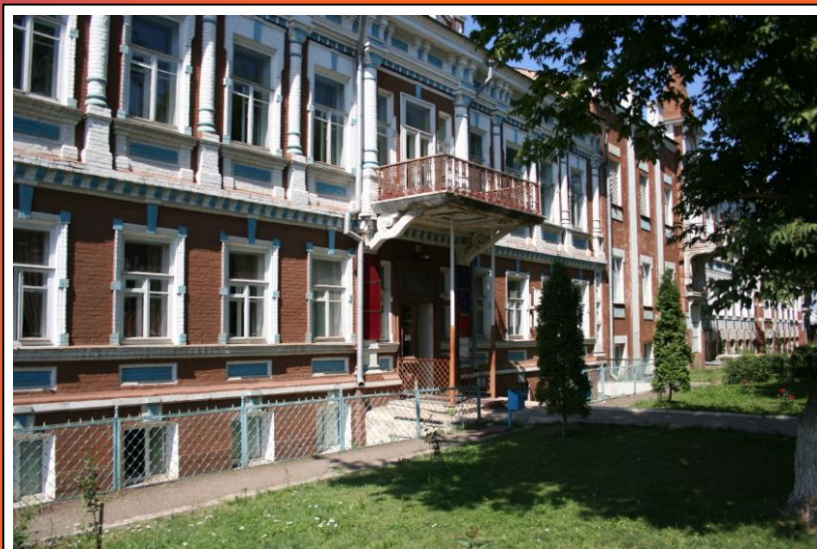


ISSN 2304-9081

Учредители:  
Уральское отделение РАН  
Оренбургский научный центр УрО РАН

**Бюллетень**  
**Оренбургского научного центра**  
**УрО РАН**  
(электронный журнал)



**2014 \* № 1**

On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.М. Бондаренко, К.Р. Бондаренко, 2014

УДК: 616-022.7

*В.М. Бондаренко<sup>1</sup>, К.Р. Бондаренко<sup>2</sup>*

## **ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОЭКОСТЕМА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия

Проведен анализ данных литературы и собственных исследований, характеризующих вагинальную микробиоту в условиях нормоценоза и при дисбиозе влагалища. Представлен современный взгляд на особенности взаимоотношений внутри микробного сообщества, населяющего вагинальную микроэкосистему клинически здоровых женщин и пациенток с симптомокомплексом бактериального вагиноза. Обсуждаются спорные вопросы, касающиеся механизмов поддержания вагинального микробиоценоза с участием *Lactobacillus spp.* Рассматриваются патогенетические основы развития бактериального вагиноза, связанные с формированием биопленок, высвобождением липополисахаридов грамотрицательных бактерий, а также способы коррекции микробного дисбаланса с применением пробиотических культур *Lactobacillus spp.*

*Ключевые слова:* вагинальный микробиоценоз, *Lactobacillus spp.*, липополисахариды, бактериальный вагиноз.

---

---

*V.M. Bondarenko<sup>1</sup>, K.R. Bondarenko<sup>2</sup>*

## **THE VAGINAL MICROECOSYSTEM IN NORM AND PATHOLOGY**

<sup>1</sup> Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian State Medical University, Moscow; Russia

Data of literature and own researches about normal and abnormal vaginal microbiota were analyzed. Up-to-date aspects of the relationships within the vaginal microbial community of clinically healthy women and persons with bacterial vaginosis are presented in this review. Some controversial issues concerning mechanisms for maintaining of vaginal microbiocenosis with *Lactobacillus spp.* are discussed. Pathogenetical features of bacterial vaginosis associated with the biofilms formation, with releasing of lipopolysaccharide from Gram-negative bacteria are considered, and some ways of correction microbial community disturbance using probiotic *Lactobacillus spp.* cultures are offered.

*Keywords:* vaginal microbiocenosis, *Lactobacillus spp.*, lipopolysaccharide, bacterial vaginosis.

