

Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации (обзор литературы)

К.Р.Бондаренко¹, Л.А.Озолиня¹, В.М.Бондаренко², В.О.Шпирко¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, лаборатория генетики вирулентности бактерий, Москва (зав. лабораторией — проф. В.М.Бондаренко)

Представлен анализ современных данных по исследованию вагинальной микробиоты при нормомикробиоценозе у беременных и небеременных женщин. Обращено внимание на особенности взаимоотношений внутри микробного сообщества, населяющего вагинальную микроэкосистему клинически здоровых женщин в период гестации. Обсуждаются спорные вопросы, касающиеся механизмов поддержания вагинального микробиоценоза с участием *Lactobacillus spp.*

Ключевые слова: влагалищная микрофлора, беременность, лактобациллы

Features of Vaginal Microecosystem in Gestational Period: a Literature Review

K.R.Bondarenko¹, L.A.Ozolinya¹, V.M.Bondarenko², V.O.Shpirko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhотова);

²Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Laboratory of Genetics of Bacterial Virulence, Moscow (Head of the Laboratory — Prof. V.M.Bondarenko)

The analysis of recent data on the study of the vaginal microbiota with normal microbiocenosis in pregnant and non-pregnant women is presented. Attention is drawn to particular relationships within the microbial community inhabiting the vaginal microecosystem of clinically healthy women during gestation. Some controversial issues concerning mechanisms for maintaining of vaginal microbiocenosis with *Lactobacillus spp.* are discussed.

Key words: vaginal microflora, gestation, *Lactobacillus spp.*

Структура вагинального микробиоценоза является своеобразным индикатором состояния репродуктивного здоровья женщины. В настоящее время изучение микробиоты влагалища при физиологическом и патологическом течении гестации — одна из актуальнейших задач современного акушерства [1]. Влияние состояния вагинального микробиоценоза на исход беременности подтверждается результатами исследования, в ходе которого установлено, что женщины с нормальной вагинальной ми-

крофлорой в I триместре имеют на 75% более низкий риск развития преждевременных родов (до 35 нед) по сравнению с беременными, имеющими дисбиоз влагалища. При этом отсутствие лактобацилл в I триместре коррелирует с повышенным риском развития преждевременных родов в сроках между 25-й и 35-й неделями беременности [2].

На сегодняшний день установлено, что формирование нормобиоты вагинальной микроэкосистемы определяется многими эндо- и экзогенными факторами, а ее структура может значительно варьировать в зависимости от возраста, срока гестации, фазы менструального цикла, этнической принадлежности, характера питания, образа жизни, в том числе модели полового поведения и гигиенических особенностей [3–6].

Результаты целого ряда молекулярно-генетических исследований способствовали существенному расширению представлений о регуляции вагинальной микроэкосистемы в условиях нормы. В настоящее время идентификация бактерий с установлением их филогенетических связей осу-

Для корреспонденции:

Бондаренко Карина Рустамовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Иваньковское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: karinabond@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ществляется путем сравнения последовательностей генов, кодирующих малую субъединицу (16S) рРНК. Последние присутствуют во всех бактериальных клетках, 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 принадлежат к некультивируемым [7].

К особенностям нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин относят многообразие ее видового состава, включающего строгие и факультативные анаэробы и, в меньшей степени, аэробные и микроаэрофильные микроорганизмы [8–11]. Как известно, в репродуктивном периоде влагалище здоровых женщин колонизировано преимущественно лактобациллами [12–15]. В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека» было идентифицировано 20 видов различных представителей лактофлоры, населяющих вагинальный биотоп. При этом для нормоценоза вагинальной микроэкосистемы характерно, как правило, доминирование одного вида лактобацилл, лишь в 8% случаев наблюдений регистрируют наличие более одного вида лактобацилл в вагинальном микробном сообществе [7]. Последнее объясняют реализацией стратегии выживания микроорганизмов — «бактериальной интерференцией», сущность которой заключается в вытеснении одного вида лактобацилл другим в процессе конкурентной борьбы за пищевые ресурсы в вагинальном микробиоценозе. С другой стороны, редкое существование нескольких видов вагинальных лактобацилл при нормоценозе связывают либо с влиянием различных факторов женского организма, определяющих оптимальные условия для колонизации влагалища каким-либо конкретным видом лактобацилл, либо с банальным опережением в скорости заселения вагинального биотопа определенным видом лактобацилл, который впоследствии становится доминирующим [7].

