

ОСОБЕННОСТИ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



Юлдашева Фарангиз Исмаиловна, Закирова Нодира Исламовна, Самиева Гулноза Уткуровна Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГИНЕКОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАРДА ВАГИНАЛ МИКРОБИОТА ДИСБИОЗИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Юлдашева Фарангиз Исмаиловна, Закирова Нодира Исламовна, Самиева Гулноза Уткуровна Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FEATURES OF DYSBIOSIS OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN GYNECOLOGICAL DISEASES

Yuldasheva Farangiz Ismatiloevna, Zakirova Nodira Islamovna, Samiyeva Gulnoza Utkurovna Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: yuldashevafarangiz1930@gmail.com

Резюме. Ҳозирги вақтда тадқиқотчилар ва амалиёт шифокорлари аёлларнинг репродуктив саломатлигига катта эътибор беришади. Бу эса кўпга омиллар билан белгиланади, улардан бири вагинал микрофлорадир. Ушбу мақолада вагинал микробиота дисбиоз мавзуси бўйича адабиётларни кўриб чиқилган, чунки сўнгги ўн йилликларда генитал инфекцияларнинг қўзғатувчиларида ўзгаришлар рўй берди. Инфекциянинг ривожланишига инсоннинг нормал микрофлораси вакиллари бўлган шартли патоген микроорганизмлар келтириб чиқарадиган юқумли касалликлар катта ҳисса қўшади.

Калит сўзлар: Дисбиоз, микробиота, Ластобациллус, анаэроб, бактериал вагинит, бачадон, патоген, эпителия, факултатив бактериялар.

Abstract. Currently, researchers and practitioners pay great attention to women's reproductive health. The latter is determined by many factors, one of which is the vaginal microflora. This article provides a literature review on the topic of microbiota vaginal dysbiosis, since in recent decades there has been a change in the pathogens of genital infections. A large contribution to the development of infections is made by infectious diseases caused by conditionally pathogenic microorganisms, which are representatives of the normal human microflora.

Key words: Dysbiosis, microbiota, Lactobacillus, anaerobe, bacterial vaginitis, uterus, pathogen, epithelium, facultative bacteria.

Влагалище представляет собой важную и сложную экосистему, в которой преобладают *Lactobacillus*, но также содержит небольшое количество грибов и паразитов, а сбалансированные микробные сообщества жизненно важны для женского здоровья [1,2]. Однако микробный баланс может нарушаться и приводит к различным инфекционным заболеваниям, характеризующимся избыточным ростом анаэробных бактерий (возбудитель бактериального вагинита и атрофического вагинита, БВ и АВ) и *Candida albicans* (возбудитель кандидозного вульвовагинита, ВКВ), и трихомонадных инфекций. *vaginalis* (возбудитель трихомонадного вагинита), *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи), *Mycoplasma genitalium* (возбудитель цервицита), *Chlamydia*

trachomatis (возбудитель воспалительных заболеваний органов малого таза, ВЗОМТ) и различные вирусы, включая вирус папилломы человека (ВПЧ, возбудитель рака шейки матки), вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2, возбудитель генитальных язв) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, возбудитель синдрома приобретенного иммунодефицита, СПИД) [4,6]. Кроме того, некоторые неинфекционные заболевания, например, искусственные аборты (при микробиоме БВ и др.), внутриматочные спайки (ВМС, при снижении лактобактерий и повышении гарднерелл, превотелл и др.), невынашивание беременности (при микробиоме бактериальный вагинит БВ), преждевременные роды (при микробиоме БВ), бесплодие (с микробиомом БВ), синдром поликистозных

яичников (СПКЯ, со сниженной *Lactobacillus crispatus* и увеличение количества *Mycoplasma* и *Prevotella*), миома матки (с повышением содержания *Lactobacillus iners*) и нарушения менструального цикла (с повышением содержания в матке *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Veillonella*) также демонстрируют связь с микробным дисбиозом [3,7,8,12], представляющие серьезную угрозу репродуктивному здоровью женщин.