В настоящее время особый научно-практический интерес ученых и врачей-клиницистов многих специальностей вызывают открытия в области молекулярной биологии, связанные с изучением видового разнообразия микробиоты, колонизирующей организм здорового человека, а также идентификацией новых микроорганизмов, перспективных в качестве пробиотических,

которые можно относить к этиотропным агентам. Формирование возбудителями антибиотикорезистентности и важность расшифровки молекулярных механизмов, обеспечивающих длительную персистенцию инфекционных патогенов в организме больного, способствовало значительному росту числа исследований, направленных на установление особенностей взаимоотношений внутри бактериального сообщества. В гинекологической практике инфекционная патология традиционно занимает ведущее место в структуре заболеваний женской репродуктивной системы [1]. При этом одним из наиболее часто встречающихся патологических синдромов, в основе которого лежит выраженный дисбаланс симбионтной микрофлоры влагалищной микросистемы, является бактериальный вагиноз (БВ) [2]. Однако отдельные звенья патогенеза БВ окончательно не изучены. В частности, не установлены непосредственные причины, угнетающие рост нормальной лактофлоры, не сформулировано научное обоснование отсутствия воспалительной реакции в ответ на избыточную колонизацию вагинального биотопа условно патогенной микробиотой, однозначно не определены механизмы частого рецидивирования БВ, не решен вопрос о возможности инфицирования сексуального партнера БВ-ассоциированными микроорганизмами, хотя прослеживается прямая взаимосвязь между частотой возникновения БВ и моделью полового поведения и многое другое.

Результаты целого ряда молекулярно-генетических исследований способствовали существенному расширению представлений о регуляции вагинальной микросистемы в условиях нормы и при развитии дисбиотических процессов. На сегодняшний день, идентификация бактерий с установлением их филогенетических связей, осуществляется путем сравнения последовательностей генов, кодирующих малую субъединицу (16S) рРНК. Последние присутствуют во всех бактериальных клетках и имеют в составе как относительно консервативные участки, так и специфичные гетерогенные области, которые детерминируют видовую принадлежность бактерий.

Необходимо отметить, что выделенные по результатам секвенирования новые геновиды (genospecies), обозначают терминами «операционные таксономические единицы» (operational taxonomic units, OTU) или «филотипы», поскольку для корректного использования понятия «вид» необходимо оценить биохимические и другие свойства вновь выделенных микроорганизмов,

что не всегда является возможным, поскольку многие из них относятся к некультивируемым [3].

В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека» было установлено, что влагалище здоровой женщины могут колонизировать до 20 видов различных представителей лактофлоры. При этом для нормоценоза характерно доминирование одного вида *Lactobacillus spp.*, лишь только в 8% случаев наблюдений регистрировали наличие более одного вида *Lactobacillus spp.* в вагинальном сообществе [3,4]. Ранее в качестве преобладающего вида «здоровой» вагинальной микроэко системы рассматривали вид *L. acidophilus*. В соответствии с современной таксономической классификацией комплекс *L. acidophilus* включает в себя несколько видов, в том числе собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. johnsoni*, *L. amylovorus*, *L. amylolyticus*, *L. gallinarium* [3]. В настоящее время большинство исследователей указывают на явное доминирование вида *L. crispatus* в вагинальном биотопе здоровых женщин (32%). Наряду с *L. crispatus* в условиях нормофлоры с различной частотой выделяются *L. gasseri* (5%), *L. jensenii* (23%) и *L. iners* (15%) [4]. Кроме того, появились данные о том, что представители лактобациллярной микрофлоры выделяются в 75% случаев из искусственно сформированной микроэко системы - неовагины женщин-транссексуалов (male-to-female). При этом наиболее часто изолировали виды *L. gasseri* и *L. crispatus*. Авторы полагают, что основным источником лактофлоры в отсутствие обогащенного гликогеном эпителия, может быть кишечная микробиота [5]. В последние годы особый научно-практический интерес вызывает идентифицированный в 1999 г. вид *L. iners*, не способный к продукции  $H_2O_2$  и обладающий уникальным свойством адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды (свыше 4,5) при БВ [4]. В этой связи, обнаружение характерной лактобациллярной микрофлоры при микроскопии мазков вагинального отделяемого не всегда будет свидетельствовать об отсутствии у женщины БВ, поскольку лактоморфотипы в видовом отношении могут быть представлены преимущественно *L. iners*. Последнее может диктовать необходимость внедрения в рутинную практику акушера-гинеколога видовой идентификации лактофлоры с использованием молекулярно-генетических методов, поскольку *L. iners* относятся к трудно культивируемым бактериям. Патогенный потенциал *L. iners* в определенной