Ранее в качестве превалирующего вида «здоровой» вагинальной микроэкосистемы рассматривали вид *L. acidophilus*. Позже выявили [16] генетическое разнообразие вагинальных лактобацилл, определенное с помощью секвенирования генов 16S rRNA, проведенное на 35 штаммах, выделенных от женщин семи стран мира. Вагинальные изолятты были представлены в основном тремя видами: *L. crispatus*, *jensenii* и *gasseri*. Реже встречались виды *L. vaginalis*, *fermentum*, *lactis*, *paracasei* и *rhamnosus*. Бактерии *L. paracasei* реклассифицированы в новый вид *L. zaeae*. При использовании метода полифазного анализа бактерий комплекса *Lactobacillus acidophilus*, включающего собственно вид *L. acidophilus* и виды *L. gasseri*, *L. johnsoni* и *L. delbrueckii*, установлено значительное сходство представителей видов *L. acidophilus* с *L. delbrueckii*, *L. johnsoni* с *L. gasseri* и умеренное сходство *L. johnsoni* с *L. casei* [17]. Согласно современной таксономической классификации, комплекс *L. acidophilus* включает 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. gallinarum* [7]. Большинство исследователей указывают на явное доминирование вида *L. crispatus* в вагинальном биотопе здоровых небеременных женщин [18, 19]. Наряду с *L. crispatus* в условиях нормоценоза с различной частотой выделяют *L. gasseri* (5%), *L. jensenii* (23%) и *L. iners* (15%) [18]. Кроме того, появились данные о том, что представители лактобациллярной микрофлоры выявляются в 75% случаев в искусственно сформированной неовагине женщин-транссексуалов (male-to-female). При этом наиболее часто изолировали виды *L. gasseri* и *L. crispatus*. Авторы полагают, что основным источником лактофлоры в отсутствии обогащенного гликогеном эпителия может быть кишечная микрофлора [20].

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 [18]. В связи с этим обнаружение характерной лактобациллярной микрофлоры при микроскопии мазков вагинального отделяемого не всегда будет свидетельствовать об отсутствии у женщины дисбиоза влагалища, поскольку лактоморфотипы в видовом отношении могут быть представлены преимущественно *L. iners*. Патогенный потенциал *L. iners*, обусловленный, в частности, наличием у этого вида тиолзависимого гемолизина [21, 22], в определенной мере подтверждает описанный в литературе случай бактериального перикардита у 6-месячного ребенка, этиологическим агентом которого являлись бактерии вида *L. iners* [23].

Лактобациллы выполняют основную роль в поддержании вагинального микробиоценоза за счет выполнения ряда функций. Лактобациллы обеспечивают низкое значение pH (3,8–4,4) влагалищной среды за счет выработки в процессе жизнедеятельности молочной, уксусной, масляной, янтарной и других короткоцепочечных жирных кислот, покрывают стенку влагалища сплошным слоем (биопленкой) и препятствуют адгезии других микробов к рецепторам эпителиоцитов. Высокая адгезивная активность лактобацилл обусловлена липотехвойской кислотой. Данные бактерии участвуют в выработке бактериальной мурамидазы (лизоцима), стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, синтезе иммуноглобулинов, образовании интерферона и интерлейкина-1. Лактобациллы обладают иммуностимулирующими свойствами за счет мурамилдипептида клеточной стенки [12, 15, 24]. Это позволяет им в ассоциации с другими бактериями иметь широкий спектр antimикробной активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Антагонистическая активность лактобацилл обусловлена продукцией ими пероксида водорода, различных бактериоцинов и бактерионоподобных субстанций [24]. Лактобациллы, производящие перекись водорода и antimикробные пептиды, снижают риск развития восходящей инфекции. Однако результаты отдельных научных исследований подвергают сомнению механизм регуляции вагинальной микроэкосистемы, связанный со способностью лактобацилл к синтезу пероксида водорода. Новые данные свидель-