Влагалище представляет собой растяжимый мышечный проток, соединяющий матку и наружные половые органы, и отвечает за физиологические функции женского полового акта, менструальные выделения и роды плода [14]. Его система слизистых оболочек, состоящая из многослойного плоского эпителия и цервикальной жидкости, имеет жизненно важное значение для поддержания здоровья влагалища за счет иммунного ответа, противомикробных препаратов (например, В-дефензина), тонко сбалансированных микробных сообществ и т. д. [16]. Среди них вагинальная микробиота является наиболее изменчивой и уязвимой в ответ на внутренние и внешние раздражители [15].

Недавно подробный состав и относительная численность вагинальной микробиоты были определены с помощью высокопроизводительного секвенирования 16s рРНК, характеризующего пять типов состояния микробного сообщества (CST) у бессимптомных женщин [14]. В четырех из них (CST-I, II, III, V) преобладали виды *Lactobacillus*, в то время как CST-IV был гетерогенным и полимикробным, характеризовался более низким уровнем *Lactobacillus* и более высоким уровнем анаэробных бактерий, включая *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* и *Ureaplasma* [13]. В настоящее время идентифицировано более 140 видов *Lactobacillus*, но единственными видами, которые обычно доминируют в микробиоте влагалища, являются *L. crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* и *L. iners* [6,14]. Они считаются краеугольным камнем здоровья влагалища, поскольку могут производить молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины, поддерживая кислую среду и предотвращая рост патогенов [5,7]; прикрепляются к эпителию, отталкивая адгезию других бактерий [12] и регулируют иммунный и воспалительный ответ, повышая устойчивость влагалища к заболеваниям [15]. Таким образом, доминирование *Lactobacillus* обычно считается признаком здорового влагалища [1,2].

Общеизвестно, что нарушение микробиоты влагалища тесно связано с различными гинекологическими заболеваниями, особенно с БВ, для которого характерно изменение микробиома влагалища с преобладанием лактобацилл на ана-

эробные и факультативные бактерии (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia* и др.) [14,16]. Было показано, что БВ связан с различными другими расстройствами репродуктивного тракта, включая бесплодие, преждевременные роды, рак шейки матки и заражение ВИЧ. Также сообщается, что многим инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), таким как инфекции *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, способствует дисбиоз микробиоты влагалища, и они более распространены у женщин с БВ [4]. Кроме того, по мере интенсивного развития исследований микробиоты растет число исследований, связывающих дисбактериоз вагинальной микробиоты с различными гинекологическими неинфекционными заболеваниями, среди которых Liu et al. обнаружили, что по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ИМА был более низкий процент *Lactobacillus* и более высокий процент *Gardnerella* и *Превотелла*; Хонг и др. обнаружили, что у пациентов с СПКЯ было меньше *Lactobacillus* и больше *Mycoplasma* и *Prevotella*, чем в контрольной группе; и Чен и др. обнаружили, что *Lactobacillus* были менее многочисленны, в то время как *L. iners* были более многочисленны у пациентов с миомой матки, чем у лиц без нее [6,9,10,14].

Поэтому, поскольку сбалансированная микробиота влагалища играет значительную роль в женском здоровье, мероприятия, направленные на восстановление здорового состава микробиоты, могут быть хорошей и обоснованной терапией гинекологических заболеваний.

Бактериальный вагинит является наиболее распространенным заболеванием нижних отделов половых путей среди женщин фертильного возраста и может predispose женщин к различным ИППП и неблагоприятному исходу родов. В основном это проявляется воспалением слизистой оболочки, включая аномальные выделения из влагалища (обильные, желтоватые и с рыбным запахом) и ощущением зуда и жжения [1,7,9]. В настоящее время рутинным лечением являются пероральные и интравагинальные антибиотики, обычно клиндамицин и метронидазол [3,6]. Однако длительное использование антибиотиков может привести к развитию устойчивости к противомикробным препаратам и вызвать рецидивирующие инфекции.

Исследования показали, что БВ вызывается замещением преобладания лактобацилл размножением более 10 анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* и *Sneathia*, и пробиотики на основе *Lactobacillus*, которые используются для регуляции микробиоты, оказались полезными при лечении. БВ. Исследования *in vitro* и клинические исследования показали, что *Lactobacillus* мо-

гут снижать колонизацию патогена, предотвращая прилипание патогена к эпителию, ингибируют рост патогенов за счет продукции бактериоцинов [2,8], поддерживают кислую среду за счет образования молочной кислоты и снимают воспалительную реакцию, в частности значительно снижают ИЛ-1 β и цитокины ИЛ-6 [11]. Таким образом, антибиотики с пробиотиками могут эффективно лечить БВ, корректируя вагинальную микробиоту и улучшая вагинальную среду.

