - грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков). Состав микрофлоры достаточно быстро восстанавливается после менструации.

Микрофлора влагалища здоровых беременных женщин стабильна на протяжении всей беременности и отличается меньшим разнообразием (с подавляющим доминированием *L. crispatus*, *L. acidophilus*), чем у здоровых небеременных женщин. Факторами, способствующими стабильности микрофлоры влагалища при беременности, могут быть отсутствие циклических гормональных флюктуаций, отсутствие менструальных кровотечений, а также снижение сексуальной активности.

Важным фактором, влияющим на изменение микрофлоры влагалища, являются роды. У большинства женщин роды провоцируют резкое, значительное и длительное (до 1 года) изменение микрофлоры влагалища с лактобациллярной до преимущественно анаэробной.

Таким образом, микрофлора влагалища, ввиду ее строгой зависимости от эстрогенов, изменяется на протяжении жизни женщины и на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте.

ТИПЫ ВАГИНАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ

Вагинальную микробиоту у женщин репродуктивного возраста можно разделить на пять различных типов состояния сообщества (CST) на основе видового состава лактобактерий, т.к. считается, что в микробиоценозе влагалища каждой женщины превалирует один вид лактобактерий. Четыре из них характеризуются высоким относительным обилием различных видов *Lactobacillus* (CST I - с преобладанием *L. crispatus*, CST II - с преобладанием *L. gasseri*, CST III- с преобладанием *L. iners*, в CST V- преобладают *L. jensenii*,

в то время, как пятая группа (CST IV) характеризуется более разнообразным набором факультативных и облигатных анаэробов (Таб.1, рис 6).



Рисунок 6 – Видовой состав лактобактерий в различных типах вагинальных сообществ

Таблица 1 – Типы вагинальных сообществ

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 Lachnospirillum 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. Lachnospirillum 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. Lachnospirillum 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>	—	—

Примечание. Долгое время в качестве доминирующего вида вагинальной микробиоты рассматривали *L. acidophilus*. Углублённые таксономические исследования показали, что точнее говорить о комплексе *L. acidophilus*, который включает собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri* и др.¹⁰⁸

Особое внимание следует уделить *L. iners* и микробному сообществу CST III. *L. iners* выделяется из общего ряда палочек Додерлейна. Этот вид был впервые описан лишь в 1999 году: его представители не образовывали колоний на селективной для других лактобацилл среде. Пептидогликановый слой *L. iners* достаточно тонок (что также отличает их от всех остальных представителей рода *Lactobacillus*), вследствие чего вид был неоднократно описан как грамотрицательный. *L. iners* присущи особые адгезивные способности. Адгезироваться к эпителиоцитам и отчасти сохраниться при наличии БВ-ассоциированных микроорганизмов им удаётся благодаря связи с фибронектином — гликопротеином на поверхности эпителиальных клеток. Определённые адаптивные преимущества дают также уникальные σ -факторы бактерии — регуляторы транскрипции, с помощью которых инициируется экспрессия генов, нужных для выживания в изменяющихся условиях вагинального биотопа. Таким образом, этот вид лактобацилл нелегко вытеснить даже патогенам. *L. iners*, преобладающие при CST-III, заслуживают особого внимания из-за своего двойственного поведения. Они не выполняют защитную и антагонистическую функции, а, наоборот, иногда даже усиливают адгезию *G. vaginalis*, других микроорганизмов и вирусов к эпителию влагалища. В условиях *in vitro* продемонстрировано, что *L. iners* укрепляют связь между цервикальными эпителиоцитами и *G. vaginalis*, чего не делают другие лактобациллы. На практике это означает, что CST-IV часто переходит в БВ. Доминирование в микробиоте влагалища *L. iners* ассоциировано с повышением вероятности ВПЧ-инфекции (в 3–5 раз), а риски инфицирования онкогенными типами ВПЧ, развития цервикальной дисплазии или рака возрастают в 2–3 раза по сравнению с преобладанием *L. crispatus*.

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Впервые понятие «колониционная резистентность» (КР) было предложено голландским исследователем D. van der Waaij. Согласно его определению, КР — это резистентность, с которой сталкиваются потенциально

патогенные микроорганизмы при попытке колонизировать места обитания на слизистой оболочке одного из трех трактов (дыхательного, мочеполового и пищеварительного), имеющих открытое сообщение с внешним миром.