ствуют о том, что даже в присутствии миелопероксидазы, многократно повышающей бактерицидную активность пероксида водорода, в естественных для вагинальной среды анаэробных условиях пероксид водорода не только не подавляет 17 видов условно-патогенных бактерий, специфичных для бактериального вагиноза, а наоборот, обладает большей токсичностью по отношению к самой лактофлоре. Кроме того, в эксперименте показано, что пониженное содержание кислорода во влагалище препятствует продукции пероксида водорода лактобациллами, а высокая антиоксидантная активность цервиковагинальной жидкости блокирует бактерицидную активность пероксида водорода. Ввиду этого авторы связывают бактерицидное действие лактофлоры на условно-патогенную микробиоту не с пероксидом водорода, а преимущественно с молочной кислотой [25].

Бифидобактерии, являющиеся основным симбионтом микрофлоры толстой кишки, сравнительно редко выделяют из влагалища — с частотой около 10–15% [10]. Так же как и лактобациллы, их относят к кислотопродуцирующим микроорганизмам, которые участвуют в создании низких значений pH во влагалище. Бифидобактерии обладают способностью в процессе ферментации образовывать различные короткоцепочечные жирные кислоты, которые вместе с бактериоцинами поддерживают колонизационную резистентность вагинального биотопа.

Основу микробиоценоза влагалища составляют ассоциации лактобацилл с сапрофитными стрептококками,

каталазопозитивными коринебактериями и стафилококками [26, 27]. Количественный и качественный состав представителей влагалищной микрофлоры здоровых женщин репродуктивного возраста, по мнению различных авторов [28], имеет большую вариабельность не только в качественном, но и в количественном отношении (таблица).

Однако регламентированных стандартов в России по количественным характеристикам микрофлоры влагалища на данный момент не существует. Более важным показателем полной микробной сбалансированности является не абсолютная концентрация каждого представителя оппортунистической микробиоты, а отношение общей бактериальной массы к уровню колонизации влагалища лактобациллами. Возможно, поэтому большинство авторов [10, 14, 15], занимающихся данной проблемой, делают акцент на частоту обнаружения во влагалище различных видов микроорганизмов, а не на их концентрацию в вагинальном микробиоценозе.

Для определения спектра микробного разнообразия «нормального» вагинального биотопа методом пиро- секвенирования исследовали образцы вагинального материала, полученного от 396 клинически здоровых североамериканских женщин четырех этнических групп (европейской, африканской, испаноязычной и азиатской) [6]. Полученные результаты были проанализированы с применением специальных алгоритмов биоинформатики, включающих комбинацию скрытых моделей и кластеризацию Маркова, что позволило условно выделить 5 наиболее устойчивых типов (или моделей) вагинальных микробных сообществ (*community state types, CST*). В четырех из них преобладали, соответственно, лактобациллы одного из видов — *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*, тогда как для 5 типа был характерен низкий уровень лактофлоры на фоне доминирования разнообразных условно-патогенных бактерий, преимущественно относящихся к видам *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Streptococcus*. Надо отметить, что каталитические функции 5 типа вагинального сообщества сохранились и при дефиците лактобацилл благодаря способности бактерий родов *Megasphaera*, *Atopobium*, *Streptococcus* производить молочную кислоту. Интересен установленный авторами факт повышения pH вагинальной среды в испаноязычной (pH 5,00 ± 0,59) и африканской (pH 4,70 ± 1,04) группах по сравнению с азиатской группой (pH 4,40 ± 0,59) и группой европейских женщин (pH 4,2 ± 0,3). Результаты данного исследования в определенной степени опровергают укоренившееся убеждение в том, что показателями «здорового» состояния вагинального микробиоценоза являются доминирование исключительно лактофлоры и уровень pH вагинальной среды менее 4,5, поскольку если продолжать следовать данной логике, то значительная часть испаноязычных и африканских клинически здоровых женщин должны быть отнесены к «нездоровым» по состоянию вагинальной микроэкосистемы. 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 под-

Таблица. Состав вагинального микробиоценоза женщин репродуктивного возраста по данным культурального исследования (Wilson M., 2005)

