

Антиинфекционная защита влагалища у женщин репродуктивного возраста (мини-обзор)

© О.П. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, В.М. ИВАННИКОВА^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий» Минобрнауки России, Воронеж, Россия;

³ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Некультуральные методы исследования микробиоты женского репродуктивного тракта, в том числе высокопроизводительное секвенирование 16S рРНК, позволяют наиболее полно оценить состав микробиома и выделить доминирующие микроорганизмы. Однако работы, посвященные влиянию типов микробиома влагалища на местную иммунореактивность, являются единичными. Нами проведен поиск работ в базах данных eLibrary, Google Academy, EBSCO, ResearchGate и PubMed, опубликованных в течение последних 20 лет. Выполнен анализ взаимосвязи типов влагалищного микробиома и состояния компонентов местного иммунитета. Установлено, что типы микробиома, в которых доминируют лактобактерии, способны поддерживать целостность эпителиального барьера, низкий уровень pH влагалищной слизи, препятствуют индукции воспалительного ответа. Эти свойства наиболее выражены у типа микробиома CST I, в котором доминирует *Lactobacillus crispatus*, в наименьшей степени — у микробиома CST III, в котором доминирует *Lactobacillus iners*. Тип микробиома CST IV, ассоциированный с преобладанием нелактобациллярной флоры, приводит к стимуляции синтеза антимикробных пептидов, активации макрофагов и дендритных клеток, увеличению числа натуральных клеток-киллеров, CD4+ Т-лимфоцитов, Th17 лимфоцитов. Эти данные необходимо учитывать при разработке мер профилактики акушерских и гинекологических осложнений.

Ключевые слова: микробиом, иммунитет, влагалище, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, Т-лимфоциты, эпителиоциты, нейтрофилы, макрофаги.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедева О.П. — <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>

Иванникова В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3103-7864>

Автор, ответственный за переписку: Лебедева О.П. — e-mail: safonova2@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лебедева О.П., Иванникова В.М. Антиинфекционная защита влагалища у женщин репродуктивного возраста (мини-обзор). *Проблемы репродукции*. 2023;29(6):95–101. <https://doi.org/10.17116/repro20232906195>

Antimicrobial defense of the vagina in reproductive age women (mini-review)

© O.P. LEBEDEVA^{1,2}, V.M. IVANNIKOVA^{1,3}

¹Belgorod State University, Belgorod, Russia;

²Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia;

³Municipal clinical hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

ABSTRACT

Non-cultural methods for studying the microbiota of the female reproductive tract, including high-throughput 16S rRNA sequencing, allow to provide the most complete assessment of the composition of the microbiome and to define dominant species of the microorganisms. However, there is little research on the influence of vaginal microbiome types on local immunity. A review of the literature on the relationship of vaginal microbiome and local immunity was performed, based on publications in Elibrary, Google Academy, EBSCO, Researchgate and Pubmed databases over the past 20 years. It has been found that microbiome types dominated by lactobacilli are able to maintain the integrity of the epithelial barrier, low pH of vaginal mucus, and prevent the induction of an inflammatory response. These properties are most pronounced in CST I microbiome type, which is dominated by *Lactobacillus crispatus*, and least pronounced in the CST III microbiome, which is dominated by *Lactobacillus iners*. Microbiome type CST IV, associated with the predominance of non-*Lactobacillus* flora, leads to the stimulation of the antimicrobial peptides production, activation of macrophages and dendritic cells, an increase of natural killer cells, CD4+ T-lymphocytes, Th17 lymphocytes. These data should be taken into account when developing measures to prevent obstetrical and gynecological complications.

Keywords: microbiome, immunity, vagina, reproductive tract, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, t-lymphocytes, epithelial cells, neutrophils, macrophages.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lebedeva O.P. — <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>

Ivannikova V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3103-7864>

Corresponding author: Lebedeva O.P. — e-mail: safonova2@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Lebedeva OP, Ivannikova VM. Antimicrobial defense of the vagina in reproductive age women (mini-review). *Problemy Reproduktcii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2023;29(6):95–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20232906195>

ВВЕДЕНИЕ

Микробиоценоз женского репродуктивного тракта представляет собой экологическую нишу, включающую в себя эпителиальный барьер, секрет желез эпителия, иммунокомпетентные клетки и специфические микроорганизмы [1–5].

