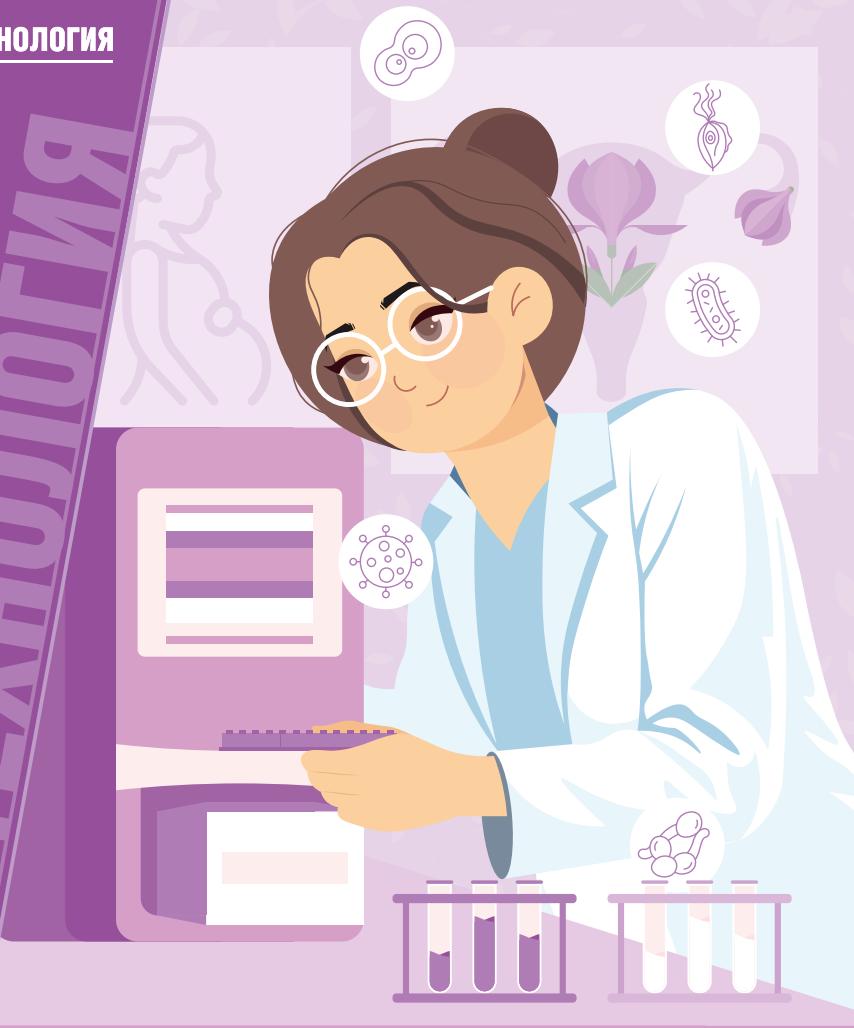


ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ



ФЕМОФЛОР®II
ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин
ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин

Новая линейка тестов Фемофлор®:
клиническая значимость



СПИСОК
ЛИТЕРАТУРЫ

Список сокращений

BVAB1, 2, 3	BV-associated bacteria (бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом)
CST	community state type (типы состояний микробного сообщества вагинального биотопа)
CS	cervicotype («цервикотипы» — классификация микробиома цервикального канала)
HPV	human papillomavirus (ВПЧ, вирус папилломы человека)
АВ	аэробный вагинит
БВ	бактериальный вагиноз
BVK	вульвовагинальный кандидоз
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВПЧ-инфекция	папилломавирусная инфекция
ГВИ	герпесвирусная инфекция
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ЦИН	цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция

ФЕМОФЛОР® — патентованный способ оценки состояния женской микробиоты

ФЕМОФЛОР® — линейка ПЦР-тестов для комплексной оценки состояния микробиоты урогенитального тракта женщин, разработанная российскими учеными и врачами-экспертами в 2008 году. Принцип, реализованный в первом тесте — ФЕМОФЛОР®, остается актуальным и продолжает широко применяться в клинической практике, однако научные открытия и технические возможности позволили расширить наш взгляд на клиническую значимость микробиоты. Так появилась новая линейка ФЕМОФЛОР® — три исследования, в которые в том числе вошли микроорганизмы, которые были идентифицированы совсем недавно.

В наборах линейки ФЕМОФЛОР® реализован комплексный подход к оценке микробиома женщины — мы оцениваем баланс вагинальной микробиоты путем сравнения долей разных групп микроорганизмов в общей массе бактерий. Это позволяет увидеть полную картину состояния микробиома и достоверно выделить доминирующие группы микробиоты, ассоциированные с развитием симптомов. Этот инновационный подход, созданный и внедренный в клиническую практику компанией «ДНК-Технология», имеет важные преимущества по сравнению с другими методами диагностики: типирование бактерий, определение вирусов, диагностика смешанного или анаэробного дисбиоза. Такой же принцип используется и в новых тестах ФЕМОФЛОР®.

НОВЫЙ ТЕСТ С БОЛЬШОЙ ИСТОРИЕЙ

ФЕМОФЛОР®

ФЕМОФЛОР®16
ФЕМОФЛОР®Скрин

2009

Более 15 млн. исследований
16 лет применения
45 стран мира

ФЕМОФЛОР®II

ФЕМОФЛОР®II
ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин
ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин

2025

Новая линейка ФЕМОФЛОР® включает в себя исследования ФЕМОФЛОР®II, ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин, ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин.

- **ФЕМОФЛОР®II** — универсальный тест с максимальными возможностями;
- **ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин** — специализированный профиль исследования для диагностики бактериального вагиноза;
- **ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин** — тест для диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний.

Во все версии исследования входят контрольные параметры — **общее количество бактерий и геномная ДНК человека**. Они позволяют оценить качество взятия биоматериала и уровень его обсеменённости. Показатель общее количество бактерий также используется для расчёта относительно-го содержания микроорганизмов в образце.

Наиболее широкое исследование — **ФЕМОФЛОР®II** — включает в себя анализ состояния микробиоты, включая детальную оценку нормобиоты (определение содержания лактобактерий и бифидобактерий, типирование лактобактерий), расширенный перечень условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), а также выявление патогенов (основные ИППП, герпесвирусы и ВПЧ).

Важной деталью теста является типирование лактобактерий, что позволяет сделать вывод о том, насколько эффективно нормобиота выполняет защитную функцию. Расширенный перечень УПМ включает возбудителей бактериального вагиноза, аэробного вагинита, смешанного вагинита, вульвовагинального кандидоза и др. Это позволяет точно определить этиологические агенты заболевания и корректно подобрать терапию.

Также в тест включено выявление основных возбудителей ИППП — *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Часто они могут присутствовать бессимптомно или проявляться стертыми симптомами. Включение их в ФЕМОФЛОР®II — тест с оценкой состояния микробиоты — позволяет удостовериться в отсутствии их как этиологических агентов для дальнейшего корректного определения причины дисбиотических нарушений и подбора терапии для восстановления микробиома.

По своему назначению ФЕМОФЛОР®II можно назвать новой версией исследования ФЕМОФЛОР®16.

ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин и **ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин** – более короткие версии исследования, в оба исследования входят краткий анализ состояния нормобиоты (*Lactobacillus non-iners*, *Lactobacillus iners*), а также выявление условно-патогенных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*) и *Candida* spp., включая выявление *Candida albicans*.

ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин включает в себя подробную оценку анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Fannhyhessea vaginæ*, *Mobiluncus* spp., *Anaerococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotella* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., BVAB1/BVAB2/BVAB3) и предназначен для диагностики и мониторинга эффективности лечения бактериального вагиноза.

ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин – это улучшенная версия ФЕМОФЛОР®Скрин, он включает в себя оценку основных показателей состояния микробиоты, а также выявление патогенов.

Клинический диагноз/ситуация	ФЕМОФЛОР®				
	ФФ®16	ФФ®II	Скрин	Дельта Скрин	Альфа Скрин
Инфекционные заболевания репродуктивного тракта					
Клиника и симптомы воспаления	•	●	•	●	
Клиника и симптомы БВ	•	●		●	
Обращения без жалоб и клиники					
Подготовка к операциям на органах малого таза	•	●	•	●	
Профилактический осмотр	•	●	•	●	
Мониторинг эффективности лечения					
Лечение воспаления	•	●	•	●	
Лечение БВ	•	●		●	
Акушерство					
Подготовка к беременности, ВРТ	•	●	•	●	
Профилактическое обследование в период беременности	•	●	•	●	
Бесплодие, невынашивание беременности	•	●	•	●	

Сравнение тестов линейки ФЕМОФЛОР®

	ФЕМОФЛОР®				
	ФФ®16	ФФ®II	Скрин	Дельта Скрин	Альфа Скрин
Количество пробирок	16	16	8	8	8
Показатели					
Геномная ДНК человека	•	●	•	●	●
Общее количество бактерий	•	●	•	●	●
Нормобиота					
<i>Lactobacillus</i> spp.	•	●	•	●	●
<i>L. crispatus</i>			●		
<i>L. jensenii</i> / <i>L. mulieris</i>			●		
<i>L. gasseri</i> / <i>L. paragasseri</i>			●		
<i>L. iners</i>	●			●	●
<i>L. non-iners</i>				●	●
<i>Bifidobacterium</i> spp.			●		
Аэробы					
<i>Staphylococcus</i> spp.	•	●		●	
<i>Streptococcus</i> spp.	•	●		●	
<i>Streptococcus agalactiae</i>			●		
<i>Enterobacteriaceae</i>	•	●		●	
<i>Enterococcus</i> spp.	●			●	
<i>Haemophilus</i> spp.	●			●	
Анаэробы					
<i>Gardnerella vaginalis</i>	•	●	•	●	●
<i>Fannhyhessea vaginæ</i> (<i>Atopobium vaginæ</i>)	•	●		●	●
<i>Mobiluncus</i> spp.	•	●		●	●
<i>Anaerococcus</i> spp.		●			●
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	•	●			●

ФЕМОФЛОР®

	ФФ®16	ФФ®II	Скрин	Дельта Скрин	Альфа Скрин
<i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp.	•	●			●
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	•	●			●
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	•	●			●
BVAB1 / BVAB2 / BVAB3		●			●
Микоплазмы					
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	spp.	●	spp.	●	●
<i>Ureaplasma parvum</i>	•	●	•	●	●
<i>Mycoplasma hominis</i>	•	●	•	●	●
Дрожжевые грибы					
<i>Candida</i> spp.	•	●	•	●	●
<i>Candida albicans</i>		●		●	●
Патогены					
<i>Chlamydia trachomatis</i>		●	•	●	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	•	●	•	●	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		●	•	●	
<i>Trichomonas vaginalis</i>		●	•	●	
Герпесвирусы					
HSV-1		●	•	●	
HSV-2		●	•	●	
CMV		●	•	●	
Вирусы папилломы человека (ВПЧ)					
HPV 16		●			
HPV 18		●			
HPV 45		●			
HPV 31/33/35/39/51/52/56/58/ 59/66/68		●			

Баланс вагинальной микробиоты — основа репродуктивного здоровья женщины

Вагинальный микробиом представляет собой динамическую экосистему, которая меняется у женщин в течение жизни и зависит от таких факторов, как менструальный цикл, беременность, гормональные изменения, диета, образ жизни, воздействие различных лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков (1). Изменения в составе микробиоты влагалища могут происходить на разных этапах жизни женщины, включая детский возраст, половое созревание, беременность и менопаузу (2, 3).