Микроорганизмы	Доля от общего количества микроорганизмов, %
Факультативные анаэробы	
<i>Lactobacillus spp.</i>	50–90
<i>Staphylococcus spp.</i>	0–65
<i>Corynebacterium spp.</i>	0–60
<i>Streptococcus spp.</i>	10–59
<i>Enterococcus spp.</i>	0–27
<i>Gardnerella vaginalis</i>	17–43
<i>Enterobacteriaceae</i>	6–15
<i>Ureaplasma spp.</i>	0–54
Облигатно-анаэробные микроорганизмы	
<i>Eubacterium spp.</i>	0–36
<i>Lactobacillus spp.</i>	29–60
<i>Bacteroides spp.</i>	4–80
<i>Fusobacterium spp.</i>	0–23
<i>Veillonella spp.</i>	9–29
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	14–28
<i>Propionibacterium spp.</i>	0–14
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5–15
<i>Clostridium spp.</i>	5–18
Дрожжевые грибы	
<i>Candida spp.</i>	13–16

держивать кислую среду во влагалище и обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа [29]. Указанные вариации микробного пейзажа влагалищной микроэкосистемы крайне важны при разработке лечебных мероприятий в данной когорте женщин и должны учитываться производителями пробиотических препаратов.

Более того, для адекватной оценки вагинального микробиоценоза необходимо принимать во внимание физиологические структурные изменения влагалищной микробиоты в динамике менструального цикла, связанные с различной эстрогенной насыщенностью организма женщины в фолликулярную и лuteиновую фазы и обусловленные состоянием влагалищной микросреды после менструации [15].

Кроме того, изменения эстрогенного фона наблюдаются в период беременности, во время которой во влагалище увеличивается концентрация гликогена — основного питательного субстрата для лактобактерий [15]. Количество лактобацилл при этом резко возрастает по сравнению с их уровнем у небеременных женщин [30]. Морфофункциональные, физиологические и биохимические изменения в генитальном тракте во время беременности приводят к тому, что состав вагинальной микрофлоры становится менее разнообразным, с выраженным преобладанием лактобацилл в III триместре. Установлено, что характерной особенностью вагинального микробиоценоза в период гестации является не только однородность микробного сообщества, но и его стабильность. В продольных исследованиях было показано, что устойчивость вагинальной микробиоты на протяжении беременности препятствует распространению восходящей инфекции на ткани плода и плодные оболочки, которая, в свою очередь, может приводить к повышению риска развития преждевременных родов (в том числе формированию истмико-цервикальной недостаточности), кровотечений в III триместре беременности, предлежания плаценты, а в некоторых случаях — антенатальной гибели плода. При этом механизмы, посредством которых стабильность бактериального сообщества способствует физиологическому течению гестации, еще предстоит определить [31].

К настоящему моменту опубликованы результаты многочисленных отечественных и зарубежных научных исследований, посвященных оценке вагинальной микробиоты у женщин в период беременности.

Идентификация вагинальной лактофлоры у 155 беременных женщин [32] с применением нескольких методик (культуральные методы, ПЦР в реальном времени, метод время-пролетной масс-спектрометрии) показала лидирование по частоте выделения в условиях нормоценоza *L. crispatus* (более 60%), несколько реже определяли *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*, а на остальные виды лактобацилл приходилось в совокупности около 5,3%. При этом частота изоляции видов *L. rhamnosus* и *L. reuteri*, входящих в состав часто применяемых пробиотиков, из влагалища беременных с нормоценоzом вагинального биотопа составляла лишь 3,6%. Авторы делают вывод, что именно вид *L. crispatus* может быть перспективным для отбора производственных штаммов в качестве пробиотиков для нормализации влагалищной микрофлоры во время беременности. Результаты исследования опровергают пред-

ставление о доминировании вида *L. acidophilus* во влагалище здоровых женщин, поскольку этот вид не был ни разу идентифицирован среди 267 штаммов, выделенных от 155 беременных женщин.

Похожие результаты ранее получила группа шведских исследователей [33], изучавших вагинальную микробиоту 126 здоровых беременных женщин в сроках 11–14 нед гестации. Из 8 выделенных видов лактобацилл *L. acidophilus* не был идентифицирован ни в одном из полученных образцов, с различной частотой были обнаружены следующие виды лактобацилл: *L. gasseri* (26,4%), *L. crispatus* (23,6%), *L. jensenii* (19,4%) и *L. rhamnosus* (9,7%).