мере подтверждает описанный в литературе случай бактериального перикардита у 6-месячного ребенка [6]. Однако развернутые данные о факторах патогенности *L. iners* пока отсутствуют.

Известно, что протекция и регуляция микробиоценоза влагалища осуществляется филогенетически сформированными механизмами локального неадаптивного иммунитета с участием *Lactobacillus spp.* Так, в результате взаимодействия секретируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемой лактобациллами, с  $H_2O_2$  и хлоридами, образуется гипохлорная кислота – оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью. Именно таким образом  $H_2O_2$ -продуцирующие *Lactobacillus spp.* обеспечивают колонизационную резистентность репродуктивного тракта, препятствуя избыточному обсеменению вагинального биотопа бактериями. Мурамилпептид и липополисахарид клеточной стенки *Lactobacillus spp.* стимулируют систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение уровня секреторных иммуноглобулинов. Помимо иммуностимулирующего эффекта, регуляция численности вагинального биотопа *Lactobacillus spp.* обеспечивается выработкой молочной и других органических кислот, поддерживающих оптимальный для их жизнедеятельности pH среды (3,8-4,5). Наличие высокой адгезивной активности *Lactobacillus spp.* препятствует связыванию условно патогенных микроорганизмов с рецепторами эпителиоцитов слизистой оболочки влагалища. И, наконец, способность к секреции *Lactobacillus spp.* антимикробных соединений – бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ (лизоцим, лактацидин, ацидоцин, лактацин) – обеспечивает подавление роста транзиторных бактерий [7].

Однако результаты отдельных научных исследований подвергают сомнению механизм регуляции вагинальной микроэко системы, связанный с продукцией лактобациллами  $H_2O_2$ , указанных в публикациях ряда авторов, данные которых получены в опытах *in vitro* [8,9]. Новые данные свидетельствуют о том, что даже в присутствии миелопероксидазы, многократно повышающей бактерицидную активность  $H_2O_2$ , в естественных для вагинальной среды анаэробных условиях  $H_2O_2$  не только не подавляет бактерии 17 видов, изолированных при БВ, а, наоборот, обладает большей токсичностью по отношению к самой лактофлоре.

Кроме того, в эксперименте показано, что пониженное содержание ки-

слорода во влагалище препятствует продукции  $H_2O_2$  лактобациллами, а высокая антиоксидантная активность цервико-вагинальной жидкости блокирует бактерицидную активность  $H_2O_2$ . В этой связи авторы связывают бактерицидное действие *Lactobacillus spp.* на БВ-ассоциированную микрофлору не с  $H_2O_2$ , а с молочной кислотой. В случае если обозначенные выше результаты найдут подтверждение в последующих экспериментах, то, возможно, что способность к продукции  $H_2O_2$  лактобациллами уже не будет рассматриваться в качестве показателя их полноценности [10].