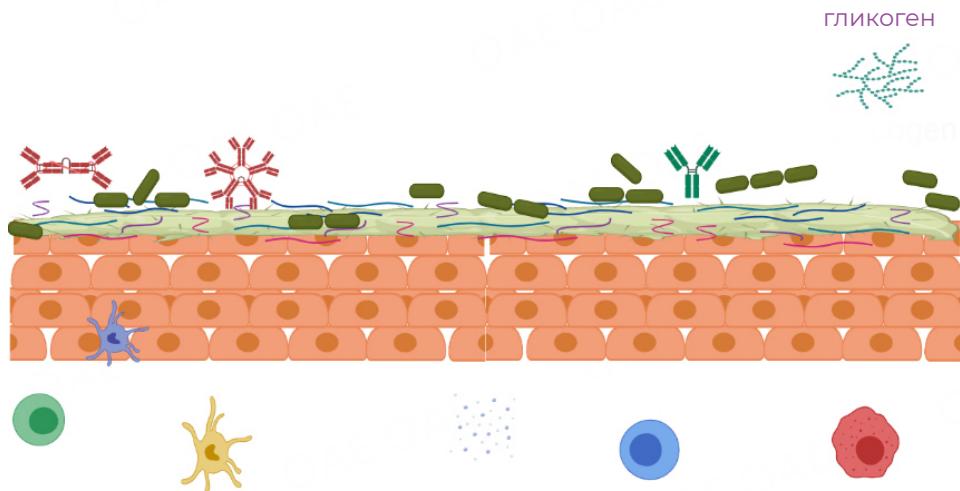
В поддержании репродуктивного здоровья женщины большую роль играет баланс вагинальной микробиоты: превалирование представителей нормальной микробиоты и низкое содержание условно-патогенных микроорганизмов. Нормальная микробиота обеспечивает экспрессию дефензинов, специфических типов вагинальных антимикробных пептидов, которые предотвращают связывание патоген-специфических белков с эпителиальными клетками слизистых оболочек генитального тракта (10). При снижении количества нормальной микробиоты ниже 80% от общего количества бактерий и увеличении содержания условно-патогенных микроорганизмов наблюдается дисбиоз, который, в зависимости от увеличения тех или иных групп микроорганизмов, может проявляться как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и другие (4–9).

Нарушения цервико-вагинальной микробиоты ассоциированы с повышенной восприимчивостью к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), прогрессией цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), осложнениями при беременности. Коррекция дисбиотических состояний вагинальной микробиоты позволяет снизить риск развития патологии и репродуктивных проблем.

Эубиоз

Стабильный микробиом
Доминирует *L. crispatus*

Молочная кислота ↑
рН 4.5
Муцины



Нормобиота/УПМ/патогены



Lactobacillus (crispatus)



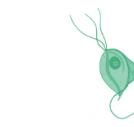
Gardnerella, Prevotella



Дрожжевые грибы, *Candida* spp.



Условно-патогенные
микроорганизмы (УПМ)



Простейшие, *Trichomonas*

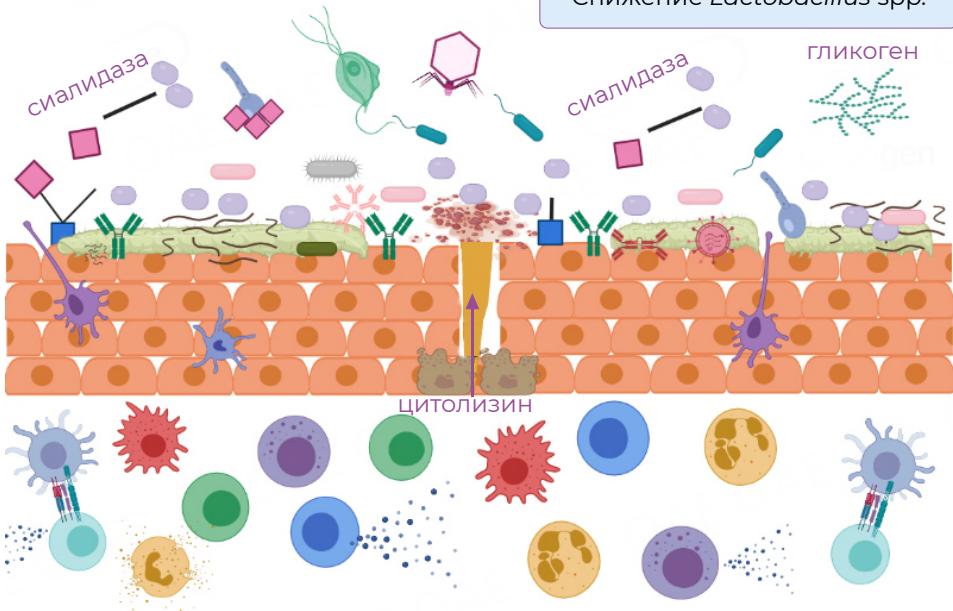


ВПЧ,
герпесвирусы

Молочная кислота ↓
рН >5
Разрушение муцинов

Дисбиоз

Полимикробные биопленки
Снижение *Lactobacillus* spp.



Иммунные клетки слизистой оболочки влагалища



Многослойный
плоский эпителий



Антимикробные
пептиды



Муцины



Цитокины



IgM



IgG



IgA

Иммуноглобулины



Сиаловая Кислота



Дендритные клетки



Клетки
Лангерганса



CD4+ Т



NK-клетки



N-Ацетилглюказамин



Макрофаги



Активированные
макрофаги



Нейтрофилы



Дегранулированный
нейтрофил



T-клетки



В-клетки

Эубиоз. *Lactobacillus crispatus* считается предпочтительным представителем вагинального микробиома, поскольку он обеспечивает самый низкий рН вагинального биотопа за счёт выработки молочной кислоты.

Адаптировано из Sanozky-Dawes et al. (210)

Дисбиоз. Снижение количества *Lactobacillus* spp. приводит к повышению рН. Присутствуют различные микроорганизмы, включая такие как *Prevotella* и *Gardnerella*, образующие биопленки. Производятся такие факторы вирулентности, как гидролитические ферменты (например, сиалидазы) и цитолизины, которые могут приводить к разрушению муцинов и эпителиальных клеток и нарушению иммунного ответа. Эти факторы, в свою очередь, способствуют колонизации другими патогенами и условно-патогенными микроорганизмами.

ФЕМОФЛОР®II

Исследование женской микрофлоры

ФИО:

Дата рождения:

Дата взятия биоматериала:

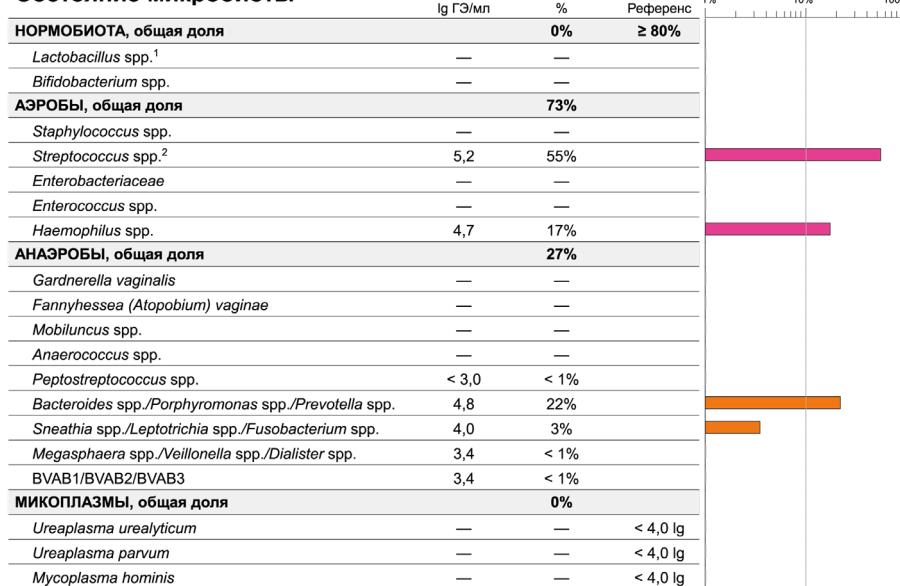
Локус взятия биоматериала: V

Идентификатор образца:

Врач:

Контрольные показатели	Ig ГЭ/мл	Референс
Геномная ДНК человека	4,5	≥ 3,5
Общее количество бактерий	5,5	≥ 3,5
Облигатные патогены	—	—

Состояние микробиоты



1 <i>Lactobacillus</i> spp.	Ig ГЭ/мл	Доля вида, %
<i>L.crispatus</i>	—	—
<i>L.gasseri/L.paragasseri</i>	—	—
<i>L.jensenii/L.mulieris</i>	—	—
<i>L.iners</i>	—	—

Итоговое заключение



- Состояние микробиоты - **выраженный аэробный дисбактериоз**: нормальная микробиота снижена до 0%, увеличено относительное количество аэробов.
- Патогенные микроорганизмы не обнаружены.