Вульвовагинальный кандидоз (ВКК) является наиболее распространенной вагинальной грибковой инфекцией и обычно проявляется воспалением слизистой оболочки, включая творожистые выделения из влагалища, а также жжением, зудом и покраснением вульвовагинита. Стандартным лечением ВКК являются противогрибковые препараты, в том числе пероральные или интравагинальные препараты азола или триазола, которые могут обеспечить показатель излечения более 80% [3,6]. Однако сопутствующие побочные эффекты (диарея, аномальное мочеиспускание и жжение во влагалище, зуд и раздражение), лекарственная устойчивость и высокая частота рецидивов препятствуют выздоровлению и представляют угрозу для здоровья [3,5].

Исследования показали, что ВКК в первую очередь возникает при вагинальном дисбактериозе и иммунодефиците и вызывается чрезмерным ростом *C. albicans*, что может вызывать деструкцию эпителия за счет разрушения межклеточных связей и внутриклеточной митохондриальной структуры, а также вызывать воспаление, в частности продуцировать ИЛ-6 и ИЛ-8 цитокинов. Поскольку защитная *Lactobacillus* может регулировать иммунный ответ хозяина, ингибировать пролиферацию *C. albicans* путем образования метаболитов, таких как лактат, и предотвращать колонизацию *C. albicans* терапия, направленная на регулирование микробиоты, может помочь в восстановлении ВКК [12,16]. Исследование ВКК *in vivo* показало, что *Lactobacillus* могут регулировать иммунный ответ, уменьшая соотношение клеток Т-хелперов 1 (Th1) и клеток Th2 и ингибируя высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 17 (ИЛ17) и интерферон- γ (IFN- γ). [11]. В другом исследовании *in vitro* изучалась способность *L. crispatus* ингибировать *C. albicans*, заражающую вагинальные эпителиальные клетки VK2/E6E7, и было обнаружено, что *L. crispatus* может значительно снизить прилипание *C. albicans* к клеткам VK2/E6E7. Кроме того, многие исследования показали, что *Lactobacillus* может оказывать прямое противогрибковое действие за счет высвобождения противомикробных препаратов, улучшения эпителиального барьера за счет уменьшения повреждения ДНК эпителиальных клеток и улучшения микро-

биоты для предотвращения чрезмерного роста *C. albicans* и рецидива ВКК [13,15]. Следовательно, антибиотики с пробиотиками могут лечить ВКК и предотвращать его развитие за счет улучшения микробного, воспалительного и эпителиального статуса.

Современные исследования показали что сходство кишечной и вагинальной микробиоты и успехом трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), ВМТ также был предложен для лечения вагинального дисбактериоза, который включает трансплантацию всей вагинальной микробиоты здорового донора во влагалище донора. пациента для восстановления общего разнообразия, стабильности и нормального состава микробиоты [12,13,16]. Исследования нашей группы в 2017 году показали, что трансплантация вагинальной микробиоты здоровых крыс во влагалище крыс с моделью БВ восстанавливала морфологию тканей матки и снижала сывороточные воспалительные факторы, такие как ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , показывая очевидные восстановительные эффекты при вагинальных инфекциях, вызванных нарушением регуляции вагинальной микробиоты. В 2019 году клиническое исследование, проведенное также показали, что ВМТ оказывает большое влияние на долгосрочное выздоровление от рецидивирующего, не поддающегося лечению антибиотиками и рефрактерного БВ. В этом исследовании четыре из пяти пациентов с БВ, получавших ВМТ, успешно выздоровели через 5–21 месяц лечения ВМТ, демонстрируя значительное улучшение симптомов, отрицательные критерии Амзеля и *лактобактерии*. - преобладание вагинального секрета под микроскопом с показателем излечения до 80% и отсутствием побочных эффектов. Кроме того, авторы также обнаружили, что у больных с длительным разрешением БВ в первый месяц после ВМТ наблюдалось резкое изменение микробного состава, в котором преобладало увеличение *лактобацилл* и снижение *бифидобактерий* (близких к *гарднереллам*), сопровождающееся снижением *Фаннихесс* и *Превотелла*. Группа учёных проверила осуществимость ВМТ на животных моделях и изучила конкретные механизмы. Результаты показали, что вагинальные выделения здоровых крыс можно использовать для лечения дисбаланса вагинальной микробиоты и предотвращения рецидивов у крыс, которые специфически проявляются в уменьшении воспалительных клеток, провоспалительных цитокинов и апоптотических факторов в стенке матки и восстановлении разнообразия микробиоты влагалища [12,16]. Предварительные исследования ВМТ продемонстрировали возможность применения ВМТ для лечения БВ, демонстрируя благоприятные терапевтические эффекты. По сравнению с другими методами лечения БВ, ВМТ может полностью