В последние два десятилетия использование некультуральных методов, в частности высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК, значительно расширило представления о микробиоме женского репродуктивного тракта [1, 6]. Обнаружен ряд анаэробных микроорганизмов, которые ранее не выявлялись культуральными методами [7]. Установлено также, что некоторые из этих микроорганизмов способны вызывать акушерские и гинекологические осложнения [8, 9]. Однако данные о взаимосвязи типов влагалищного микробиома и состояния компонентов местного иммунитета являются единичными.

Цель данной работы — оценить влияние микроорганизмов, доминирующих в разных типах микробиома влагалища, на состояние эпителиального барьера, секрецию провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, количество и функции иммунокомпетентных клеток. Проведен поиск работ в базах данных eLibrary, Google Academy, EBSCO, ResearchGate и PubMed, опубликованных в течение последних 20 лет.

МИКРОБИОМ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Наиболее известная классификация микробиома влагалища предложена J. Ravel и соавт. (2011, 2012). Авторы предложили разделить микробиом на пять типов в зависимости от преобладающих микроорганизмов: CST I (с преобладанием *Lactobacillus crispatus*), CST II (с преобладанием *Lactobacillus gasseri*), CST III (с преобладанием *Lactobacillus iners*), CST V (с преобладанием *Lactobacillus jensenii*), CST IV (с преобладанием нелактобациллярной анаэробной микрофлоры) [10, 11].

В дальнейшем эта же группа авторов разработала новую классификацию VALENCIA (*V*aginaL community state typE Nearest CentroId cAssifier), в которой предложила выделить подтипы в типах CST I, CST II и CST IV (см. таблицу) [12]. CST IV-A и CST IV-B являются микробными сообществами, ассоциированными с бактериальным вагинозом [10, 12], но для подтипа CST IV-C клиника бактериального вагиноза не характерна.

Микроорганизмы, доминирующие в том или ином сообществе, оказывают непосредственное влияние на состояние иммунной защиты организма хозяина.

МИКРОБИОМ ВАГИАЛИЩА И МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Изучение микробиома некультуральными методами выявило новые взаимосвязи между преобладанием отдельных видов бактерий и состоянием компонентов местного иммунитета. В частности, установлено, что ряд анаэробных микроорганизмов, ранее не выявлявшихся культуральными методами, может оказывать выраженное влияние на состояние эпителиального барьера, продукцию антимикробных пептидов и количество иммунокомпетентных клеток.

Эпителиальный барьер. Вагиалище выстлано многослойным плоским неороговевающим эпителием, под влиянием эстрадиола продуцирующим гликоген у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, в эпителии находятся Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки, а во влагалищной слизи — иммуноглобулины IgG и IgA [13].

В эпителии вагиалища отсутствуют железы, поэтому вагиалищная слизь, покрывающая вагиалищный эпителий, продуцируется железами цервикального канала. Она состоит из воды, белков, липидов и гликопротеидов (муцинов).

L. crispatus не имеет ферментов, способных разрушать муцин, в то время как *Gardnerella vaginalis* такой способностью обладает [13]. Кроме того, *L. crispatus*, в отличие от *L. iners* и *G. vaginalis*, не продуцирует цитозин и поэтому не обладает способностью разрушать эпителиальные клетки организма хозяина [13–15].

Бактерии *Gardnerella* и *Prevotella*, характерные для CST IV, способны продуцировать ферменты фукозидазу и сиалидазу, разрушающие муцин [16]. Бак-

Типы и подтипы микробиома вагиалища

Vaginal microbiome type and subtypes

Тип	Подтип	Доминирующий микроорганизм
CST I	A	<i>Lactobacillus crispatus</i> (в большом количестве)
	B	<i>Lactobacillus crispatus</i> (в умеренном количестве)
CST II	A	<i>Lactobacillus gasseri</i> (в большом количестве)
	B	<i>Lactobacillus gasseri</i> (в умеренном количестве)
CST III	—	<i>Lactobacillus iners</i>
CST IV	A	<i>Candidatus Lachnocurva vaginae</i> (BVAB1)
	B	<i>Gardnerella vaginalis</i>
	C	C0 — <i>Prevotella</i>
		C1 — <i>Streptococcus</i> C2 — <i>Enterococcus</i> C3 — <i>Bifidobacterium</i> C4 — <i>Staphylococcus</i>
CST V	—	<i>L. jensenii</i>

терии *Gardnerella* также способны продуцировать цитолизины, разрушающие эпителиоциты влагалища, что, вероятно, способствует запуску каскада воспаления [17].