ФЕМОФЛОР®II

Исследование женской микрофлоры

ФИО:

Идентификатор образца:

ПАТОГЕНЫ

ОБЛИГАТИВНЫЕ ПАТОГЕНЫ

	Результат	Ig ГЭ/мл	Референс
<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	—	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	—	—	—
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	—	—	—
<i>Trichomonas vaginalis</i>	—	—	—

ГЕРПЕСВИРУСЫ

HSV-1	—	—	—
HSV-2	—	—	—
CMV	—	—	—
ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМА ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)	—	—	—

HPV 31/33/35/39/51/52/56/58/59/66/68 без генотипирования

ВАЖНО!

Итоговый результат формируется при указании локуса взятия биоматериала (V, C).
Интерпретация результата исследования проводится только лечащим врачом!

Дата выполнения исследования 12.08.2025

Исследование выполнил

ФИО: _____
Подпись: _____

Заведующий лабораторией

ФИО: _____
Подпись: _____

Примечания

• Относительные показатели рассчитываются от совокупности выявленных микроорганизмов.
На точность результатов может влиять погрешность метода и наличие в образце микроорганизмов, не определяемых данным тестом.

• HPV 31-68 – выявление группы HPV31/33/35/39/51/52/56/58/59/66/68 без генотипирования.
• Референс для *Streptococcus agalactiae*: срок беременности более 37-38 недель – отрицательный результат, все остальные случаи - <4,0 Ig ГЭ/мл.

Виды инфографики на бланке

- цветной индикатор – итоговая оценка состояния микробиоты (зубиоз, умеренный или выраженный дисбиоз);
- линейная гистограмма – отображение долей нормобиоты, аэробов, анаэробов, микоплазм в микробиоте;
- столбчатая гистограмма – индивидуальный профиль микроорганизмов.

Терминология и обозначения

Аэробы – факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы. Анаэробы – облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы. Микоплазмы – условно-патогенные генитальные микоплазмы.
Прочерк (—) означает отрицательный результат, написание через «/» – суммарное определение.



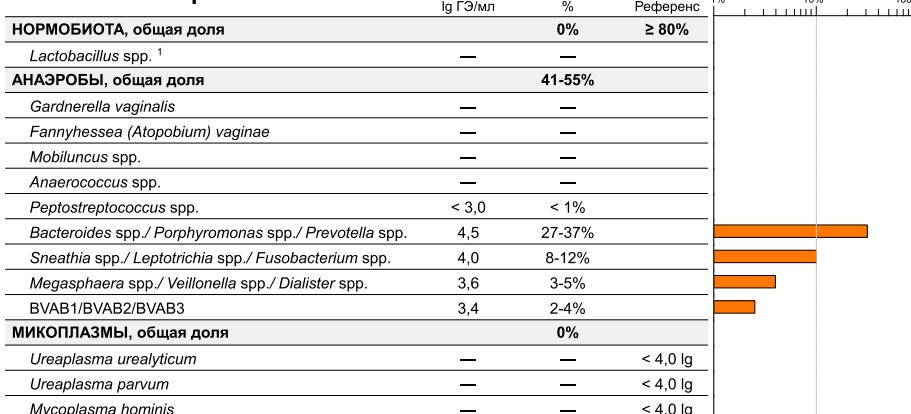
Результат исследования
в интерактивном
виде на
femoflor.online

ФЕМОФЛОР® АльфаСкрин

ФИО:
Дата рождения:
Дата взятия биоматериала:
Локус взятия биоматериала: V
Идентификатор образца:
Врач:

Контрольные показатели	Ig ГЭ/мл	Референс
Геномная ДНК человека	4,6	≥ 3,5
Общее количество бактерий	5,2	≥ 3,5

Состояние микробиоты



1 Lactobacillus spp.	Ig ГЭ/мл	Доля вида, %
L.non-iners *	—	—
L.iners	—	—

*Представители видов:
L.crispatus, L.jensenii, L.mulieris, L.gasseri, L.paragasseri

Дата выполнения исследования 12.08.2025

Исследование выполнил _____
ФИО: _____
Подпись: _____
Заведующий лабораторией _____
ФИО: _____
Подпись: _____

Термины и обозначения:
Анаэробы – облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы.
Микоплазмы – условно-патогенные генитальные микоплазмы.
Прочерк (—) означает отрицательный результат, написание через «/» – суммарное определение.

Итоговое заключение

NB! В составе микробиоты могут присутствовать микроорганизмы, не определяемые данным тестом.
■ Относительное количество *Lactobacillus* spp. снижено (< 1%). Увеличено относительное количество анаэробов (41-55%).

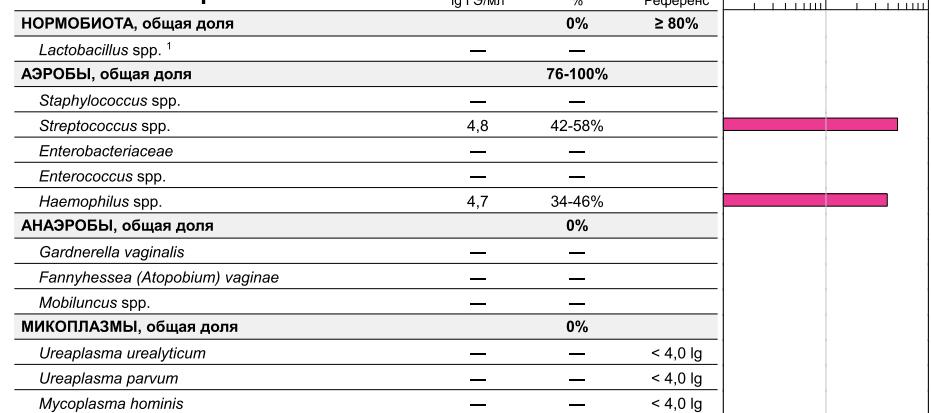


ФЕМОФЛОР® ДельтаСкрин

ФИО:
Дата рождения:
Дата взятия биоматериала:
Локус взятия биоматериала: V
Идентификатор образца:
Врач:

Контрольные показатели	Ig ГЭ/мл	Референс
Геномная ДНК человека	4,5	≥ 3,5
Общее количество бактерий	5,1	≥ 3,5

Состояние микробиоты



1 Lactobacillus spp.	Ig ГЭ/мл	Доля вида, %
L.non-iners *	—	—
L.iners	—	—

*Представители видов:
L.crispatus, L.jensenii, L.mulieris, L.gasseri, L.paragasseri

Дрожжевые грибы	Ig ГЭ/мл	Референс
Candida spp.	—	< 4,0
Candida albicans	—	< 4,0

Дата выполнения исследования 12.08.2025

Исследование выполнил _____
ФИО: _____
Подпись: _____
Заведующий лабораторией _____
ФИО: _____
Подпись: _____

Термины и обозначения:
Аэробы – факультативные анаэробы, анаэробы – облигатные анаэробы.
Микоплазмы – условно-патогенные генитальные микоплазмы.
Прочерк (—) означает отрицательный результат, написание через «/» – суммарное определение.



Подробное на femoflor.online

Структура микробиоты

Нормобиота

Микробиота репродуктивной системы женщины в норме представлена лактобактериями, наиболее часто встречаются *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus jensenii*. При этом в разные периоды жизни женщины доминирующие группы лактобактерий могут различаться. Так, наиболее часто встречающееся доминирование *L. crispatus* во влагалище может сменяться на *L. iners* во время менструации (11).

Международно признанной считается классификация типов состояний микробного сообщества вагинального биотопа (Community state type — CST), согласно которой выделяют 5 основных типов. В четырех из них преобладают *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* (недавно переклассифицированный из *L. gasseri* и *L. paragasseri*), либо *L. jensenii* (недавно переклассифицированный из *L. jensenii* и *L. mulieris*), а один из CST характеризуется снижением количества *Lactobacillus spp.* и высоким видовым разнообразием бактерий (12, 13).

При CST I микробиота представлена *L. crispatus*, такой тип встречается чаще всего и характеризуется как наиболее устойчивый. Второй тип (CST II) с доминированием *L. gasseri* и пятый тип (CST V) с *L. jensenii* встречаются реже. Третий тип (CST III) с преобладанием *L. iners* считается переходным: *L. iners* не способны поддерживать низкие показатели pH, и условия в микробиоме становятся более комфортными для размножения условно-патогенных микроорганизмов. При CST IV доминирующей группой являются анаэробные бактерии (12). CST IV можно разделить на два подтипа состояния микробиоты. При CST IV-A в микробиоме преобладают анаэрообы родов *Anaerococcus spp.*, *Prevotella spp.* и *Streptococcus spp.*, а также присутствуют в небольшом количестве *L. iners*, а при CST IV-B — представители кластера БВ-ассоциированных бактерий: *Atopobium spp.* и *Megasphaera spp.* (1, 14).

Каждый CST вагинальной микробиоты связан с определенным диапазоном pH: pH у CST I находится в диапазоне от 3,7 до 4,3; CST II — от 4,3 до 5,7; CST III — от 3,8 до 5,0; CST IV — от 4,7 до 5,9, а CST V — от 4,3 до 5,1 (15).

Также используется вариант классификации микробиома цервикального канала на «цервикотипы» (cervicotype — CT) путем анализа структуры сообщества микробиоты эктоцервикальных мазков (16). В CT1 в основном доминируют *Lactobacillus spp.* за исключением *L. iners*, в CT2 доминируют *L. iners*, в CT3 — *Gardnerella spp.*, а в CT4 — анаэрообы, ассоциированные с БВ.

Лактобактерии в процессе метаболизма продуцируют лактат, при этом виды *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* способны продуцировать D- и L-изомеры молочной кислоты, в то время как *L. iners* могут продуцировать только L-молочную кислоту (17, 18). D-изомер молочной кислоты оказывает большее ингибирующее действие на экзогенные бактерии, то есть играет большую защитную роль, чем L-молочная кислота (19). Помимо этого, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* являются основными производителями H_2O_2 и бактериоцинов, защищающих биотоп от условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в том числе от *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (20). Это может объяснить, почему *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* по сравнению с *L. iners* лучше защищают от уропатогенов и реже ассоциированы с неблагоприятными исходами беременности (3, 19, 21, 22).