Развитие геномики, протеомики и метаболомики в определенной степени способствует переосмыслению понятий «нормальной» или «здоровой» вагинальной микроэко системы. Для определения спектра микробного разнообразия «нормального» вагинального биотопа методом пиросеквенирования были исследованы образцы вагинального материала, полученного от 396 клинически здоровых североамериканских женщин, которые включали четыре этнические группы (европейская, африканская, испаноязычная и азиатская). Полученные результаты были проанализированы с применением специальных алгоритмов биоинформатики, включающих в себя комбинацию скрытых моделей и кластеризацию Маркова. Кластеризация позволила выделить 5 основных типов влагалищных сообществ, в четырех из которых преобладал, соответственно, один из видов - *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, или *L. jensenii*, тогда как пятый тип, характеризовался низким уровнем лактофлоры на фоне доминирования разнообразных условно патогенных бактерий, преимущественно относящихся к видам *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Streptococcus*. Надо отметить, что каталитические функции вагинальной микроэко системы, микробиота которой была представлена БВ-ассоциированными бактериями, сохранялись и при дефиците *Lactobacillus spp.* благодаря способности бактерий родов *Megasphaera*, *Atopobium*, *Streptococcus* продуцировать молочную кислоту. Интересен установленный авторами факт повышения pH вагинальной среды у женщин в испаноязычной (pH  $5.0 \pm 0.59$ ) и африканской (pH  $4.7 \pm 1.04$ ) группах по сравнению с женщинами азиатской (pH  $4.4 \pm 0.59$ ) и европейской (pH  $4.2 \pm 0.3$ ) групп. Результаты данного исследования в определенной степени опровергают укоренившееся убеждение в том, что показателями «здорового» состояния вагинального микробиоценоза является доминирование исключительно *Lactobacillus spp.* и уровень pH ваги-

нальной среды менее 4,5, поскольку если продолжать следовать указанной логике, то значительная часть испаноязычных и африканских женщин, не имеющих клинических проявлений БВ, должны быть отнесены к «нездоровым» по состоянию вагинальной микроэко системы [11]. Аналогичные результаты были получены в более ранних исследованиях, где авторы в качестве доминирующей вагинальной микробиоты у клинически здоровых женщин выделяли бактерии *Atopobium*, *Megasphaera* и *Leptotrichia*, которые также производят молочную кислоту, что позволяет поддерживать кислую среду во влагалище и обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа [12]. Обозначенные выше вариации микробного пейзажа влагалищной экосистемы крайне важны при разработке лечебных мероприятий в данной когорте женщин и должны учитываться производителями пробиотических препаратов.

Результаты многочисленных исследований способствуют более глубокому пониманию эволюционно выработанных механизмов выживания микроорганизмов в естественных условиях обитания. Прежде всего, под этим подразумевается свойство бактерий к образованию микробных биопленок, под которыми понимают сложно организованные сообщества. В биопленках адсорбированные друг к другу и к поверхности бактериальные клетки заключены в продуцируемый ими же биополимерный матрикс. Надо отметить, что биопленкообразование характерно как для симбионтных бактерий (в том числе *Lactobacillus spp.*), так и для патогенных микроорганизмов. Биополимерные субстанции, представленные в основном гликопротеинами, протеогликанами и липополисахаридами, подобно фильтру обеспечивают поступление питательных веществ из окружающей среды к микроорганизмам и одновременно препятствуют проникновению антибактериальных препаратов в глубину биопленки [13]. Последнее приобретает особое значение при разработке терапевтической тактики при лечении персистирующей, толерантной к антибиотикотерапии инфекционной патологии, в частности, при рецидивирующих формах БВ, в патогенезе которых биопленкообразование играет ведущую роль [14]. Коммуникации между бактериями внутри микробного сообщества осуществляется посредством регуляторной системы, обозначаемой как «чувство кворума» (Quorum Sensing, QS-система). Этим термином описывается феномен социального поведения бактерий, который заключается в

том, что микроорганизмы, объединенные одной биопленкой, принимают коллективные решения демократическим путем при помощи «химического голосования» - синтеза высокоспецифичных сигнальных молекул (или аутоиндукторов). Биологический смысл этого явления состоит в том, что механизмы выживания микробиоты (например, продукция бактериоцинов, репликация, переход из некультивированного состояния в культивируемое, синтез различных ферментов и др.) реализуются благодаря организации микробных сообществ, в пределах которых наряду с распределением функциональной «нагрузки» между бактериями имеет место совместное выполнение ряда обязанностей [15].