Однако в культуре эпителиальных клеток влагалища один из представителей CST IV *Atopobium vaginae* стимулирует экспрессию муцина 1 (обеспечивающего антибактериальную защиту) и муцина 3 (обеспечивающего апоптоз Th1-лимфоцитов), не влияя на экспрессию муцина 4, муцина 16 и муцина 5A. *L. crispatus* и *L. iners* в культуре клеток не влияют на продукцию муцинов [18].

Уровень pH влагалища. Поддержание низкого уровня pH влагалища имеет огромное значение для защиты от патогенных микроорганизмов. Кислая среда способна ингибировать рост патогенных микроорганизмов (*G. vaginalis*, *Escherichia coli*, *Prevotella*) [19, 20].

Известно, что среди всех бактерий, входящих в состав микробиома влагалища, наибольшей способностью продуцировать молочную кислоту и обеспечивать наиболее низкий уровень pH, является *L. crispatus* [10]. Среди всех лактобактерий наименьшей способностью к продукции молочной кислоты обладает *L. iners*, которая конвертирует глюкозу только в L-лактат, но не способна продуцировать D-лактат [21, 22]. Поэтому у пациенток с CST III уровень pH влагалища выше, чем у женщин с микробными сообществами, в которых доминируют другие типы лактобактерий.

Способность лактобактерий продуцировать D-лактат оказывает влияние на состояние местной иммунореактивности влагалища. В культуре клеток влагалища, контаминированных лактобактериями и *G. vaginalis*, выявлена отрицательная корреляция между уровнем D-лактата и провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, что препятствует индукции избыточного воспаления [23].

В сообществах с преобладанием *L. iners* (CST III) соотношение между L-лактатом и D-лактатом имеет прямую сильную корреляционную связь с уровнями индуктора металлопротеиназы внеклеточного матрикса (EMMPRIN) и матриксной металлопротеиназы 8 (MMP-8) во влагалищной слизи. EMMPRIN и MMP-8 способствуют разрушению внеклеточного матрикса, что приводит к восходящей инфекции из-за миграции бактерий из влагалища в матку [24].

Однако по данным M.T. France и соавт. (2020), наиболее высокий уровень pH среди всех сообществ, в которых доминируют лактобактерии, выявлен в сообществе CST II (с преобладанием *L. gasseri*). В то же время CST III (с преобладанием *L. iners*) и CST V (с преобладанием *L. jensenii*) занимали второе место после сообщества CST I (с преобладанием *L. crispatus*) [12].

Тип микробного сообщества CST IV в целом отличается более высоким уровнем pH по сравнению с сообществами, в которых доминируют лактобакте-

рии, с максимумом для подтипов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (CST IV-A и CST IV-B). Подтипы CST IV-C, если в них доминируют *Bifidobacterium*, *Enterococcus* и *Staphylococcus* (подтипы CST IV-C3, CST IV-C2 и CST IV-C4 соответственно), характеризуются более низким уровнем pH по сравнению с подтипом CST IV-C1 (с преобладанием *Streptococcus*) [12].

Перекись водорода и бактериоцины. *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, но не *L. iners*, в присутствии кислорода способны продуцировать перекись водорода, подавляя тем самым рост анаэробных микроорганизмов [13, 25]. Все лактобактерии также способны продуцировать бактериоцины — специфические белки, способные подавлять жизнедеятельность определенных видов или штаммов бактерий [26]. Бактерии, относящиеся к CST-IV, напротив, способны вырабатывать биогенные амины, подавляющие рост лактобактерий [27].

Антимикробные пептиды. Важным компонентом иммунной защиты влагалища являются антимикробные пептиды [28]. Они секретируются преимущественно нейтрофилами и эпителиальными клетками и могут вырабатываться в ответ на микробные стимулы [29]. Антимикробные пептиды участвуют в элиминации бактерий, грибов, вирусов [30], а также способны модулировать неспецифический и специфический иммунный ответ [31].