Микробиота влагалища составляет важную часть местной защиты и определяет феномен «колонизационной резистентности». КР влагалища обеспечивается рядом свойств организма хозяина и его симбиотической микрофлорой. К ним можно отнести, в первую очередь, особенности анатомического строения органа с локальным кровообращением, лимфооттоком и иннервацией, регуляторную деятельность эндокринной и иммунной систем, процессы обмена веществ в организме. Важно также учитывать роль в поддержании КР гистологической структуры слизистой влагалища; состав, свойства и значения физико-химических параметров влагалищной жидкости; состояние микрофлоры влагалища и ее метаболиты; влияние внешних факторов.

К факторам, влияющим на формирование колонизационной резистентности нормальной микрофлоры влагалища, относят:

- низкое значение рН влагалищной микрофлоры (рН в пределах 3,8 - 4,5);
- адгезивную конкурентность, обеспечивающую активное взаимодействие микроорганизмов с рецепторами вагинальных эпителиоцитов;
- выработку перекиси водорода, обеспечивающую механизмы бактериального антагонизма;
- антимикробные агенты, к которым относятся бактериоцины, являющиеся сильными ингибиторами белковой природы;
- неспецифические и специфические гуморальные и клеточные бактерицидные факторы защиты.

Таким образом, колонизационная резистентность микробиоты влагалища подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры. Тем самым предотвращается заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы своих экологических ниш. Защитные свойства лактобактерий реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода и адгезивных свойств.

ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ВЛАГАЛИЩА

Мукозальный иммунитет влагалища является первой линией защиты организма от инфекций и представлен гуморальными и клеточными факторами системы иммунитета. Бактерицидные и бактериостатические, противовирусные и противопаразитарные факторы (лизоцим, естественные антитела, β -лизины, пентраксины (С-реактивный белок), фибронектин, $\alpha 2$ -макроглобулин, интерфероны, антимикробные пептиды (дефензины, кателицидины), содержащиеся в слизи и клетках, обеспечивают местную защиту. Лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры) фагоцитируют и разрушают множество патогенных микроорганизмов. Специфичность иммунитета урогенитального тракта создается мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью. К ведущим факторам врожденного локального иммунитета относятся бактерицидные продукты влагалищного эпителия: α - и β -дефензины, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLPI), лизоцим, лактоферрин и другие, синтез которых носит гормонозависимый характер. Важнейшим защитным фактором нижних отделов женской репродуктивной системы, являющимся связующим звеном между неадаптивным и адаптивным иммунным ответом, служит сурфактант-ассоциированный протеин А (surfactant protein A – SP-A), ранее

выявленный в респираторном тракте. Функционально SP-A способствует активации фагоцитоза.

Основными звеньями антиинфекционной защиты репродуктивного тракта являются клетки иммунной системы и продуцируемые ими биологически активные вещества, эпителий слизистой оболочки половых путей и нормальная микрофлора влагалища. Первой линией защиты слизистой от патогенов является врожденный, или так называемый неспецифический иммунитет. Врожденный иммунитет представляет собой первую линию защиты от инфекций и включает в себя эпителиальный барьер, систему цитокинов, активацию комплемента и фагоцитарный ответ. Врожденный иммунитет активируется путем связывания молекул микроорганизмов (липопептиды, липополисахариды, флагеллин и т.д.) с Toll-подобными рецепторами, которые обнаружены на фагоцитах и эпителиальных клетках. Это связывание приводит к секреции антимикробных пептидов (дефензинов), выделению хемокинов, которые привлекают в пораженный участок фагоциты, запускают цитокиновый каскад, активируют натуральные киллеры (NK) и лимфоциты.