Несмотря на предполагаемые, казалось бы, существенные фено- и генотипические различия между российскими беременными женщинами и японскими, частота изоляции представителей лактофлоры из вагинального биотопа была практически идентична [34]. По итогам видовой идентификации лактобацилл 98 здоровых беременных японских женщин в сроках от 5 до 36 нед гестации было установлено явное доминирование *L. crispatus* (61,2%), далее следовали *L. jensenii* (29,6%), *L. gasseri* (33,7%) и *L. iners* (39,8%).

Для сравнения влагалищной микробиоты в период гестации и вне ее было проведено перекрестное исследование вагинальной микробиоты в двух группах — беременных и небеременных женщин — статистически сопоставимых по возрасту, весу, анамнезу, в том числе паритету, вредным привычкам и т.д. При этом изучили 68 образцов материала, полученного от 24 здоровых беременных (в период гестации от 18 до 40 нед), с 301 образцом от 60 небеременных пациенток. В результате было установлено, что течение беременности сопровождается значительным снижением разнообразия вагинальной микробиоты по сравнению с вагинальным состоянием небеременных, во влагалищной микрофлоре которых преимущественно доминировали *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. johnsonii*, а также виды *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetales*.

Однако при изучении в динамике гестации лактофлоры 64 здоровых мексиканских женщин [5], чья беременность завершилась родами через естественные родовые пути, были получены несколько иные результаты. Взятие материала в группе обследуемых женщин осуществляли последовательно: в I триместре в количестве 16 образцов (25%), во II триместре — 25 (39%), в последнем — 23 (36%). В данном исследовании наиболее часто выделяемым видом оказался вид *L. acidophilus*, обнаруженный в 78% образцов, далее следовали *L. iners* — в 54%, *L. gasseri* — в 20%, а реже всего изолировали *L. Delbrueckii* — в 6%. При этом 43% женщин были колонизированы одним, двумя или тремя различными видами лактобацилл.

В ретроспективном исследовании по типу «случай–контроль», цель которого — сравнительная оценка постоянства состава вагинальной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста вне и в период гестации, приняли участие 32 небеременные пациентки и 22 беременные женщины, родившие без каких-либо осложнений в срок [31]. На протяжении 16 нед наблюдения производили взятие материала вагинального отделяемого в среднем 27,5 раза (20,7; 29,0) у небеременных женщин и 6,5 раза (6,0; 7,0) — у беремен-

ных. Установлено, что у беременных с физиологическим течением гестации вагинальное микробное сообщество 5 типа (CST по Ravel et al., 2011), представленное преимущественно видами *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*, *Parvimonas*, *Mobiluncus*, встречалось статистически значимо реже, чем в группе небеременных женщин. Кроме того, для здоровых беременных женщин было свойственно повышение уровня колонизации влагалища *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*, а структура вагинальной микрофлоры при этом отличалась большей стабильностью на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с небеременными обследуемыми. При этом особый интерес представляет тот факт, что межэтнические различия в уровне колонизации влагалища лактобациллами вне беременности (у женщин европейской расы этот показатель был статистически значимо выше) в период гестации исчезали, что свидетельствует о важности доминирования лактофлоры для нормального течения гестации вне зависимости от этнической принадлежности. Однако, несмотря на все обнаруженные различия в микробных композициях беременных и небеременных женщин, у авторов нет доказательств того, что эти особенности состава вагинальной микроэкосистемы могут иметь какое-либо диагностическое значение.