Доминирование *L. crispatus* в составе нормобиоты — это, как правило, признак стабильного микробиома у здоровых женщин репродуктивного возраста (CST I) (23). *L. crispatus* обладают наибольшей способностью вырабатывать молочную кислоту среди вагинальных лактобактерий и, соответственно, обеспечивают самый низкий pH во влагалище среди всех CST (12, 25). Микробиом влагалища с преобладанием *L. crispatus* ассоциирован с более низкой распространенностью ИППП (17). Также *L. crispatus* могут снижать вирулентность *Candida albicans* и усиливать локальный иммунный ответ вагинальных эпителиальных клеток путем повышения концентрации IL-2, IL-6, IL-17 и снижения IL-8 (23).

CST I: доминируют *L. crispatus*



Здоровое
состояние

Переходное
состояние

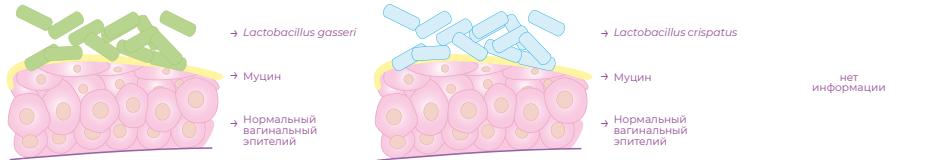
Патологическое
состояние

- Этот вариант CST достаточно стабилен, переход в патологическое состояние происходит очень редко
- Низкий pH во влагалище ($\text{pH} < 4,0$)
- CST I может временно переходить в CST III с доминирующими *L. iners* или в CST с *Lactobacillus spp.* в связи с беременностью, менструацией и половой жизнью

Адаптировано из статьи Chee et al. (3)

Нормобиота с доминированием *L. gasseri* встречается у здоровых женщин репродуктивного возраста и считается более динамичной, чем с доминированием *L. crispatus*. Сообщества, в которых преобладают *L. gasseri* (CST II), имеют самый высокий уровень pH среди сообществ, в которых преобладают *Lactobacillus spp.* (26, 27, 32).

CST II: доминируют *L. gasseri*



Здоровое состояние

Переходное состояние

Патологическое состояние

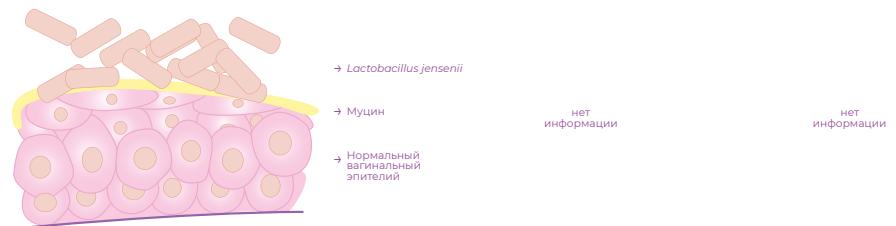
- Этот тип CST является динамичным, но нет информации о его переходе в дисбиотическое состояние
- Во время беременности иногда может переходить в CST I (с доминированием *L. crispatus*)
- Поддержание во влагалище среднего pH 4,4

Адаптировано из статьи Chee et al. (3)

Доминирование *L. jensenii* в составе нормобиоты встречается редко, как правило, у здоровых женщин репродуктивного возраста. *L. jensenii* проявляют защитные свойства, такие как иммуномодуляция и конкурентное прикрепление к эпителиальным клеткам (3, 28, 29, 30). В исследовании С. Наварро и коллег было выявлено, что *L. jensenii* способны к метаболизму гликогена в более широком диапазоне pH (4,0 - 5,0), в то время как, например, *L. crispatus* более чувствительны к pH (25).

Хотя *L. jensenii* и *L. gasseri* широко распространены во влагалищной микробиоте, ключевые штаммы *L. gasseri* и *L. jensenii*, которые часто встречаются в исследованиях вагинального микробиома, недавно были выделены как отдельные виды (*L. paragasseri* и *L. mulieris* соответственно) (31).

CST V: доминируют *L. jensenii*



Здоровое
состояние

Переходное
состояние

Патологическое
состояние

- Этот тип CST стабилен, нет данных о переходах в другие типы
- Среднее значение pH 4,2
- Наименее исследованный CST

Адаптировано из статьи Chee et al. (3)

L. iners, одни из основных представителей нормобиоты в вагинальном биотопе, имеют морфологию с грамположительными характеристиками, однако часто окрашиваются как грамотрицательные бактерии, что приводит к высокому баллу по шкале Ньюджента и ложноположительным результатам на БВ при микроскопическом исследовании (1, 32). Также некоторые изоляты имеют не палочковидную, а коккобациллярную морфологию (33, 34). *L. iners* не культивируются на агаре Мана-Рогозы-Шарпа, селективной питательной среде для роста лактобактерий, поскольку потребность *L. iners* в питательных веществах более сложна, чем у других вагинальных лактобактерий (35, 36).

При снижении кислотности биотопа большинство лактобактерий теряет жизнеспособность, однако *L. iners* устойчивы к сниженной кислотности (17, 37, 38). Небольшой размер генома *L. iners* считается результатом крупномасштабной потери генов, участвующих в транспорте углеводов и энергетическом метаболизме, для специфической адаптации к вагинальной экологии (39). Кроме того, у *L. iners* нет молекулярного и клеточного механизма для производства H_2O_2 посредством окисления пирувата (17). Оболочка клеток *L. iners* более тонкая, позволяет лучше адаптироваться к быстрым изменениям вагинальной среды (17, 38). В отличие от других лактобактерий, *L. iners* производят порообразующий холестерин-зависимый цитолизин (инеролизин), который обычно встречается в грамположительных условно-патогенных бактериях и придает им повышенную способность к адгезии (35).

Также *L. iners* могут участвовать в расщеплении биопленок микроорганизмов, ассоциированных с БВ (38, 40).

Все эти особенности позволяют сделать вывод, что *L. iners* лучше адаптированы к динамичному вагинальному биотопу, чем другие вагинальные лактобактерии. *L. iners* могут преобладать во влагалище здоровых женщин во время менструации и при воспалительных процессах, например, БВ, а также могут выявляться у пациенток, получающих антибактериальную терапию. *L. iners* устойчивы к метронидазолу (40–42).

Однако доминирование *L. iners* ассоциировано с более высоким уровнем провоспалительных факторов, таких как MIF, IL-1 α , IL-18 и TNF- α , которые отвечают за активацию воспалительных реакций во влагалище (3, 43). Считается, что вагинальный микробиом с преобладанием *L. iners* является неблагоприятным фактором для беременности. В исследовании Петричевич и соавторы изучали разнообразие *Lactobacillus spp.* в подгруппе женщин, родивших в срок, по сравнению с женщинами с преждевременными родами, и обнаружили, что *L. iners*, как единственные представители нормобиоты, были обнаружены при 85% преждевременных родов и только при 16% срочных родов (44).

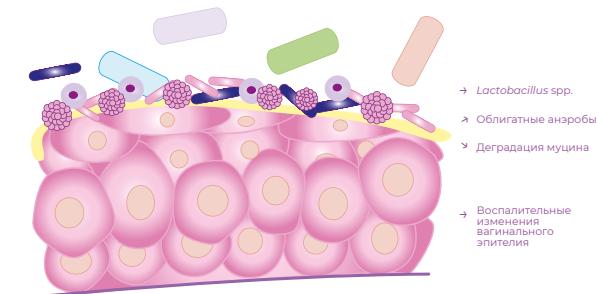
CST III: доминируют *L. iners*



- Считается, что переходное состояние CST III (рН влагалища >4,5) способствует возникновению бактериального вагиноза по сравнению с здоровым состоянием (рН 4,0)
- Ассоциирован с высоким содержанием провоспалительных факторов MIF, IL-1 α , IL-18, TNF- α
- Снижение метаболической активности ферментов гликолиза (ALDO, DPS, GAPDH и GPI) ассоциировано с высоким рН (>4,5) в патологическом состоянии

Адаптировано из статьи Chee et al. (3)

CST IV: доминируют облигатные анаэробы



- CST IV-A: небольшое количество *L. iners* совместно с облигатными анаэробами
- CST IV-B: в основном доминируют облигатные анаэробы, такие как *Atopobium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Prevotella* и *Sneathia*
- Этот тип CST часто встречается у пациенток с БВ и здоровых женщин африканского происхождения
- Низкое содержание молочной кислоты из-за малого количества *Lactobacillus*
- Высокий балл по шкале Ньюджента (≥ 7), а также образование полимикробной биопленки на вагинальном эпителии
- Повышенный риск ИППП, преждевременных родов, выкидыши и воспалительных заболеваний органов малого таза

Адаптировано из статьи Chee et al. (3)

Несмотря на то, что представителями нормобиоты считаются лактобактерии, несколько исследований выявили, что в здоровом вагинальном микробиоме у 5–10% женщин репродуктивного возраста могут также доминировать *Bifidobacterium spp.* (1, 45). *Bifidobacterium spp.* также способны продуцировать молочную кислоту и H_2O_2 и переносить низкий рН (46–48). В исследовании Лю и коллег наблюдалось резкое увеличение популяций *Bifidobacteriaceae* при длительной персистенции папилломавирусной инфекции (ВПЧ-инфекции) (48).



НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

Базовый показатель здоровья женской микробиоты. В норме у женщин репродуктивного возраста относительная доля нормобиоты - от 80%. Молочная кислота, перекись водорода и бактериоцины - основные факторы защиты, которые вырабатывают лакто- и бифидобактерии.

Условно-патогенная микробиота

При снижении содержания представителей нормальной микробиоты нарушается баланс микробиоты и у пациенток могут возникать такие заболевания, как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), смешанный вагинит, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и другие. Хотя БВ и АВ имеют некоторые общие проявления, такие как снижение содержания или отсутствие лактобактерий, увеличение интенсивности выделений и повышенный уровень pH (часто более выраженный при АВ), между ними также есть существенные различия. У женщин с БВ не наблюдаются воспалительные процессы, тогда как у женщин с АВ определяются признаки воспаления, такие как отечность, покраснение и возникновение эрозий. Цвет выделений при БВ обычно беловатый или серый, водянистой консистенции, тогда как при АВ цвет варьирует от желтого до зеленого, выделения густые и слизистые. У женщин с БВ диспареуния нет, в то время как у некоторых женщин с тяжелым АВ она имеется. Микроскопическая картина также различается: при АВ выявляются лейкоциты и парабазальные или незрелые эпителиальные клетки и отсутствуют ключевые клетки, характерные для БВ. Несмотря на все эти различия, АВ и БВ не всегда получается дифференцировать, что приводит к постановке ошибочного диагноза и некорректному ведению пациентов.