Необходимо отметить, что влагалище и его уникальная микрофлора формируют тонко сбалансированную динамически изменяющуюся по структуре экосистему [7, 11]. Особое значение в репродуктивном периоде приобретают сдвиги состава вагинальной микробиоты в течение менструального цикла, поскольку одновременно меняется степень восприимчивости слизистой влагалища к различным инфекционным патогенам. Известно, что до 70% здоровых женщин содержат в составе вагинальной микроэкосистемы наряду с *Lactobacillus spp.* один из ведущих микроорганизмов, ассоциированных с БВ, – *G. vaginalis* [16]. Было установлено, что в период менструального кровотечения частота выделения *G. vaginalis* увеличивается до 81% на фоне снижения лактофлоры [16,17]. Исключение составляет вид *L. iners*, влагалищная колонизация которых увеличивается во время менструации [16]. Последнее объясняется тем фактом, что рост *G. vaginalis* и *L. iners* значительно усиливается в присутствии ионов железа [16,18], источником которого при менструации служит гемоглобин эритроцитов. Ранняя пролиферативная (фолликулярная) фаза менструального цикла характеризуется увеличением pH влагалищной среды, что связано с появлением большого числа дегенеративных клеток эндометрия и элементов менструальной крови вследствие чего относительно увеличивается число условно патогенных микроорганизмов, ассоциированных с БВ [19]. Обозначенные динамические изменения в колонизации вагинального микробиоценоза должны учитываться при диагностических и лечебных мероприятиях при БВ.

Не менее важным является изучение структуры микробного сообщества, модели межвидовых бактериальных взаимодействий, расшифровка «язы-



ка общения» микроорганизмов в условиях повышения их численности и разнообразия при дисбиозе влагалища. Молекулярно-генетическими методами удалось значительно расширить спектр микроорганизмов, в различной степени специфичных для БВ, который в настоящее время включает *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, BVAB1 (Bacterial Vaginosis Associated Bacteria), BVAB2, BVAB3, *Megasphaera* type 1, *Megasphaera* type 2, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisi*, *Eggerthella* spp., *Leptotrichia amnionii*, *Sneathia sanguinegens*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella buccalis-like*, *Prevotella* spp. [17, 20].

При БВ формируются различные полимикробные сообщества, способные длительно существовать в вагинальном биотопе благодаря образованию биоплёнок, в частности, известно, что планктонные культуры бактерий в 5 раз более чувствительны к воздействию высоких концентраций  $H_2O_2$  и 4-8 раз – к воздействию молочной кислоты, по сравнению с микроорганизмами, заключенными в биоплёнку [21]. Установлено, что биопленки при БВ структурно представлены преимущественно видом *G. vaginalis*, на который приходится 60-95% от массы пленки, и видом *A. vaginae*, составляющим 1-40% биопленки, соответственно. Надо отметить, что синергизм между указанными микроорганизмами подтверждается тем фактом, что *A. vaginae* крайне редко выделяется в отсутствие *G. vaginalis* [22]. *G. vaginalis* в ряде случаев рассматривают в качестве инициатора формирования биопленки, поскольку первичная колонизация влагалища *G. vaginalis* создает оптимальные условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов [14, 23]. При этом только до 5% от биопленки составляют виды *Lactobacillus* spp. Различные формы синергизма внутри бактериального сообщества при БВ описаны ранее на примере комменсализма *Prevotella bivia* и *G. vaginalis*, который был продемонстрирован in vitro. Продукция *P. bivia* аммиака на средах, обогащенных аминокислотами, способствовала росту *G. vaginalis* [24].

При этом установлено, что удельный вес грамотрицательных микроорганизмов *Prevotella* spp. среди всех анаэробов, изолированных от БВ-позитивных женщин, составляет около 44% [25]. Известно, что для грамотрицательных бактерий, в том числе *Prevotella* spp., патогенетически наиболее существенным, безусловно, является липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) клеточной стенки [25, 26]. Результаты проведенных научных работ свиде-