В другом исследовании [20] приводится характеристика микрофлоры 111 беременных в конце I триместра, родивших в срок и преждевременно. Установлено, что влагалище 56% беременных, родивших в срок, было в состоянии колонизации двумя или более видами лактобацилл с преобладанием *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. johnsonii* и *L. jensenii*, а у остальных 44% женщин, закончивших беременность в 36–42 нед, из вагинальной микроэкосистемы был изолирован только один вид *Lactobacillus*. При этом у 92% женщин с преждевременными родами вагинальный биотоп был также заселен только одним видом лактобацилл, который в 11 из 13 (85%) случаев был отнесен к виду *L. iners*. Среди беременных со срочными родами вид *L. iners* встречался лишь у 16 из 98 (16%), ($p < 0,001$). Известно, что вид *L. iners* в равной степени способен адаптироваться к условиям нормоценоза и дисбиоза, самостоятельно регулируя экспрессию тех или иных собственных генов. В условиях дисбиоза вид *L. iners* продуцирует холестеринзависимый цитолизин [21, 22], разрушающий клеточные стенки, участвует в расщеплении глицерина, муцина. Вид *L. iners* не может, подобно другим лактобациллам, эффективно защищать женский организм от патогенных микроорганизмов, а наоборот, предрасполагает к заселению влагалища условно-патогенной микрофлорой и, по всей видимости, способен катализировать процессы, потенциально связанные с инициацией преждевременной родовой деятельности.

Изменения структуры вагинального микробиоценоза в динамике гестации и их последствия изучались в продолжительном исследовании на 100 беременных женщинах европейской расы [36]. Взятие вагинального отделяемого производили в сроки $8,6 \pm 1,4$, $21,2 \pm 1,3$ и $32,4 \pm 1,7$ нед. Микроскопия мазков вагинального отделяемого по Граму в I триместре беременности выявила преобладание лактоморфотипов в 77 из 100 препаратов. В 13 случаях

наблюдения нормоценоз вагинального биотопа в I триместре трансформировался в дисбиоз во II или III триместре (16,9%). Было установлено, что риск конвертации нормофлоры в дисбиотический вариант увеличивался 10-кратно в тех случаях, когда лактофлора была представлена преимущественно видами *L. gasseri*/*L. iners*, и снижался 5-кратно в случае преобладания в условиях нормоценоза вида *L. crispatus*. По мнению авторов, стабильность вагинального микробиоценоза определяется видовой принадлежностью лактобацилл, колонизирующих влагалище в условиях нормы. При этом неблагоприятным вариантом считается доминирование *L. gasseri* и/или *L. iners*, не способных обеспечить устойчивость вагинальной микрофлоры на протяжении беременности, в отличие от *L. crispatus*.

Известно, что лактофлора обладает защитной, ферментативной, витаминообразующей и иммуностимулирующей активностями, что определяет ее значимость для нормального функционирования женской репродуктивной системы в целом. Однако молекулярные механизмы реализации протективного потенциала лактофлоры в отношении развития плода, исхода родов и здоровья новорожденного до конца еще не установлены и нуждаются в дальнейшем изучении. Большинство исследований, посвященных анализу качественного состава вагинальной микрофлоры в период гестации и определению ее значимости для исхода беременности, постулируют идентичные выводы. Во-первых, имеются многочисленные указания на причинно-следственные связи между развитием микробного дисбаланса в вагинальном биотопе и увеличением риска развития преждевременных родов. Во-вторых, в основе физиологического течения беременности и благополучного ее исхода лежит стабильность и относительная однородность вагинальной микробиоты с преобладанием вида *L. crispatus*, в то время как с *L. iners* связывают повышенение вероятности развития отдельных акушерских осложнений.

Таким образом, интенсивное развитие геномики, протеомики, метаболомики, транскриптомики кардинально изменило представления о структуре и функциях нормобиоты влагалища как в период гестации, так и вне ее. В связи с этим становится совершенно очевидной необходимость переосмысления понятий «нормальной» («здоровой») и «аномальной» («незддоровой») вагинальной микроэкосистемы на клиническом, микробиологическом и иммунологическом уровнях.

Литература

1. Donati L., Di Vico A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Arch Gynecol Obstet. 2010. V.281. P.589–600.
2. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. 2009. V.116 (10). P.1315–1324.
3. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика): Учебно-пособие для врачей. М., 2010. 30 с.
4. Черезова Ю.М. Нарушение биоценоза влагалища у беременных женщин // Фундаментальные исследования. 2012. Т.2. С.156–158.