Присутствие *L. crispatus*, *L. iners*, *Prevotella bivia* и *Atopobium vaginae* не влияет на продукцию в культуре клеток влагалища таких антимикробных пептидов, как секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз (SLPI) и человеческий β -дефензин 1 (hBD1) [32]. В то же время уровень человеческого β -дефензина 2 (hBD2) значительно увеличивается в присутствии *L. iners*, *A. vaginae* и *P. bivia*.

Эпителиоциты как клетки иммунной системы. Эпителиоциты способны распознавать лиганды микроорганизмов с помощью Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs), а также NOD-подобных рецепторов и других типов сигнальных рецепторов [33—35]. Данные рецепторы являются сигнальными рецепторами, расположенными преимущественно на клетках системы врожденного (неспецифического) иммунитета [36—39]. Они первыми распознают компоненты бактерий, вирусов и грибов, индуцируя иммунный ответ и регулируя его интенсивность [40, 41].

В культуре клеток эпителия влагалища показано, что *L. crispatus* значительно снижает секрецию IL-6 и IL-8, индуцированную полицитидиловой кислотой, которая стимулирует TLR3, распознающий двухцепочечную вирусную РНК [42]. У *L. jensenii* такие свойства не выявлены. Однако присутствие *L. crispatus* или *L. jensenii* в культуре клеток значительно снижает секрецию IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) после стимуляции фибробласт-стимулирующим лигандом (FSL-1). Данный лиганд спосо-

бен стимулировать рецепторы TLR2/6, распознающие липотейхоевую кислоту, пептидогликан грамположительных бактерий и полисахариды клеточной стенки грибов. Таким образом, присутствие лактобактерий способно снижать интенсивность воспаления, индуцированного вирусной, грибковой и бактериальной инфекцией.

Интересно, что доминирующий микроорганизм CST III *L. iners* и один из типичных представителей CST IV *A. vaginae*, наоборот, увеличивают экспрессию белков сигнальных путей Toll-подобных рецепторов (IRF1, IRAK2, NFKB1A и провоспалительного цитокина TNF- α) в культуре клеток, в то время как *L. crispatus* и *P. bivia* не влияют на экспрессию этих генов [32]. Таким образом, *L. iners*, в отличие от *L. crispatus*, может индуцировать воспаление путем стимуляции Toll-подобных рецепторов. Этим она похожа на *A. vaginae*, наличие которого ассоциировано с бактериальным вагинозом.

Провоспалительные цитокины и хемокины. Выше мы отметили, что *L. crispatus* и *L. jensenii* в культуре клеток не влияют или снижают продукцию провоспалительных цитокинов, вызванную лигандами вирусов, грибов и грамположительных бактерий при стимуляции Toll-подобных рецепторов [42]. Клинические наблюдения подтвердили, что присутствие *L. crispatus* и *L. jensenii* во влагалище не влияет на воспаление или снижает уровень провоспалительных цитокинов [18].

В то же время у пациенток с типом микробиома, в котором доминируют нелактобациллярные анаэробные микроорганизмы, в 4 раза чаще наблюдается увеличение уровней провоспалительных цитокинов, чем у пациенток с доминирующей лактобациллярной флорой [43]. Так, у пациенток с типом влагалищного микробиома, в котором преобладает нелактобациллярная флора, наблюдается статистически значимое увеличение уровней TNF- α , IL-1 α , IL-8, IL-12p70, γ -интерферона и IL-10 [44].

Эпителиальные клетки цервикального канала продуцируют больше провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6 в присутствии *Prevotella amnii*, *P. bivia*, *G. vaginalis*. В присутствии *Clostridium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *A. vaginae* и *Sneathia* увеличивается уровень цитокина PC1 по сравнению с присутствием *L. crispatus* [44].

Колонизация эпителиальных клеток влагалища *Staphylococcus epidermidis* приводит к увеличению выработки IL-8, IL-1b, IL-1Ra, TNF- α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF по сравнению с неколонизированными культурами клеток [42, 45].

Продукция хемокина CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20), являющегося хемоаттрактантом для лимфоцитов и дендритных клеток, в культуре клеток влагалища увеличивается в присутствии бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (*P. bivia*

и *A. vaginae*). В присутствии *Lactobacillus* продукция данного хемокина не изменяется [32].

Дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Методом проточной цитометрии не обнаружены статистически значимые различия в количестве макрофагов и дендритных клеток у пациенток с лактобациллярным и нелактобациллярным типом микробиома [43]. Однако на уровне экспрессии специфических генов выявлены статистически значимые различия: увеличение экспрессии 35 генов и снижение экспрессии 2 генов у пациенток с нелактобациллярным типом микробиома по сравнению с типами микробиома, в которых преобладали лактобактерии. В основном изменения экспрессии затронули гены сигнальных путей TLR, NOD-подобных рецепторов, NF- κ B и TNF- α [43]. В частности, в популяции моноцитов наблюдалось увеличение экспрессии 20 генов, а в популяции дендритных клеток — 19 генов, активирующихся в ответ на стимуляцию TLR4 липополисахаридами грамотрицательных бактерий.

Нейтрофилы. Миграция нейтрофилов в культуре клеток увеличивается в ответ на присутствие *Mobiluncus*, в то время как *L. crispatus* на миграцию нейтрофилов не влияет [46]. Известно, что количество нейтрофилов увеличивается при наличии бактериального вагиноза [47].

Натуральные клетки-киллеры. Данные клетки врожденного иммунитета обеспечивают быстрый иммунный ответ, уничтожая клетки, инфицированные вирусами и другими микроорганизмами, персистирующими внутриклеточно. Известно, что у пациенток с преобладанием во влагалище *G. vaginalis* и грамотрицательных анаэробов уровень натуральных клеток-киллеров в периферической крови статистически значимо выше, чем у пациенток с другими типами микробиоты [48].

В-лимфоциты. В литературе нет данных о влиянии типа микробиома на количество В-лимфоцитов. Однако показано, что способность IgA связываться с влагалищной микробиотой выше у пациенток с CST I (с преобладанием *L. crispatus*) по сравнению с другими типами микробиома [49]. Для IgG такой закономерности выявлено не было. Известно также, что основной представитель CST IV *G. vaginalis* способна вырабатывать гидралазы, разрушающие IgA [50].

Т-лимфоциты. У пациенток, в микробиоме которых преобладала нелактобациллярная флора, наблюдалось 17-кратное увеличение CD4+CCR5+ Т-лимфоцитов, являющихся мишенью для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), по сравнению с CST I, в котором преобладает *L. crispatus* [44]. Это сопровождается увеличением уровней MIP-1 α и MIP-1 β , которые являются хемокинами для данного типа клеток. Вероятно, это одна из причин того, что наличие анаэробной флоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом, является фактором риска заражения ВИЧ [51].

В этом же исследовании оценивали секрецию цитокинов, ассоциированных с субпопуляциями Th2 и Th17 у пациенток с различными типами влагалищного микробиома. Не выявлены различия в уровнях цитокинов, ассоциированных с Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13), у пациенток с различными типами микробиома. Однако обнаружено увеличение уровней цитокинов, ассоциированных с Th17 (IL-17, IL-23 и IL-1 β) у пациенток с преобладанием *G.vaginalis* и других анаэробов. Известно, что Th17 способствуют увеличению репликации ВИЧ [52]. Увеличение Th17 также характерно для невынашивания беременности ранних сроков, в то время как регуляторные Т-лимфоциты (Treg) обеспечивают толерантность к наполовину чужеродному плоду. Известно, что Th17 и Treg могут дифференцироваться друг в друга под действием определенных стимулов. Поэтому увеличение уровня Th17 может приводить к прерыванию беременности в раннем сроке.

ВЫВОДЫ

Изучение влагалищной микробиоты культуральными методами не дает полного представления о структуре микробных популяций, так как микробиомом влагалища содержит большое количество факультативных и облигатных анаэробов. Использование некультуральных методов, таких как высокопроизводительное секвенирование 16S рПНК, дает гораздо

больше информации о структуре микробиома и доминирующих в нем микроорганизмах.

Количество работ, в которых оценивали влияние микробиома на состояние местной иммунореактивности, невелико. Однако большинство из них показывает, что преобладание лактобактерий, особенно *L.crispatus*, во влагалищном микробиоме оказывает благоприятное воздействие на состояние иммунитета, способствуя снижению уровней провоспалительных цитокинов. Лактобактерии, в отличие от микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, не нарушают целостность эпителиального барьера, не влияют на продукцию муцина, способствуют поддержанию низкого уровня рН.