При смешанном вагините одновременно присутствуют два или более вида патогенов или условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к нарушению баланса в вагинальном биотопе и вызывает различные симптомы (48 – 51). В зависимости от присутствующих микроорганизмов патологические изменения можно классифицировать на более чем 10 типов. Наиболее распространенными из них являются БВ, урогенитальный трихомониаз, ВВК и АВ. Смешанный вагинит становится все более распространенным в мире, заболеваемость варьируется до 56% (52, 53).

Как БВ, так и АВ могут привести к серьезным осложнениям для здоровья женщин. В дополнение к общим симптомам вагинита, они также ассоциированы с более высокой вероятностью развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и папилломавирусной инфекции. При их возникновении во время беременности возрастают риски самопроизвольного аборта, преждевременных родов, хориоамнионита, неонатальных инфекций и других неблагоприятных исходов (54–56). Смешанные инфекции часто приводят к образованию смешанной биопленки, что повышает устойчивость патогенов к иммунному ответу и терапии (51).

Облигатные анаэробы

Бактериальный вагиноз (БВ) — дисбиотическое состояние микробиоты влагалища, характеризующееся снижением количества лактобактерий, производящих молочную кислоту, и ростом анаэробных бактерий. Разнообразие анаэробов включает *Gardnerella spp.*, *Famyhessea vaginæ* (ранее известные как *Atopobium vaginæ*), *Mycoplasma spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Sneathia spp.*, *Dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Clostridium spp.* и **BVAB1, 2 и 3 (BV-associated bacteria - бактерии, ассоциированные с БВ)**. Кроме того, при БВ происходит изменение в составе лактобактерий — вид *L. crispatus* замещается на *L. iners*.

БВ часто встречается у женщин репродуктивного возраста и может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться обильными выделениями из влагалища, зудом, жжением и неприятным запахом. БВ ассоциирован с повышенным риском заражения ИППП и осложнений беременности, включая невынашивание беременности, преждевременные роды и развитие послеродового эндометрита.

Бактерии, вызывающие БВ, имеют способность к формированию полимикробных биопленок на поверхности вагинального эпителия. Это является одним из главных факторов, осложняющих терапию и приводящих к хронизации инфекции.

F. vaginæ и *G. vaginalis* являются основными представителями микробных биопленок (57). *G. vaginalis* обладают высокой толерантностью к кислой среде влагалища и обнаруживаются в 95–100% случаев БВ, однако их присутствие не всегда приводит к развитию заболевания (58, 59). Сиалидаза, производимая некоторыми штаммами *G. vaginalis*, модифицирует гликопротеины слизистой оболочки влагалищного эпителия и позволяет этой бактерии прикрепляться к стенке влагалища. Биопленка, образованная *G. vaginalis*, способствует колонизации другими условно-патогенными и патогенными организмами, повышает устойчивость бактерии к действию антибиотиков, а также молочной кислоты и H_2O_2 , вырабатываемых лактобактериями (60). По-видимому, некоторые виды, такие как *Bacteroides spp.*, *Enterococcus faecium*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* способны ингибировать рост лактобактерий (61).

После образования биопленки *G. vaginalis* к ней присоединяются вторичные колонизаторы — *F. vaginæ*, *Megasphaera spp.* и другие. Обнаруживаемые при микроскопическом исследовании эпителиальные клетки с бактериальной биопленкой (так называемые ключевые клетки) являются

специфическим симптомом БВ по критериям Амселя (62).

Помимо участия в формировании биопленки, сиалидаза может понижать иммунный ответ организма на присутствие возбудителей БВ посредством разрушения IgA (63). *G. vaginalis* также продуцируют ферменты вагинолизин и пролидазу. Цитолитическая активность вагинолизина разрушает клетки эпителия влагалища и увеличивает доступность питательных веществ для *G. vaginalis*, а пролидаза расщепляет пролин-специфические дипептиды, способствуя появлению специфического запаха, наблюдаемого при БВ (64, 65). *Famyhessea vaginae* часто являются одним из основных компонентов при БВ, их присутствие совместно с *G. vaginalis* ассоциировано с рецидивирующим БВ (66). *F. vaginae* активируют основной провоспалительный фактор транскрипции NF-кВ в клетках шейки матки и влагалища и выработку β-дефензина и провоспалительных хемокинов IL-6, IL-8 и TNF-α. Способность *F. vaginae* к активации сигнальных путей через транскриptionный фактор NF-кВ может играть роль в индукции транскрипции ВИЧ (67). Кроме того, этот вид, также как *Leptotrichia spp.* и *Megasphaera spp.*, способен секретировать молочную кислоту, что может маскировать симптомы БВ, приводить к его бессимптомному течению и затруднять диагностику (68, 69).

Виды рода *Porphyromonas* секретируют протеазы широкого действия, способные свободно диффундировать в цервикальный канал. Эти протеазы расщепляют фибриноген и коллагены I и IV типов, содержащиеся в шейке матки, плаценте, а также плодных оболочках. В вагинальном биотопе были описаны виды *P. asaccharolytica*, *P. uenonis*, *P. bennonis* и *P. somerae*. В недавних исследованиях была обнаружена связь *P. asaccharolytica* и *P. uenonis* с преждевременными родами, ВЗОМТ, ВПЧ-инфекцией, прогрессирующей до неоплазии и рака шейки матки. *P. gingivalis* также были выделены из плаценты и амниотической жидкости у женщин с преждевременными родами. Этот вид также секретирует гингипаины, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса, иммунноглобулины, компоненты системы комплемента, а также активирует матриксные металлопротеазы эпителиальных клеток (MMPs), которые также разрушают коллаген. Способность представителей рода *Porphyromonas* разрушать фибриноген может быть связана с нарушением свертывания крови, что может приводить к невынашиванию беременности, отслойке плаценты и повышать риск послеродовых кровотечений (70).

Виды рода *Prevotella* являются одними из наиболее распространенных бактерий в микробиоме человека. *P. bivia* вызывают продукцию ассоциированных с осложнениями беременности цитокинов (NF-кВ, MIP-3α, RANTES, IL-8). Кроме того, они могут снижать иммунный ответ

на присутствие *G. vaginalis* (71). Были описаны синергетические взаимоотношения *Prevotella spp.* и с другими микроорганизмами: *P. bivia* производят аммиак, усиливая рост *G. vaginalis*, и метаболизируют продуцируемые *G. vaginalis* аминокислоты, при этом аминокислоты, синтезируемые *P. bivia*, усиливают рост *Peptostreptococcus anaerobius*. *P. bivia* и *P. disiens* продуцируют коллагеназу, фибринолизины, а также сиалидазу и пролидазу, которые могут разрушать поверхность слизистой оболочки и способствовать отслоению эпителиальных клеток влагалища (71).

Бактерии рода *Mobiluncus* продуцируют яблочную кислоту и триметиламин, вызывающие раздражение слизистой влагалища и неприятный запах, являющийся признаком БВ. *Mobiluncus spp.* также обладают сиалидазной активностью (72). *Mobiluncus spp.* и BVAB1 содержат флагеллин, который приводит к активации Toll-like рецептора 5 (TLR5) и повышению экспрессии факторов воспаления IL-6, IL-8 и TNF-α в цервикальном канале, что может объяснить их способность колонизировать верхние отделы уrogenитального тракта (73, 74).

Бактерии, ассоциированные с БВ (**BV-associated bacteria, BVAB1, 2, 3**), были описаны как возбудители БВ, относящиеся к порядку *Clostridiales*, в 2005 году на основе амплификации 16S РНК (75). Являются некультивируемыми, идентификация возможна только при помощи молекулярно-генетических методов, и их присутствие высокоспецифично при БВ. Недавно была определена видовая принадлежность этой группы бактерий — BVAB1 были классифицированы как *Candidatus Lachnocurva vaginae*, BVAB2 — как *Oscillospiraceae bacterium strain CHIC02*, BVAB3 — как *Mageeibacillus indolicus* (76).

Было обнаружено, что присутствие этих возбудителей у ВПЧ-инфицированных женщин ассоциировано с прогрессией ЦИН (77). BVAB1 производят полиамины, включая путресцин, кадаверин и триметиламин, что приводит к повышению pH влагалища и способствует колонизации другими анаэробными бактериями. BVAB1 часто встречаются совместно с BVAB3 и *Prevotella spp.*, что может свидетельствовать о синергетических отношениях между этими бактериями (77). *Dialister spp.* и *Veillonella spp.* также производят путресцин (78).

Sneathia spp. — строгие анаэробы, труднокультивируемые, не определяются при посеве. Продуцируют цитотоксичный гемолизин. *S. amnii* и *S. sanguinegens* способствуют выработке провоспалительных факторов IL-1α, IL-β, TNF-α и IL-8 (16, 79). *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Anaerococcus tetradius* чаще других ассоциированных с БВ бактерий встречаются у женщин, инфицированных ВПЧ, а также у женщин с предраковыми поражениями и раком шейки матки (80, 81). Это позволя-

ет предположить, что эти виды могут играть роль в прогрессировании заболевания. Существуют данные, согласно которым *Leptotrichia amnionii* и *Sneathia sanguinegens* ассоциированы с самопроизвольным абортом (82).

Бактерии рода *Fusobacterium* являются распространенными представителями ротовой полости и могут передаваться через незащищенные орально-генитальные контакты. *F. nucleatum* ассоциированы с внутриутробной инфекцией и преждевременными родами. Этот вид не экспрессирует собственную сиалидазу, но находится в симбиотических отношениях с другими видами, например, *G. vaginalis* (77, 83).

Bacteroides spp. способны ингибировать рост лактобактерий, экспрессируют сиалидазу (84, 85).