тельствуют о значительном повышении локальной концентрации ЛПС в цервико-вагинальном секрете при БВ [27]. В других исследованиях было показано, что содержание ЛПС в вагинальном секрете женщин с БВ существенно превышает их уровень у пациентов с нормофлорой влагалища (3235.0 против 46.4 EU/мл, соответственно,  $p < 0.001$ ). Кроме того, авторами выявлено, что лизат клеток *P. bivia* содержит наиболее высокую концентрацию ЛПС (10713.0±306.6 EU/мл) в сравнении с таковым, полученным из клеточной культуры *E. coli* (4679.0±585.3 EU/мл) или *G.vaginalis* (0.07±0.01 EU/мл) [25]. ЛПС через взаимодействие с мембранными толл-подобными рецепторами 4 типа (TLR4) может вызывать экспрессию целого ряда генов провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6), NO-синтетазы, ферментов и регуляторных молекул воспаления иммунокомпетентными клетками. В физиологических концентрациях ЛПС инициирует поликлональную активацию иммунокомпетентных клеток, модифицирует фагоцитарную функцию макрофагов, активирует систему комплемента и др. [26, 28]. При образовании в организме избыточных доз ЛПС запускаются адаптационные иммунные процессы, направленные на связывание и элиминацию ЛПС. Нейтрализация биологической активности ЛПС происходит в результате образования комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком (LBP), с белком, повышающим проницаемость мембран, рецепторами CD14 и TLR4, что приводит к транскрипционной активации и синтезу регуляторного белка NF- $\kappa$ B. Это сопровождается неконтролируемой экспрессией соответствующих генов цитокинов, целого ряда других сигнальных и регуляторных молекул в лимфоцитарных клетках, в частности, синтезом специфических антител к глубоким детерминантам core-региона ЛПС [26, 28, 29]. Возможно, именно вышеперечисленные ЛПС-индуцированные иммунопатологические и патофизиологические реакции детерминируют характерный для БВ симптомокомплекс.

Учитывая такие особенности патогенеза БВ, как дезинтеграция эпителиальных клеток бактериальными протеолитическими ферментами, незавершенность фагоцитоза [30], логично предположить, что часть грамотрицательных бактерий и их ЛПС, высвобождающие при размножении и гибели клеток, способны проникать через влагалищную стенку в венозные и лимфатические сосуды паравагинальной клетчатки и в дальнейшем – в системный кровоток. Действительно, в наших исследованиях было установлено, что при

БВ наблюдается увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня ЛПС-связывающего белка – в 2 раза и титров IgG к core-региону ЛПС – в 1,7 раза по сравнению с нормомикробиоценозом вагинального биотопа [29]. Участие ЛПС в патогенезе БВ согласуется с тем, что указанный синдром протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза [30]. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при БВ, на лейкоциты, поскольку ранее показано их дозозависимое влияние на метаболические эффекты нейтрофилов: малые дозы стимулировали фагоцитоз, большие – снижали фагоцитарную активность и оказывали цитотоксическое действие [26, 28].