До 70% плазматических клеток слизистой оболочки секретируют IgA, эпителиальные клетки синтезируют его секреторный компонент, определяющий устойчивость димерной молекулы IgA к ферментам слизистой. Функцией sIgA является опсонизация микробов и соответственно препятствие их адгезии и образования колоний на слизистой оболочке. Секреторные иммуноглобулины играют важную роль среди факторов местной защиты слизистой оболочки влагалища. Следует подчеркнуть, что секреторный компонент синтезируется эпителиальными клетками и выступает в роли рецептора к IgA на базальной мембране эпителиоцитов, откуда, связывая IgA, транспортируется в секреторную жидкость. IgAs обычно обнаруживаются в более высоких концентрациях, чем IgG и IgM. Они блокируют адгезию различных патогенов, усиливают опосредованный комплементом лизис

бактерий и синергизм между лизоцимом, секреторными IgA и системой комплемента. Некоторые микроорганизмы в норме устойчивы к лизоциму, но приобретают к нему чувствительность под воздействием антител (секреторные IgA) и комплемента. Секреторный иммуноглобулин А играет важную роль в защите от вирусов, в том числе и от ВПЧ. Основными механизмами защиты организма в условиях «уклонения» ВПЧ от иммунного ответа могут быть: наличие антител (секреторный IgA) в цервикальной слизи к основному белку капсида L1 (мукозальный иммунитет); стимуляция клеточных компонентов, участвующих в распознавании и эффекторных реакциях (адаптивный клеточный иммунитет); выработка цитокинов кератиноцитами (врожденный клеточный иммунитет).

Многие авторы показали, что продукция цитокинов обеспечивает определенный вклад в иммунный ответ. Специфический Т-клеточный ответ имеет место или в виде Т-хелперного ответа Th1 или Th2, завися от характера продуцируемых цитокинов или от активированной ветви иммунной системы. Считают, что здоровый женский тракт имеет Th2-иммунную среду, доминированную ИЛ-10. При инфекциях стимулируется продукция ИЛ-12 и индуцируется Th1-ответ.

Интерлейкин-1-иммунорегуляторный медиатор, выделяемый при воспалительных реакциях, тканевых поражениях и инфекциях (провоспалительный цитокин). ИЛ-1 играет важную роль в активации Т-клеток при их взаимодействии с антигеном. Известны 2 типа ИЛ-1(IL): IL-1 α и IL-1 β , продукты двух различных генных локусов, расположенных на хромосоме 2 человека. IL-1 α остается внутри клетки или может находиться в мембранной форме, в незначительном количестве появляется во внеклеточном пространстве. Роль мембранной формы IL-1 α — передача активирующих сигналов от макрофага Т-лимфоцитам и другим клеткам при межклеточном контакте. IL-1 β в отличие от IL-1 α активно секретируется клетками, действуя как системно, так и локально. На сегодняшний день известно, что IL-1

является одним из основных медиаторов воспалительных реакций, стимулирует пролиферацию Т-клеток, увеличивает на Т-клетках экспрессию рецептора ИЛ-2 и выработку ими ИЛ-2.

ИЛ-2 вместе с антигеном индуцирует активацию и адгезию нейтрофилов, стимулирует образование других цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-3, ИЛ-6 и др.) активированными Т-клетками и фибробластами, стимулирует пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток. ИЛ-2 - регуляторный цитокин, способный компенсировать проявления иммунной недостаточности, восстанавливать баланс Th 1 и Th 2-лимфоцитов, что ведет к регуляции продукции противо- и провоспалительных цитокинов. Снижение индуцированной продукции ИЛ-2 является одной из характеристик Т-клеточного иммунодефицита.

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) — один из самых важных факторов защиты от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы; является провоспалительным цитокином и стимулирует продукцию ИЛ-1 и ИЛ - 6, адгезию, индукцию апоптоза. Бактериальные агенты и многие другие стимулы индуцируют синтез ФНО- α , который (наряду с другими провоспалительными медиаторами) рекрутирует и активирует нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты в местах повреждения тканей и инфицирования. Хроническая гиперпродукция ФНО- α при воспалении, даже малоактивном, но персистирующем, является фактором риска онкогенеза.