Изменение состава вагинальной микробиоты приводит к изменению иммунных и метаболических процессов, что может влиять на развитие других гинекологических заболеваний. Женщины, страдающие эндометриозом, хроническим эндометритом, полипами эндометрия, дисфункциональным маточным кровотечением, раком/гиперплазией эндометрия или бесплодием, имеют измененный состав вагинальной микробиоты (86, 87).

Mobiluncus curtisi, *Mobiluncus mulieris*, *Sneathia sanguinegens*, *Fannynessea vaginæ* и *Megasphaera spp.* ассоциированы с преждевременными родами. По-видимому, продуцируемые этими бактериями ферменты (протеазы, муциназы, гемолизин и др.) могут разрушать микроструктуры плодных оболочек, что приводит к синтезу цитокинов, высвобождению арахидоновой кислоты и активации синтеза простагландинов, запуская процесс сокращения миометрия и развития родовой деятельности (88).



АНАЭРОБЫ

В норме при доминировании нормобиоты могут присутствовать в небольших количествах. При избыточном размножении ассоциированы с бактериальным вагинозом, смешанными вагинитами, микст-инфекцией. Анаэробы участвуют в образовании биопленок, что снижает чувствительность к антибактериальным препаратам.

Факультативные анаэробы

Факультативные анаэробы (аэробы) при повышении их содержания и дисбалансе вагинальной микробиоты, как правило, становятся причиной АВ. Частота АВ варьирует от 12% до 23,7% у небеременных женщин и от 4 до 8% во время беременности (89). АВ может сочетаться с другими заболеваниями, такими как БВ и ВВК, а также повышает риск заражения ИППП (90, 91).

Микробиота при АВ состоит из условно-патогенных аэробных микро-

организмов преимущественно кишечного происхождения (92). Наиболее часто встречаются *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*), *Streptococcus spp.* (*S. agalactiae*), *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *Klebsiella spp.*), *Enterococcus spp.* (*E. faecalis*) и *Haemophilus spp.* (93–96).

Гнойные выделения из влагалища при АВ (особенно при выявлении *S. agalactiae*, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis*), могут быть причиной осложнений, которые могут предрасполагать к восходящему характеру инфекции и приводить к преждевременному излитию околоплодных вод, преждевременным родам и самопроизвольному abortu (97–100).

Среди стафилококков можно выделить *S. aureus* — это условно-патогенные бактерии, которые выявляются в вагинальной микробиоте 30% женщин, из них у 4–22% во время беременности (12, 101–103). Исследование, изучавшее колонизацию метициллин-резистентных *S. aureus*, показало, что из 5732 матерей 3,5% были колонизированы ими в вагинальном биотопе во время беременности (24). *S. aureus* способны провоцировать синдром токсического шока, острое опасное для жизни заболевание, характеризующееся внезапным началом лихорадки, кожными проявлениями, гипотонией и полиорганной недостаточностью за счет продукции TSS-токсина-1 (104).

Стрептококки группы В (GBS), или *S. agalactiae* — это β-гемолитические грамположительные бактерии, которые являются основной причиной неонатальных инфекций. *S. agalactiae* обычно колонизируют нижние отделы желудочно-кишечного и урогенитального трактов. В вагинальном биотопе у порядка 25% женщин выявляются *S. agalactiae* (105), носительство обычно протекает бессимптомно.

Женщины, инфицированные вагинально во время беременности, подвергаются риску восходящей инфекции или передачи *S. agalactiae* новорожденному во время родов. Если *S. agalactiae* проникают в амниотическую полость или вступают в контакт с плацентой, существует вероятность развития хориоамнионита или воспаления плацентарных оболочек (106, 107). Хотя антибиотикопрофилактика во время родов снизила частоту неонатальных инфекций, эта мера не предотвращает восходящую инфекцию, которая может возникнуть на более ранних сроках беременности и привести к преждевременным родам, мертворождению или поздним неонатальным инфекциям (107–109). *S. agalactiae* в значительной степени присутствуют вместе с *S. aureus* у беременных женщин и могут индуцировать выработку токсина у *S. aureus* (104, 110).

Порядка 2,9% беременных женщин колонизированы стрептококками групп Г или С (110, 111), что увеличивает риск послеродового эндометрита.

Enterobacteriaceae являются представителями микробиоты желудочно-кишечного тракта и одной из наиболее распространенных причин но-

зокомиальных инфекций мочевыводящих путей (112). *E. coli* вносят основной вклад в материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность (114, 115). На *E. coli* приходится от 80 до 90% АВ-инфекций у беременных, и их часто выделяют как единственные микроорганизмы (116–118). *E. coli* чаще выявлялись у преждевременно родивших женщин, чем у женщин, родивших в срок (118–120). У недоношенных новорожденных с большей вероятностью развиваются неонатальный сепсис и менингит, вызванные *E. coli* (118, 121, 122). Также есть данные, согласно которым присутствие *E. coli* в биотопе способствует повышению патогенности грибов рода *Candida*.

Enterococcus spp. составляют часть нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта, могут вызывать инфекции мочевыводящих путей (113). В литературе сообщается о преобладании у беременных женщин бессимптомного носительства *Enterococcus spp.* в половых путях (118, 123). Энтерококки могут вызывать опасные для жизни инфекции у недоношенных детей (118, 124). *E. faecalis* и *E. faecium* считаются наиболее значимыми патогенами для человека среди энтерококков. *E. faecalis* могут увеличивать выработку токсина TSST-1 и повышают вирулентность *S. aureus*. Также *E. faecalis* при АВ могут вызывать воспаление и повышать уровень IL-6, IL-8 и TNF, увеличивая риск инфицирования ВПЧ (125, 126). Была обнаружена связь между повышенной энтерококковой колонизацией и недоношенностью, причем недоношенные новорожденные, носители *E. faecalis*, с большей вероятностью страдали от некротизирующего энтероколита, чем новорожденные, родившиеся в срок (118, 124, 127, 128).

Вагинальное носительство рода ***Haemophilus*** составляет около 10% (129). При этом *H. influenzae* присутствует у 4,4% женщин и может являться причиной инвазивных инфекций во время беременности (130–132). Важно также учитывать, что у беременных женщин возможна вертикальная передача бактерий от матери к ребенку, приводящая к неонатальному сепсису (129).



АЭРОБЫ

В норме при доминировании нормобиоты могут присутствовать в небольших количествах. При избыточном размножении ассоциированы с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы (вагиниты, цервициты), риском осложнений беременности и послеродового периода, неонатальными инфекциями.

МИКОПЛАЗМЫ

Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum — условно-патогенные бактерии, которые при определенных условиях спо-

собны вызывать цервицит, уретрит, цистит и приводить к осложнениям течения беременности, послеродовым и послеabortным осложнениям.

M. hominis обитают и реплицируются не только в клетках человека, но и в клетках *Trichomonas vaginalis*, которые способны распространять бактериальную инфекцию как на свободные от микоплазмы изолятые простейших, так и на эпителиальные клетки человека (133). *M. hominis* синергетически усиливают провоспалительную реакцию на *T. vaginalis*. Липопротеины *M. hominis* могут стимулировать образование IL-23 дендритными клетками и макрофагами, способствуя возникновению значительного провоспалительного ответа (133). Инфекция, вызванная *M. hominis*, в большинстве случаев протекает бессимптомно и может быть ассоциирована с изменениями микробиоты влагалища и БВ (134). Присутствие *M. hominis* во влагалище женщин с БВ коррелирует с высоким уровнем аминов и короткоцепочечных жирных кислот (135). Короткоцепочечные жирные кислоты играют важную роль в широком спектре иммунных реакций, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов, влияя на миграцию и фагоцитоз иммунных клеток и индуцируя апоптоз в различных типах клеток, включая нейтрофилы (136). Эти данные подтверждают гипотезу о важной роли *M. hominis* в развитии БВ.

M. hominis могут колонизировать матку и плаценту беременных женщин, вызывая тяжелые осложнения, такие как преждевременные роды и хориоамнионит (137). Внутриутробное инфицирование происходит довольно редко, за исключением случаев разрыва плодных оболочек. Колонизация генитальными микоплазмами, чаще всего *M. hominis* и/или уреаплазмами, обычно происходит вследствие контакта с шейкой матки и влагалищем во время родов. Дети, родившиеся путем кесарева сечения, колонизируются гораздо реже. Неонатальная колонизация *M. hominis* и уреаплазмами, как правило, не сохраняется (134). По данным некоторых исследований, уреаплазмы могут влиять на преждевременное излитие околоплодных вод и могут быть ассоциированы с воспалением плаценты и респираторным дистресс-синдромом новорожденных (138).

U. urealyticum могут повышать риск инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска (138), а ***U. parvum*** — играть синергетическую роль на начальной стадии поражений шейки матки, вызванных папилломавирусной инфекцией (139).



МИКОПЛАЗМЫ

В норме при доминировании нормобиоты могут присутствовать в небольших количествах. При избыточном размножении и отсутствии своевременного лечения могут вызывать заболевания мочевой системы, воспалительные заболевания органов малого таза и повышать риски развития осложнений беременности, послеродовых и осложнений.

Дрожжевые грибы

Candida albicans, наряду с другими близкородственными видами *Candida*, являются первичными возбудителями ВВК — многофакторного инфекционного заболевания нижних отделов женских половых органов. В отличие от других форм кандидоза, ВВК является заболеванием иммуно-компетентных и здоровых женщин, преобладающим преимущественно в детородном возрасте. Являясь представителями условно-патогенной микробиоты человека, *C. albicans* обычно бессимптомно колонизируют влагалище. Однако симптоматическая инфекция может возникнуть в результате выраженного воспаления слизистой оболочки, которое вызвано, прежде всего, избыточным ростом микроорганизмов во влагалище, последующей инвазией эпителия и продукцией факторов вирулентности. Факторами риска ВВК являются использование антибиотиков, иммуносупрессивная терапия, прием оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов, сексуальная активность, беременность, применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) и неконтролируемый сахарный диабет (140-142).

C. albicans являются возбудителями в более 90% случаев ВВК, но в качестве этиологических агентов были идентифицированы и другие виды *Candida* (*Candida non-albicans*). Из них *C. glabrata* считаются второй по значимости причиной ВВК (~8% случаев), тогда как *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* составляют большую часть остальных случаев заболевания. Симптомы, возникающие в результате инфицирования видами *Candida non-albicans*, часто оказываются менее выраженными (140-142).