Таким образом, адекватная и эффективная медикаментозная коррекция дисбиотических процессов вагинальной микроэко системы должна учитывать полимикробную этиологию БВ, особенности его патогенеза, связанные с формированием биопленок, продукцией бактериальных ферментов, высвобождением ЛПС. Более того, терапевтическая стратегия при БВ, построенная на принципах персонализированного подхода в медицине, должна базироваться на генетических, этнических, социальных аспектах жизни женщины, а также возрастных, гестационных, циклических изменениях количественного и качественного состава вагинальной микрофлоры. В этой связи наряду с использованием антибактериальных препаратов одним из перспективных направлений в профилактике и лечении БВ рассматривают применение пробиотических штаммов лактобацилл, предназначенных для локального и перорального введения, способствующих оказывать позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции вагинальной микроэко системы через стабилизацию и оптимизацию функции нормальной микрофлоры кишечника и влагалища [31-35]. Однако молекулярные механизмы положительного влияния пробиотиков на состояние влагалищного биоценоза окончательно не выяснены и требуют дальнейшего углубленного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Козлов Р.С., Духин А.О. М. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. 16 с.
2. *Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T.* The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. 209 (6): 505-523.
3. *Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R.* The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2011. 118 (5): 533-549.
4. *Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L.* The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J. Infect. Dis.* 1999. 180: 1950-1956.
5. *Petricevic L., Kaufmann U., Domig K.J., Kraler M., Marschalek J., Kneifel W. et al.* Molecular detection of *Lactobacillus* species in the neovagina of male-to-female transsexual women. *Sci. Rep.* 2014. 17 (4): 3746.
6. *Murata K., Hoshina T., Saito M., Ohkusu K., Yamamura K., Tanoue Y. et al.* Bacterial pericarditis caused by *Lactobacillus iners* in an infant. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. 74 (2): 181-182.
7. *Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М.* Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты. *Журн. микробиол.* 2007. 6: 93-100.
8. *Семенов А.В., Сгибнев А.В., Черкасов С.В., Бухарин О.В.* Микробная регуляция антагонистической активности бактерий. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2007. 11: 545-548.
9. *Бухарин О.В., Кремлева Е.А., Сгибнев А.В., Черкасов С.В.* Роль доминантной микрофлоры в механизмах защиты вагинального биотопа женщин. *Журн. микробиол.* 2013. 6: 100-104.
10. *O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A.* In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* 2011. 11: 200.
11. *Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L. et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. 108 (suppl. 1): 4680-4687.
12. *Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J.* Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology.* 2004. 150: 2565-2573.
13. *Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М.* Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ.* 2013. 11 (1): 179-186.
14. *Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P. et al.* Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2005. 106: 1013-1023.
15. *Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М.* «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журн. микробиол.* 2003. 5: 86-93.
16. *Srinivasan S., Liu C., Mitchell C.M., Fiedler T.L., Thomas K.K., Agnew K.J. et al.* Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010. 5: e10197
17. *Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K., Oakley B.B., Marrazzo J.M.* Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007. 45: 3270-3276.
18. *Weinberg E.D.* Iron availability and infection. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. 1790: 600-605.
19. *Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L. et al.* Influence of the normal menstrual cycle on

- vaginal tissue, discharge, and microflora. Clin. Infect. Dis. 2000. 30: 901-907.
20. Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J. Clin. Microbiol. 2010. 48 (5): 1812-1819.
  21. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of Gardnerella vaginalis to hydrogen peroxide and lactic acid. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. 197: 170.
  22. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J. Infect. Dis. 2006. 194: 828–836.
  23. Machado A., Jefferson K., Cerca N. Interactions between Lactobacillus crispatus and BV-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. Int. J. Mol. Sci. 2013. 14 (6): 12004–12012.
  24. Pybus V., Onderdonk A.B. Evidence for commensal, symbiotic relationship between Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 1997. 175 (2): 406-413.
  25. Aroutcheva A., Ling Z., Faro S. Prevotella bivia as a source of lipopolysaccharide in the vagina. Anaerobe. 2008. 14 (5): 256–260.
  26. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. Лечение и профилактика. 2012. 2 (3): 70-76.
  27. Platz-Christensen J.J., Mattsby-Baltzer I., Thomsen P., Wiqvist N. Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. 169: 1161–1166.
  28. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г., Бондаренко В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. Журн. микробиол. 2004. 3: 98-105.
  29. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. Журн. микробиол. 2009. 5: 57-61.
  30. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
  31. Ришук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4: 1-30 [Электронный ресурс]. (Url: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishuk-soavt-2013-4.pdf>).
  32. Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. Drugs. 2006. 66 (9): 1253-1261.
  33. Barrons R., Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin. Ther. 2008. 30 (3): 453-468.
  34. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. New Microbiol. 2013. 36 (3): 229-238.
  35. Abad C.L., Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections-a systematic review. J. Chemother. 2009. 21 (3): 243-252.

Поступила 31.03.2014 г.

(Контактная информация:

**Бондаренко Виктор Михайлович** – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией генетики вирулентности бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Москва, ул. Гамалеи, дом 18; e-mail: [bvmz@yandex.ru](mailto:bvmz@yandex.ru);

**Бондаренко Карина Рустамовна** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; г. Москва, Ивановское ш., дом 7; e-mail: [karinabond@mail.ru](mailto:karinabond@mail.ru)).