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином, антагонистом практически всех остальных цитокинов, опосредующих развитие воспаления. ИЛ-10 может ингибировать антимикробный ответ на ранних стадиях воспаления, однако защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекции. Также ИЛ-10 играет важную роль в патогенезе рака: с одной стороны, при избыточной продукции ИЛ-10 повышается вероятность возникновения опухолей (иммуносупрессорные свойства), с другой стороны, ИЛ-10 ингибирует ангиогенез, угнетая продукцию макрофагальных ангиогенных

факторов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, и, следовательно, рост опухоли и метастазирование.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Источником ИЛ-6 являются многие типы клеток: Т-хелперы, моноциты-макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки. Исследования последних лет показали, что высокое содержание ИЛ-6 позволяет рассматривать этот цитокин в качестве маркера агрессивности течения заболевания при злокачественном новообразовании яичников.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) – провоспалительный цитокин, является представителем хемокинов. Хемокины - подтипы цитокинов, основной функцией которых является привлечение лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) и макрофагов в место, где развивается воспаление. Провоспалительное действие ИЛ-8 осуществляется за счёт привлечения лейкоцитов к месту воспаления, их активации и дегрануляции; ангиогенное действие – образование микрососудов в месте воспаления и повреждения. В норме это приводит к регенерации тканей, при патологии – к образованию опухоли и распространению опухолевых клеток (метастазированию). Вырабатывают интерлейкин-8 макрофаги, лимфоциты, клетки соединительной ткани, эпителия, опухолевые клетки и т.д. Стимулируется синтез ИЛ-8 под влиянием бактериальных токсинов и других цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-3. Также показатель ИЛ-8 увеличивается и при онкологических заболеваниях.

В целом противoinфекционный иммунитет половых органов обеспечивается такими же механизмами, как и других слизистых оболочек и тканей. Однако в организме женщины эпителий слизистой, как и другие компоненты местного иммунитета репродуктивных органов, выполняют двойную задачу. Во-первых, обеспечивают имплантацию и сохраняют толерантность к будущему плоду с наполовину чужеродным набором

генетического материала от отца. Во-вторых, противостоят многочисленным инфекциям, передающимся половым путем. Таким образом, поддержание оптимального баланса вагинальной микрофлоры и нормальное функционирование иммунной системы имеют важное значение для предотвращения развития воспалительных заболеваний.

ДИСБИОЗ ВЛАГАЛИЩА

Нарушение микробиоценоза влагалища – дисбиоз представляет собой изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры. Снижение уровня лактобацилл в вагинальном сообществе приводит к вагинальному дисбиозу – дисбалансу микробиоты, характеризующемуся низкой распространенностью *Lactobacillus spp.* и увеличением количества анаэробных микроорганизмов. Дисбиоз влагалища можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции. Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом. На начальном этапе под влиянием эндогенных и/или экзогенных триггерных факторов (рис. 7) формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты, который может ограничиваться бактериемией и антигенемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

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.

эндогенные триггерные факторы	экзогенные триггерные факторы
Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт	Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия
Нарушение в системе общего и местного иммунитета	Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре)
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре	Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору)
Снижение удельного веса H_2O_2 -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)	Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии
Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)	Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища	Воздействие различных химических и физических факторов (в т.ч. облучения)
	Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
	Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами и др.)

Рисунок 7 - Основные эндогенные и экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

Разнообразие вагинальной микробиоты влагалища в сочетании с уменьшением относительной численности *Lactobacillus spp.* — фактор риска инфицирования и персистенции ВПЧ, а также развития предрака и рака шейки матки. Считается, что сиалидазы и другие вырабатываемые условно-патогенной флорой ферменты при БВ разрушают клетки многослойного плоского эпителия, таким образом создавая условия для инфицирования и персистенции ВПЧ-инфекции.

При сочетании БВ с ВПЧ-инфекцией значительно снижается вероятность естественной элиминации вирусных частиц и возрастает риск развития ассоциированной патологии, в т. ч. и экзофитных кондилом, интраэпителиальной дисплазии, плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза также может привести к активации неопластических процессов в цервиковагинальной зоне.

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 (Рис. 1).



Рисунок 8 – Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, связанные с вагинальным гомеостазом и дисбиозом

Дисбиоз влагалища можно рассматривать как начальный этап эндогенной инфекции, требующий к себе пристального внимания из-за возможности формирования воспалительных очагов и репродуктивных осложнений. Воздействуя на модифицируемые факторы, возможно поддерживать вагинальный гомеостаз и предотвращать развитие дисбиоза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

Микроскопические методы исследования микробиоценоза влагалища применяются в лабораторной и клинической практике давно, но до сих пор остаются актуальными и востребованными, так как позволяют установить диагноз пациентке с наименьшими временными и материальными затратами. Чувствительность микроскопического метода диагностики бактериального вагиноза составляет 93%, а специфичность 70%. самыми распространенными методиками окрашивания являются окраска по Граму и метиленовым синим.