Наиболее высокая распространенность ВВК отмечается среди беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности. Это связано со снижением клеточного иммунитета, повышением уровня эстрогена и увеличением продукции гликогена, что способствует колонизации влагалища *Candida spp.* (143-145). Повышенный уровень эстрогена инициирует переход *Candida spp.* из дрожжевой формы в инвазивную нитевидную форму, активируя секрецию кандидализина (146). Это наиболее важный фактор патогенности, представляющий собой токсин с литической активностью, который вызывает прямое повреждение эпителиальных клеток влагалища (146, 147).

ВВК во время беременности может быть ассоциирован с неблагоприятными исходами родов, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, низкий вес плода при рождении, послеродовые инфекции (146, 148).

Среди дрожжевых грибов рода *Candida* почти все клинически значи-

мые виды образуют биопленку. Существование биопленки, высокорезистентной и непроницаемой для большинства антимикробных препаратов структуры, на слизистой оболочке влагалища может объяснять неэффективность противогрибковых препаратов, а также представлять собой резервуар персистирующих клеток и быть причиной рецидива ВВК (136, 149, 150).

Особенностью инфекций уrogenитального тракта является частая ассоциация условно-патогенных и патогенных микроорганизмов друг с другом (микст-инфекция), отсутствие патогномоничных симптомов, стертые клинические проявления с преобладанием хронических форм заболевания, что требует комплексной диагностики для установления диагноза и назначения этиотропной терапии.



Дрожжевые грибы

В норме могут присутствовать в репродуктивной системе в небольших количествах, при избыточном размножении - вызывать воспаление в репродуктивной системе, при беременности - увеличивать риск развития преждевременных родов, грибковой инфекции у новорожденного.

Патогены

Облигатные патогены

Chlamydia trachomatis — облигатный внутриклеточный патоген, наиболее распространенный этиологический агент бактериальных инфекций, передаваемых половым путем. Хламидии обладают тропизмом к цилиндрическому эпителию и могут поражать слизистую оболочку уретры, цервикального канала, прямой кишki, ротоглотки и конъюнктивы глаз. Микроорганизмы не способны размножаться в неизмененном многослойном плоском эпителии влагалища у взрослых женщин, поскольку проявляют высокую чувствительность к кислой среде его содержимого. Первичным очагом поражения, как правило, является слизистая оболочка шейки матки, а наиболее частым клиническим проявлением — слизисто-гнойный цервицит. Важно учитывать тот факт, что часто отмечается субъективно асимптомное течение хламидийной инфекции, что не позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях до развития осложнений. При отсутствии лечения и несвоевременно начатой терапии инфекционный процесс может иметь восходящий и/или хронический характер и быть причиной таких тяжелых осложнений, как ВЗОМТ и бесплодие (151-155). ВЗОМТ способствуют повышению рисков развития спаечного процесса, синдрома

хронической тазовой боли и эктопической беременности (154-156). Хламидийная инфекция у беременных может приводить к прерыванию и невынашиванию беременности, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию плода, послеродовым воспалительным заболеваниям, неонатальным инфекциям (157, 158).

Эпидемиологические данные указывают на то, что хламидийная инфекция значительно повышает риск развития рака шейки матки и рака яичников, предположительно из-за неразрешенного хронического воспаления, приводящего к аберрантной продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также к нарушению регуляции притока в ткани клеток иммунной системы. *C. trachomatis* может способствовать развитию онкологических заболеваний посредством аберрантной передачи сигналов по пути LIF, что обеспечивает регуляцию множества отличительных признаков рака, включая пролиферацию, метастазирование и химиорезистентность. Отмечается значительное уменьшение количества клеток реснитчатого эпителия и увеличение популяции менее дифференцированных секреторных эпителиальных клеток, что может быть ассоциировано с повышенным риском развития бесплодия, эктопической беременности и онкологических заболеваний после перенесенной инфекции (155).

Коинфекция *C. trachomatis* и ВПЧ является широко распространенной и часто протекает бессимптомно. Хламидии вызывают повреждение слизистой оболочки, могут влиять на иммунный ответ и клиренс вируса, что приводит к воспалению, уменьшению популяции эффекторных Т-клеток, активации дендритных клеток и продукции провоспалительных цитокинов/хемокинов и способствует персистенции вируса (158-160).

Для женщин с трубным бесплодием и хламидиозом характерна уникальная микробиота влагалища с преобладанием *Lactobacillus iners*, а не с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, и наблюдается снижение количества *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacter spp.* и *Streptococcus spp.*, сопровождающееся снижением уровня цитокинов, таких как IFN- γ и IL-10. Эта измененная вагинальная микробиота может быть восстановлена в различной степени после стандартного лечения хламидийной инфекции (151).

Mycoplasma genitalium — патогенный микроорганизм, принадлежит к подвижным видам бактерий. *M. genitalium* обладает тропизмом к цилиндрическому эпителию и может поражать слизистую оболочку уретры и цервикального канала. Более чем у 50% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания (161). ВЗОМТ, ассоциированные с *M. genitalium*, характеризуются меньшим количеством воспалительных маркеров и менее выраженными клиническими проявлениями, что за-

трудняет своевременную диагностику и способствует повышению риска развития таких осложнений, как бесплодие, невынашивание беременности, спаечный процесс, синдром хронической тазовой боли и эктопическая беременность (159, 162, 163). Урогенитальная микоплазменная инфекция является фактором риска спонтанных преждевременных родов и низкого веса плода при рождении (157, 163, 164).

Neisseria gonorrhoeae — грамотрицательные, неподвижные, не образующие спор бактерии, вызывающие гонококковую инфекцию. Гонококки прочно фиксируются на эпителиальных клетках слизистой оболочки, вызывая воспалительную реакцию с выделением гнойного экссудата. Поскольку гонококки не экспрессируют сильнодействующие экзотоксины, основным фактором, вызывающим инфекционный процесс, является активация врожденного иммунного ответа в местах колонизации (164). Гонококки поражают клетки цилиндрического эпителия уретры и цервикального канала, распространяются по слизистой оболочке и лимфатическим сосудам в другие отделы урогенитального тракта (фаллопиевые трубы, яичники). Более чем у 70% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания. У женщин в период менопаузы возможно поражение клеток вагинального эпителия с развитием вульвовагинита (165). При восходящем характере инфекции возможно развитие ВЗОМТ, а хронизация инфекции может являться причиной бесплодия (164-166). Женщины с гонококковой инфекцией во время беременности чаще сталкиваются с неблагоприятными исходами родов, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, низкий вес плода при рождении, офтальмию новорожденных и перинатальную смертность (157, 159, 167, 168). При экстрагенитальных формах заболевания возможно поражение слизистой оболочки ротоглотки, прямой кишки, конъюнктивы. Изредка наблюдается гематогенная диссеминация гонококков с транзиторной гонококкемией или гонококковым сепсисом (165, 169).

Trichomonas vaginalis — одноклеточный микроорганизм, относящийся к простейшим. Трихомонады обладают тропизмом к плоскому эпителию. У женщин урогенитальный трихомониаз протекает преимущественно с развитием вульвовагинита, цервицита, реже — уретрита (170). При восходящем характере инфекции возможно развитие ВЗОМТ. В 20-40% случаев отмечается субъективно асимптомное течение урогенитального трихомониаза, что затрудняет своевременную диагностику, назначение лечения на ранних стадиях заболевания, приводит к развитию осложнений и дальнейшему распространению инфекции. Урогенитальный трихомониаз ассоциирован с развитием таких осложнений, как эктопическая беременность, преждевременные роды, низкий вес плода при рождении и бесплодие

(159, 171, 172).

T. vaginalis продуцирует цитотоксичные химические вещества, такие как клеточный разъединяющий фактор и N-нитрозамины, которые стимулируют развитие эпителиальной атипии и дисплазии (172). Присутствие *T. vaginalis* в урогенитальном тракте ассоциировано с персистенцией большинства канцерогенных типов ВПЧ и риском развития дисплазии шейки матки (172–174).

Важным аспектом патобиологии урогенитального трихомониаза является сложная взаимосвязь *T. vaginalis* с внутриклеточными микроорганизмами-симбионтами, в частности с *M. hominis*, что обуславливает высокую вариабельность клинических проявлений и осложнений при данной инфекции (133). Биологическая связь между *T. vaginalis* и *M. hominis* оказывает существенное влияние на патогенез инфекционных процессов, вызываемых обоими микроорганизмами. Фактически, *M. hominis* получает защиту от действия антибиотиков и иммунного ответа организма-хозяина за счет внутриклеточной локализации в клетках трихомонад, в то время как *T. vaginalis*, в свою очередь, повышает свою цитопатическую активность, повреждение клеток организма-хозяина, активирует фагоцитоз и провоцирует воспалительный ответ (173).



ОБЛИГАТНЫЕ ПАТОГЕНЫ

В норме отсутствуют в репродуктивной системе женщин. Могут присутствовать бессимптомно или вызывать инфекционно-воспалительные заболевания со сходными проявлениями. Являются существенным фактором риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, репродуктивных проблем, синдрома хронической тазовой боли, неонатальных инфекций, послеродовых осложнений.



Адаптировано из статьи Yu, J., Zhou, Y., Luo, H. et al. (163)

Вирусы

Герпесвирусная инфекция (ГВИ) — хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, которое вызывают вирусы простого герпеса 1-го (**HSV-1**) и 2-го (**HSV-2**) типов. Наиболее частым возбудителем генитального герпеса является HSV-2. Клиническими формами заболевания у женщин при поражении урогенитального тракта являются вагинит, цервицит, уретрит, цистит (175). Рецидивы заболевания при инфицировании HSV-2 возникают чаще, чем при инфицировании HSV-1, и сопровождаются более выраженной клинической симптоматикой.

ГВИ в период беременности увеличивает риск спонтанных абортов, преждевременных родов и мертворождений (175, 176). Вертикальная передача вируса может стать причиной самопроизвольного аборта или внутриутробной инфекции плода. Как первичная, так и рецидивирующая ГВИ у беременных женщин может привести к внутриутробной передаче инфекции и, как следствие, к врожденной инфекции (177). Внутриутробная передача вируса значительно чаще происходит при первичной инфекции во время беременности (178). Внутриутробная ГВИ является одной из ведущих причин врожденных пороков развития (179).