Типы микробиома, ассоциированные с преобладанием нелактобациллярной флоры, приводят к стимуляции синтеза антимикробных пептидов, активации макрофагов и дендритных клеток, увеличению числа натуральных клеток-киллеров, CD4+ Т-лимфоцитов, Th17 лимфоцитов.

Таким образом, лактобациллярная микрофлора оказывает благоприятное действие на состояние местной иммунореактивности, в то время как тип микробиома CST IV ассоциирован с наличием воспалительных изменений в нижних отделах женского репродуктивного тракта.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- van deWijgert JHHM, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):859-864. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>
- Lebedeva O, Popov V, Syromyatnikov M, Starkova N, Maslov A, Kozarenko O, Gryaznova M. Female reproductive tract microbiome and early miscarriages. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 2023;131(2):61-76. <https://doi.org/10.1111/apm.13288>
- Gryaznova M, Lebedeva O, Kozarenko O, Smirnova Y, Burakova I, Syromyatnikov M, Maslov A, Popov V. Lower Genital Tract Microbiome in Early Pregnancy in the Eastern European Population. *Microorganisms*. 2022;10(12):2368. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122368>
- Лебедева О.П., Грязнова М.В., Козаренко О.Н., Сыромятников М.Ю., Попов В.Н. Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(4):433-450. Lebedeva OP, Gryaznova MV, Kozarenko ON, Syromyatnikov MY, Popov VN. Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review). *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij*. 2021;7(4):433-450. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9>
- Радзинский В.Е., Шамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И., Рымашевский А.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):150-159. Radzinsky VE, Khamoishina MB, Orzov MR, Tulupova MS, Pestrikova TY, Yarmolinskaya MI, Rymashevsky AN. Results of a multicenter observational study: therapy for acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-age patients. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(8):150-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.150-158>
- McKinnon LR, Achilles SL, Bradshaw CS, Burgener A, Crucitti T, Fredricks DN, Jaspan HB, Kaul R, Kaushic C, Klatt N, Kwon DS, Marrazzo JM, Masson L, McClelland RS, Ravel J, van de Wijgert JHHM, Vodstrcil LA, Tachedjian G. The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2019;35(3):219-228. <https://doi.org/10.1089/AID.2018.0304>
- Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(suppl 1):36-41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>
- Theis KR, Florova V, Romero R, Borisov AB, Winters AD, Galaz J, Gomez-Lopez N. Sneathia: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021;47(4):517-542. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1905606>
- So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS, Shim SH, Lee SJ, Kim TJ. Changes of vaginal microbiota during cervical car-

- cinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238705.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705>
10. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(suppl 1):4680-4687.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
 11. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, Koenig SSK, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012;4(132):132ra52-132ra52.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
 12. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, Waetjen LE, Brotman RM, Ravel J. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166.
<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>
 13. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nature Microbiology*. 2022;7(3):367-378.
<https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>
 14. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, Kulkarni R, Aguilar JL, Lehrer RI, Ratner AJ. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *Journal of Bacteriology*. 2011;193(5):1034-1041.
<https://doi.org/doi:10.1128/JB.00694-10>
 15. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *Journal of Bacteriology*. 2008;190(11):3896-3903.
<https://doi.org/10.1128/JB.01965-07>
 16. Smayevsky J, Canigia LF, Lanza A, Bianchini H. Vaginal microflora associated with bacterial vaginosis in nonpregnant women: reliability of sialidase detection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2001;9(1):17-22.
<https://doi.org/10.1155/S1064744901000047>
 17. Ragaliauskas T, Plečkaitytė M, Jankunec M, Labanauskas L, Baranauskienė L, Valincius G. Inerolysin and vaginolysin, the cytolysins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. *Scientific Reports*. 2019;9(1):10606.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-47043-5>
 18. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*. 2011;6(5):567-582.
<https://doi.org/10.2217/fmb.11.36>
 19. Nunn KL, Witkin SS, Schneider GM, Boester A, Nasioudis D, Minis E, Gliniewicz K, Forney LJ. Changes in the Vaginal Microbiome during the Pregnancy to Postpartum Transition. *Reproductive Sciences*. 2021;28(7):1996-2005.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00438-6>
 20. Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэко-системы влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:31-36.
 Kira EF, Molchanov OL, Semenova KE. Biological role of lactic acid in the stability of the vaginal microecosystem. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014;12:31-36. (In Russ.).
 21. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, Hammond JA, Reid G, Gloor GB. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):1-11.
 22. Mls J, Stráňík J, Kacerovský M. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynecologie*. 2019;84(6):463-467.
 23. Manhanza MT, Abrahams AG, Gamiieldien H., Froissart R, Jaspán H, Jaumdally SZ, Barnabas SL, Dabee S, Bekker LG, Gray G, Passmore JA, Masson L. Inflammatory and antimicrobial properties differ between vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women with non-optimal versus optimal microbiota. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6196.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62184-8>
 24. Witkin SS, Mendes-Souares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *mBio*. 4(4):e00460-13.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00460-13>
 25. Antonio MAD, Hawes SE, Hillier SL. The Identification of Vaginal *Lactobacillus* Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999;180(6):1950-1956.
<https://doi.org/10.1086/315109>
 26. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Archives of Microbiology*. 2014;196(9):645-653.
<https://doi.org/10.1007/s00203-014-1003-1>
 27. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G, Liu C, Fredricks DN. First Trimester Levels of BV-Associated Bacteria and Risk of Miscarriage among Women Early in Pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*. 2015;19(12):2682-2687.
<https://doi.org/10.1007/s10995-015-1790-2>
 28. Лебедева О.П., Рудых Н.А., Полякова И.С., Пахомов С.П., Чурносов М.И., Самборская Н.И. Антимикробные пептиды первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей. *Научные ведомости Белгородского государственного университета Серия: Медицина Фармация*. 2010;12(22-93):25-30.
 Lebedeva OP, Rudyh NA, Polyakova IS, Pakhomov SP, Churnosov MI, Samborskaya NI. Antimicrobial peptides — the first line of antiinfectious defence in female reproductive tract. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta Seriya: Medicina Farmaciya*. 2010;12(22-93):25-30. (In Russ.).
 29. Lebedeva O, Ivashova O, Pakhomov S, Churnosov M. Antimicrobial peptides in forming of microbiocenosis of female reproductive tract at late pregnancy. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2014;36(1):179-181.
 30. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, Spinelli M, Mueller M, Kramer BW. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:378.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>
 31. Lee EY, Lee MW, Wong GCL. Modulation of toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2019;88:173-184.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.002>
 32. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the Vaginal Microbiome Alter the Innate Immune Response and Barrier Properties of the Human Vaginal Epithelia in a Species-Specific Manner. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(12):1989-1999.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004>
 33. Лебедева О.П. Роль рецепторов NOD1 и NOD2 в распознавании патогенов в женском репродуктивном тракте. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):25-29.
 Lebedeva OP. The role of NOD1 and NOD2 receptors in recognizing pathogens in the female reproductive tract. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019;(5):25-29.
<https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.25-29>
 34. Лебедева О.П., Жукова И.О., Ивашова О.Н., Пахомов С.П., Чурносов М.И. Роль рецепторов RIG-I, AIM2 и IFI16, распознающих вирусную ДНК и РНК, в патогенезе самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2018;7:57-61.
 Lebedeva OP, Zhukova IO, Ivashova ON, Pakhomov SP, Churnosov MI. The role of RIG-I, AIM2 and IFI16 receptors for viral