Микроскопический метод дает возможность увидеть целостную картину микробиоценоза влагалища, состояние эпителия, наличие и выраженность воспалительной реакции, количественный и качественный состав микрофлоры, наличие патогенных агентов, таких как трихомонады и элементы дрожжеподобных грибов. Кроме того, развитие технологий позволило усовершенствовать микроскопическую технику, оснастить ее дополнительными устройствами для получения цифровых изображений, их хранения, программной обработки и документирования полученных результатов.

Классические культуральные методы исследования вагинальной микрофлоры основаны на выделении чистых культур микроорганизмов, представляющих микробное сообщество этого локуса и их видовой идентификации, количественный состав, позволяет изучить свойства лактобактерий. Этот метод, наряду с микроскопическими методами, считается «золотым стандартом» лабораторной диагностики. Специфичность бактериологического метода при выявлении возбудителя приближается к 100%. Однако есть ограничения этого метода, особенно в плане выявления некультивируемых микроорганизмов.

Для оценки состояния микробиоты влагалища применяются молекулярно-генетические методы. Эти методы представлены прежде всего различными модификациями полимеразной цепной реакции. Чувствительность ПЦР достигает единичных копий ДНК бактериальных клеток в биопrobe, что позволяет существенно повысить эффективность выявления инфекционных агентов непосредственно в клиническом образце. На основе мультипраймерной количественной Real-Time PCR созданы коммерческие наборы для оценки микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста Фемофлор и ФлороЦеноз/Бактериальный вагиноз-FL». Тест Фемофлор предназначен для определения общего количества бактерий в клиническом материале и ДНК *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*,

генитальных микоплазм и других микроорганизмов, в зависимости от комплектации набора. ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени позволяет определить количество геномэквивалентов, которое пропорционально количеству клеток микроорганизма. На основании расчета относительного количества определенной группы микроорганизмов в общей бактериальной массе в формате десятичного логарифма и в процентах делают заключение о состоянии микробиоценоза (Рис.9 Приложение). Однако, к недостаткам метода следует отнести невозможность определить антибиотикочувствительность микроорганизмов, а также невозможность оценить наличие и степень местной воспалительной реакции.

К быстрым способам идентификации бактерий относится метод белкового профилирования MALDI-TOF MS (от англ. Matrix - Assisted Laser Desorbition/Ionization Time-Of-Flight Mass-Spectrometry). Метод время пролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией используется в рутинной лабораторной практике для быстрой видовой идентификации микроорганизмов. В настоящее время база данных MALDI BioTyper содержит около 5 тысяч бактерий, в том числе 236 видов лактобацилл, и периодически обновляется. Ограничение метода: высокая стоимость оборудования.

Для изучения состояния микробиома влагалища также применяется высокопроизводительное секвенирование 16S рибосомальной РНК. В основе метода лежит молекулярно-генетическая оценка размеров фрагментов гипервариабельной области гена 16S рРНК бактерий. Ген 16S рРНК является наиболее распространенным маркерным геном бактерий, таксоноспецифичные участки которого используются для проведения видовой идентификации микроорганизмов, в т. ч. труднокультивируемых. Данный анализ можно проводить с использованием дорогостоящего высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Метод нашел широкое применение в научных исследованиях, в практических лабораториях используется редко из-за высокой стоимости.

Оценка микробиоценоза влагалища имеет большое значение для диагностики инфекций репродуктивного тракта, бактериального вагиноза, дисбиоза, а также для определения необходимости лечения и адекватного назначения терапии. Методы, применяемые для оценки состояния микробиоценоза влагалища должны быть высокоспецифичными, точными и максимально полно отражать картину микробиоценоза. Это позволит оценить состояние микробиоты влагалища у каждой женщины индивидуально и применить персонализированный подход в терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