5. Hernandez-Rodriguez C., Romero-Gonzalez R., Albani-Campanario M. et al. Vaginal microbiota of healthy pregnant Mexican women is constituted by four Lactobacillus species and several vaginosis-associated bacteria [Electronic resource] // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [Official website]. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/851485> (accessed: 10.09.2014).
6. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc Natl Acad Sci USA. 2011. V.108 (Suppl 1). P.4680–4687.
7. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // Br J Obstet Gynaecol. 2011. V.118 (5). P.533–549.
8. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гин. 2005. №3. С.10–13.
9. Бондаренко К.Р., Озолиня Л.А., Бондаренко В.М. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции// Акуш. и гин. 2014. №8. С.127–132.
10. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: Бином, 2008. 192 с.
11. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых органов и препараты для ее коррекции. М.: Актеон, 2011. 72 с.
12. Валышев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // Журн. микробиол. 2001. №4. С.78–84.
13. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Покровская М.С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. М., 2005. С.1–5.
14. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? // Акуш. и гин. 2011. №1. С.57–65.
15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
16. Pavlova S.I., Kilic A.O., So J.S. et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences // J Appl Microbiol. 2002. V.92 (3). P.451–459.
17. Berger B., Pridmore R.D., Barreto C. et al. Similarity and differences in the Lactobacillus acidophilus group identified by polyphasic analysis and comparative genomics // J Bacteriol. 2007. V.189 (4). P.1311–1321.
18. 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. V.180. P.1950–1956.
19. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Видовая идентификация влагалищных лактобактерий, выделенных у женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гин. 2012. №3. С.60–64.
20. Petricevic L., Kaufmann U., Domig K.J. et al. Molecular detection of Lactobacillus species in the neovagina of male-to-female transsexual women [Electronic resource] // Scientific Reports [Official website]. URL: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep03746> (accessed: 15.09.2014).
21. Verstraelen H., Verhelst R., Claeys G. et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L.crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L.gasseri* and/or *L.iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora [Electronic resource] // BMC Microbiology [Official website]. 2009. V.9. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/9/116> (accessed: 13.09.2014).
22. Rampersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolytic produced by Lactobacillus iners // Bacteriol. 2011. V.193 (5). P.1034–1041.
23. Murata K., Hoshina T., Saito M. et al. Bacterial pericarditis caused by Lactobacillus iners in an infant // Diagn Microbiol Infect Dis. 2012. V.74 (2). P.181–182.
24. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий // Вестник СПбГУ, 2013. Сер.11. Вып.1. С.179–186.
25. 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 [Electronic resource] // BMC Infectious Diseases [Official website]. 2011. V.11 (200). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/200> (accessed: 19.09.2014).
26. Alderberth I., Lindberg E., Aberg T. et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? // Pediatric Res. 2006. V.59 (1). P.96–101.
27. Черкасов С.В. Микробная экология репродуктивного тракта женщин // Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. С.337–388.
28. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 2005. 476 p.
29. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods // Microbiology. 2004. V.150. P.2565–2573.
30. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А. Кишечная микробиота и пробиотики в период беременности // Педиатрия. 2012. Т.91. №6. С.87–95.
31. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term [Electronic resource] // Microbiome [Official website]. 2014. V. 2 (18). URL: <http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/18> (accessed: 27.09.2014).
32. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии — современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе // Акуш. и гин. 2013. №7. С.18–23.
33. Kiss H., Kügler B., Petricevic L. et al. Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy // BJOG. 2007. V.114 (11). P.1402–1407.
34. Tamrakar R., Yamada T., Furuta I. et al. Association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women [Electronic resource] // BMC Infectious Diseases [Official website]. 2007. V.7 (128). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/128> (accessed: 07.09.2014).
35. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy [Electronic resource] // PLoS One [Official website]. 2012. V.7 (6). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374618/> (accessed: 13.09.2014).
36. Verstraelen H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment // Expert Rev Anti Infect Ther. 2009. V.7. P.1109–1124.

Информация об авторах:

Озолиня Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125467, Москва, Иваньковское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: ozoliniya@yandex.ru

Бондаренко Виктор Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией генетики вирулентности бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи
Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Телефон: (499)193-6118
E-mail: bvmz@yandex.ru

Шпирко Валерия Олеговна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Иваньковское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: shpirko-valerya@ya.ru