- RNA and DNA in the pathogenesis of spontaneous and early missed miscarriages. *Akushersvo i ginekologiya*. 2018;7:57-61. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.57-61>
35. Liao AH, Muyayalo KP. Chapter 14 — Toll-like receptors and NOD-like receptors at the implantation site. In: Mor G, ed. *Reproductive Immunology*. Academic Press; 2021;277-294. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818508-7.00001-4>
 36. Aboussahou W, Aflatoonian R, Bruce C, Elliott S, Ward J, Newton S, Hombach-Klonisch S, Klonisch T, Fazeli A. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):41-51. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.09.008>
 37. Montazeri M, Sanchez-Lopez JA, Caballero I, Lay NM, Elliott S, López-Martín S, Yáñez-Mó M, Fazeli A. Activation of Toll-like receptor 3 reduces actin polymerization and adhesion molecule expression in endometrial cells, a potential mechanism for viral-induced implantation failure. *Human Reproduction*. 2015;30(4):893-905. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu359>
 38. Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия Толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):3-17.
Lebedeva OP, Qirko R. Expression of Toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovaniy*. 2018;4(3):3-17. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1>
 39. Lebedeva O, Zhukova I, Yakovleva O, Pakhomov S, Sukhih N, Starceva N, Churnosov M, Bashmakov V, Popov V. Toll-like receptor 3 and death receptors in early stage miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2016;38(1):130-132.
 40. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Ivashova ON, Starceva N, Churnosov M, Kuznetsova Y, Kuznichenko E. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 alpha in human endometrium at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-271.
 41. Лебедева О.П., Калуцкий П.В., Пахомов С.П., Чурносов М.И., Карпов П.А., Самборская Н.И. Толл-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды. *Научные Ведомости Белгородского Государственного Университета Серия: Медицина Фармация*. 2010;22(93):31-35.
Lebedeva OP, Kalutsky PV, Pakhomov SP, Churnosov MI, Karpov PA, Samborskaya NI. Toll-like receptors of the female reproductive tract and their ligands. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta Seriya: Medicina Farmaciya*. 2010;22(93):31-35.
 42. Rose 2nd WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, Eaves-Pyles TD, Popov VL, Pyles RB. Commensal Bacteria Modulate Innate Immune Responses of Vaginal Epithelial Cell Multilayer Cultures. *PLoS One*. 2012;7(3):e32728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
 43. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, Padavattan N, Ismail N, Moodley A, Sabatini ME, Ghebremichael MS, Nusbaum C, Huttenhower C, Virgin HW, Ndung'u T, Dong KL, Walker BD, Fichorova RN, Kwon DS. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-976.
 44. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA, Padavattan N, Desai C, Droit L, Moodley A, Dong M, Chen Y, Ismail N, Ndung'u T, Ghebremichael MS, We-semann DR, Mitchell C, Dong KL, Huttenhower C, Walker BD, Virgin HW, Kwon DS. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*. 2017;46(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>
 45. Amerson-Brown MH, Miller AL, Maxwell CA, White MM, Vincent KL, Bourne N, Pyles RB. Cultivated Human Vaginal Microbiome Communities Impact Zika and Herpes Simplex Virus Replication in ex vivo Vaginal Mucosal Cultures. *Frontiers in Microbiology*. 2019;9:3340. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03340>
 46. Perner MA. *Proteomics-Based Approach to Understanding Female Genital Immunity and the Relationship to the Vaginal Microbiome*. University of Manitoba; 2020.
 47. Krishnamurthy V, Satish S, Vimalambike MG. Cannonballs in Pap Smears: Double Whammy of Bacterial Vaginosis and Associated Infections. *Acta Cytologica*. 2016;60(1):53-57. <https://doi.org/10.1159/000444074>
 48. Kuon RJ, Togawa R, Vomstein K, Weber M, Goeggl T, Strowitzki T, Markert UR, Zimmermann S, Daniel V, Dalpke AH, Toth B. Higher prevalence of colonization with *Gardnerella vaginalis* and gram-negative anaerobes in patients with recurrent miscarriage and elevated peripheral natural killer cells. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;120:15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.03.001>
 49. Breedveld AC, Schuster HJ, van Houdt R, Painter RC, Mebius RE, van der Veer C, Bruisten SM, Savelkoul PHM, van Egmond M. Enhanced IgA coating of bacteria in women with *Lactobacillus crispatus*-dominated vaginal microbiota. *Microbiome*. 2022;10(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01198-4>
 50. Severgnini M, Morselli S, Camboni T, Ceccarani C, Salvo M, Zagonari S, Patuelli G, Pedna MF, Sambri V, Foschi C, Consolandi C, Marangoni A. *Gardnerella vaginalis* clades in pregnancy: New insights into the interactions with the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269590>
 51. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493-1501. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283021a37>
 52. Christensen-Quick A, Lafferty M, Sun L, Marchionni L, DeVico A, Garzino-Demo A. Human Th17 Cells Lack HIV-Inhibitory RNases and Are Highly Permissive to Productive HIV Infection. *Journal of Virology*. 2016;90(17):7833-7847. <https://doi.org/10.1128/JVI.02869-15>

Поступила 19.01.2023

Received 19.01.2023

Принята к печати 03.04.2023

Accepted 03.04.2023