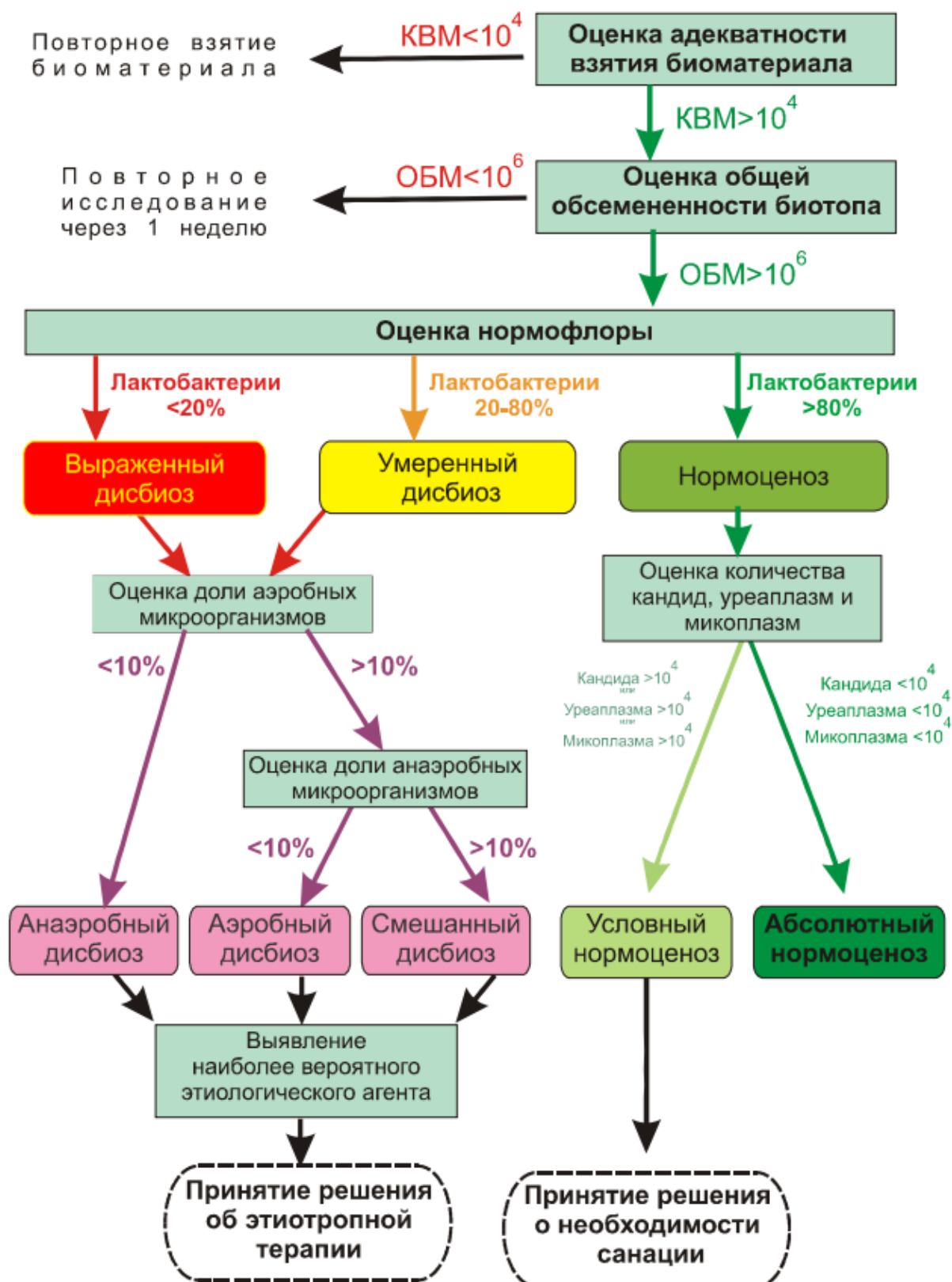


Рисунок 9 - Алгоритм формирования лабораторного заключения

Список использованной литературы:

1. Орлова, В.С. Состояние и регуляция нормального микробиоценоза влагалища/ В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев// Актуальные проблемы медицины. - 2011.-Т. 16-1. - № 22 (117). -С. 15-21.
2. Лятошинская, П.В. Albert Döderlein (1860-1942). От вагинальной палочки до лучевой терапии/ П.В. Лятошинская, Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь// Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - Т. LVII. - № 2. - С 146-151.
3. Van der Waaij, D. The digestive tract in immunocompromised patients: importance of maintaining its resistance to colonization, especially in hospital in-patients and those taking antibiotics/ D. Van der Waaij// Antonie van Leeuwenhoek. - 1984. - № 50 - P.745-761.
4. Ворошилина, Е. С. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения/ Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников, Е. Э. Плотко// Вестник российского государственного медицинского университета. - 2017. - № 2. - С. 42-46.
5. Рыбина, Е.В. Современные методы оценки микробиоценоза влагалища/ Е.В. Рыбина// Журнал акушерства и женских болезней. - 2015 - № .1 - С.53-66.
6. Клиническая иммунопатология для акушеров-гинекологов: учебное пособие/ Д. К. Новиков [и др.]. –Минск: Вышэйшая школа, 2021. – 224 с.
7. Сухих, Г.Т. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор)/ В.Н. Прилепская. Д.Ю. Трофимов и др.// инструкция медицинской технологии. - М.,- 2011. - 34с.
8. Döderlein, A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber/ A. Döderlein// Leipzig: Verlag von Eduard Besold. - 1892.
9. Рищук, С.В. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция/С.В. Рищук, Д.С. Россолько, Т.А. Душенкова и соавт.// Медицинский совет. - 2016. -№17. - С.124-132.

10. Кононова, И.Н. Интегральная оценка цервико-вагинального микробиома и мукозального иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (обзор литературы)/ И.Н.Кононова// Вестник уральской медицинской академической науки. - 2015. - №4.- С.126-132.
11. Назарова, В.В. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе/ В.В. Назарова, Е.В. Шипицына, К.В. Шалепо, А.М. Савичева// Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - №66(6). - С.30-43. DOI: 10.17816/JOWD66630-43.
12. Радзинский, В.Е. В поисках утраченной лактофлоры. Возможности новой схемы восстановления вагинального микробиоценоза: Информационный бюллетень/ В.Е. Радзинский, Н.И. Тапильская, Д.В. Яцышина// М.: Редакция журнала StatusPraesens. - 2021. - 24 с.
13. Покуль, Л. В. Локальный иммунитет влагалища у женщин после противоопухолевого лечения/ Л. В. Покуль, И. Д. Евтушенко, Н. В. Измайлова и соавт.// Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - Т. LIX №2. - С.28-33.
14. Клиническая иммунопатология для акушеров-гинекологов: учебное пособие/ Д. К. Новиков [и др.]. - Минск: Вышэйшая школа, 2021. – 224 с.
15. Рищук, С.В. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции/ С.В. Рищук, Н.А. Татарова, М.С. Айрапетян// Гинекология. – Т.16. - №5. – С.31-40.
16. Казакова, И.Н. Микробиоценоз репродуктивных путей женщины/ И.Н. Казакова, О.А. Спиридонова// Международный студенческий научный вестник. - 2017. - № 6.
17. Yano, J. Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: identifying a role for non-classical immune mediators S100 alarmins/ J. Yano, M.C. Noverr, P.L. Fidel// Cytokine. - 2012. - № 58. - P.118-128.

18. Witkin, S.S. Author's reply re: The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth/ S.S. Witkin// BJOG. - 2015. - Vol. 122, N 7. - P.1034-1041.
19. Kim, H. Is Lactobacillus gram-positive? A case study of Lactobacillus iners/ Kim H., Kim T., Kang J. [et al.]// Microorganisms. - 2020. - Vol. 8. - №7. - P. 969.
20. Vaneechoutte, M. Lactobacillus iners, the unusual suspect/ M. Vaneechoutte// Res. Microbiol. -2017. - Vol. 168. - №9–10. - P. 826–836.
21. Castro, J. Reciprocal interference between Lactobacillus spp. and Gardnerella vaginalis on initial adherence to epithelial cells/ J.Castro, A. Henriques, A. Machado [et al.]// Int. J. Med. Sci. -2013. - Vol. 10. - №9. - P. 1193–1198.

Подписано в печать 12.03.2024 г. Формат 60х84 1/16.
Бумага писчая «Хероx office». Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл. печ. л. 2,15.
Тираж 5 экз. Заказ № 5.

Отпечатано в ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека».
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014 г.
246042, Гомель, ул. Ильича, 290