Неонатальный герпес чаще встречается у детей, рожденных от матерей с первичной ГВИ, чем у детей, рожденных от матерей с рецидивирующей ГВИ (163). Заболевание проявляется в трех клинических формах: 1) локальной с рецидивирующим поражением кожи, глаз, слизистой оболочки полости рта; 2) локальной с преимущественным поражением нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит); 3) диссеминированной с развитием сепсиса (180–182).

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — вирусное заболевание, возбудителем которого является цитомегаловирус (**CMV**), характеризующееся многообразными клиническими проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (183). Цитомегаловирус является одним из наиболее значимых вирусных патогенов во время беременности. Перенесенная во время беременности инфекция может оказать негативное влияние на развитие плода и исход беременности. ЦМВИ увеличивает риск спонтанных абортов, преждевременных родов и мертворождений (184). Врожденная инфекция возникает в результате внутриутробной передачи возбудителя от матери к плоду при первичном инфицировании во время беременности, реактивации инфекции во время беременности или заражении серопозитивной беременной другим штаммом CMV (185), что обусловлено присутствием CMV во влагалище и шейке матки (186). Риск заболевания ребенка при рождении выше при первичной инфекции у беременной женщины, но фетальная ЦМВИ может возникать и при реактивации инфекции во время беременности (187, 188). В зависимости от срока

гестации, на котором произошло инфицирование, поражения плода варьируют от бласто- и эмбриопатий, часто сопровождающихся прерыванием беременности, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем новорожденного. Врожденная ЦМВИ может являться причиной врожденных аномалий развития, приводящих к гибели плода, тяжелого генерализованного заболевания новорожденного вплоть до летального исхода и необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейро-сенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич, задержка нервно-психического развития (183, 189, 190).

Вирусы папилломы человека (human papillomavirus, HPV) высокого онкогенного риска обладают тропностью к эпителиальным клеткам человека (наиболее чувствительна зона трансформации шейки матки), могут вызывать неопластическую трансформацию эпителия и являются главным этиологическим фактором развития рака шейки матки (191–193). Согласно данным ВОЗ, к HPV высокого онкогенного риска относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы (192). Около 50% предраковых заболеваний шейки матки вызывают HPV 16 и 18 типов (192, 194, 178). Вирус инфицирует слизистую оболочку и продуцирует вирусные частицы в эпителиальных клетках. Вирусные онкопротеины E5, E6 и E7 оказывают влияние на регуляцию клеточного цикла, что приводит к неконтролируемому делению клеток и накоплению генетических повреждений (196, 197). Известно, что во многих случаях происходит самоэлиминация вируса в течение нескольких лет. Присутствие в клетках плоского эпителия HPV высокого онкогенного риска является предпосылкой для развития предрака шейки матки, а персистирующая HPV-инфекция — ключевым фактором риска плоскоклеточного рака шейки матки (139, 198).

Согласно данным исследований, ВПЧ-ассоциированные ЦИН сопровождаются развитием выраженного дисбиоза с преобладанием облигатных анаэробов. Были обнаружены различия в составе микробиоты у женщин с нормальной цитологией, поражениями шейки матки и раком (199). *L. crispatus* и *L. iners* были преобладающими видами у женщин без цитологических изменений (и при наличии, и при отсутствии инфекции), *Sneathia spp.* и *Fusobacterium spp.* преобладали при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях и раке шейки матки соответственно. *Lactobacillus spp.* могут косвенно предотвращать прогрессию ЦИН путем ингибирования экспрессии онкогенов HPV и пролиферации эпителиальных клеток, а также индукции апоптоза неопластических клеток (200). Пациентки с дисбиозом более склонны к персистирующей HPV-инфекции: частота встречаемости сообщества CST IV (микробиом с высоким разнообразием, лишенный *Lactobacillus spp.*) была прямо пропорциональна степени тяжести патологии шейки матки: кластер постепенно увеличивался при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL), высокой степени (HSIL) и раке шейки матки. Более того, в образцах HSIL

наблюдалось большее количество *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius* и *Peptostreptococcus anaerobius*, чем в образцах LSIL, что указывает на изменения в составе микробиоты в зависимости от степени тяжести заболевания (201). Аналогичным образом, доминирование *Lactobacillus* снижалось вместе с тяжестью дисплазии шейки матки, в то время как *Sneathia spp.* были увеличены при предраковых поражениях низкой/высокой степени злокачественности и инвазивной карциноме шейки матки (202). Таким образом, проведение расширенного ПЦР-исследования может оказать помощь в установлении диагноза, а коррекция дисбиотических нарушений позволяет снизить риск прогрессии ЦИН.

HPV может оказывать негативное влияние на имплантацию и является потенциальным фактором риска репродуктивных нарушений (203, 204). HPV-инфекция во время беременности может отрицательно повлиять на здоровье как матери, так и ребенка, увеличивая риск тяжелых осложнений беременности. К ним относятся самопроизвольный аборт, преждевременные роды, преэклампсия, задержка внутриутробного развития, преждевременный разрыв плодных оболочек и мертворождение (198, 205).

Проведение расширенного генотипирования необходимо не только при плоскоклеточном поражении шейки матки, но также для скрининга железистой неоплазии шейки матки из-за высокой распространенности инфекции HPV 16, 18 и 45 типов при неоплазиях и предшествующих им изменениях (206, 207).

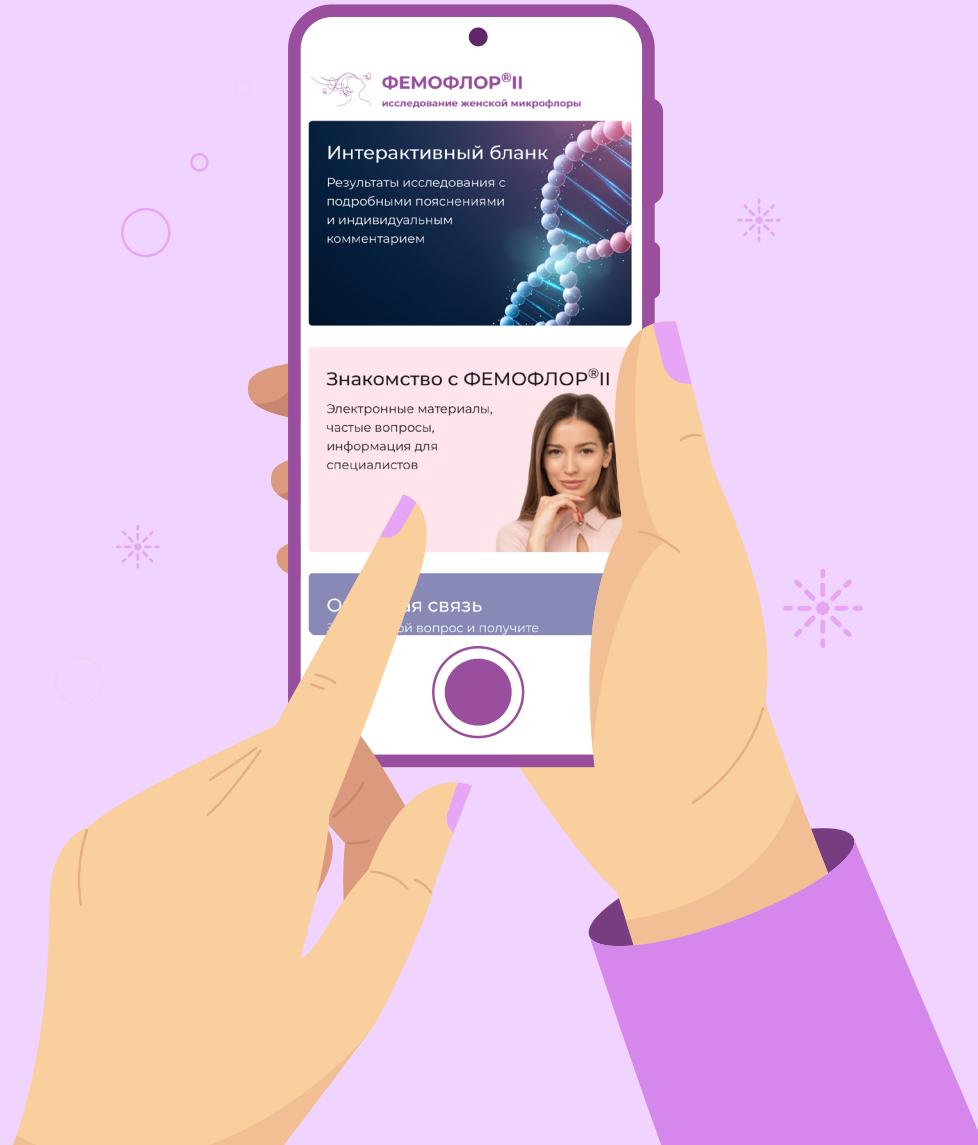
Инфицирование разными типами HPV существенно отличается по кумулятивному риску и годовой скорости прогрессирования до предраковых изменений. Генотипирование HPV является важной частью точной оценки риска и оптимального клинического ведения пациентов. HPV 16 типа обладает более выраженным онкогенным потенциалом, и его следует дифференцировать индивидуально. HPV 18 и 45 типов ассоциированы с более высоким риском развития рака, особенно в отношении аденокарциномы и плоскоклеточного рака. HPV 31, 33, 35, 52 и 58 типов ассоциированы с значительно более высоким риском развития рака, чем HPV 39, 51, 56, 59 и 68 типов (208). Генотипы HPV 31, 33 и 58, наряду с HPV 45 и 52, составляют почти 15% случаев рака шейки матки и 11% случаев рака, ассоциированного с HPV (209).



ВИРУСЫ

Герпесвирусы являются одним из факторов риска развития репродуктивных нарушений, на ранних сроках беременности способны проникать через плацентарный барьер и вызывать различные осложнения. При ВПЧ-инфекциии увеличен риск развития осложнений беременности, дисбиозов, заражения ИППП. Доказана роль ВПЧ высокого канцерогенного риска в развитии онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщин.

Больше информации – на сайте
femoflor.online.





213-1 2025-10-29

DNA-TECHNOLOGY



ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

dna-technology.ru



femoflor.online