восстановить вагинальную микробиоту до здорового состояния, демонстрируя, таким образом, лучший лечебный эффект, чем обычные антибиотики и пробиотики, при этом устраняя лекарственную устойчивость, рецидивы и побочные эффекты, связанные с лечением антибиотиками. Учитывая, что, помимо БВ, дисбактериоз влагалищной микробиоты также комплексно участвует в прогрессировании других гинекологических заболеваний, а улучшение микробиоты влагалища антибиотиками и пробиотиками показывает хорошие терапевтические эффекты, восстановление микробиоты влагалища с помощью ВМТ также может иметь благоприятные терапевтические эффекты при лечении различных гинекологических заболеваний. гинекологические инфекционные и неинфекционные заболевания.

Однако клиническая реализация ВМТ по-прежнему сталкивается со многими проблемами, такими как недостаточные клинические испытания ВМТ (только одно исследование с пятью субъектами), отсутствие стандартного протокола, передача неидентифицируемых и резистентных к противомикробным препаратам патогенов, нежелательная беременность, иммунное отторжение и неясные долгосрочные эффекты. Таким образом, улучшение ВМТ требует междисциплинарного сотрудничества. Соответствующий персонал должен как можно скорее сформулировать руководство по скринингу ДМТ, продолжить изучение потенциала применения ДМТ при лечении БВ и других гинекологических заболеваний, разработать новый безопасный и эффективный режим лечения и разработать критерии оценки безопасности. У нас есть основания полагать, что безопасная, стандартная и эффективная ВМТ подарит новую надежду пациенткам с гинекологическими заболеваниями и имеет хорошие перспективы применения.

В настоящее время наиболее общепринятой стратегией лечения микробных заболеваний являются антибиотики (метронидазол, клотримазол, азитромицин и др.), которые имеют хороший терапевтический эффект, но сопровождаются различными побочными эффектами и рецидивами [5,9,10,11]. В последнее время пробиотики на основе *Lactobacillus* продемонстрировали перспективность лечения не только инфекционных заболеваний (например, БВ, грибковых инфекций и инфекций мочевыводящих путей), но и неинфекционных заболеваний (например, преждевременных родов, бесплодия и СПКЯ) [13,16]. Однако результаты лечения пробиотиками обычно неоднозначны, что может быть связано с тем, что эти заболевания обычно вызываются несколькими микробами, а не одним. Интересно, что в 2019 году Ahinoam et al. провели клиническое исследование трансплантации вагинальной микробиоты

(ВМТ) у пяти пациенток с рецидивирующим БВ, обнаружив, что четыре из них достигли длительной ремиссии и установили долгосрочную вагинальную микробиоту с преобладанием *Lactobacillus* [6,14]. Поэтому вмешательство в микробиоту влагалища является важным и перспективным в лечении гинекологических заболеваний.

Заключение. Таким образом, в данном обзоре мы подробно рассмотрели роль дисбактериоза микробиоты при различных гинекологических инфекционных и неинфекционных заболеваниях.

Литература:

1. Алдунат, М., Србиновски, Д., Херпс, А.С., Латам, К.Ф., Рамсланд, П.А., Гугасян, Р.и Тачеджян, Г... «Противомикробное и иммуномодулирующее действие молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых микробиотой влагалища, связано с эубиозом и бактериальным вагинозом» Границы физиологии 6 выпуск, (2015 г). стр.164.
2. Балкус Дж. Э. и, Ричардсон Б.А., Рабе Л.К., Таха Т.Е., Мгоди Н., Касаро М.П.. «Бактериальный вагиноз и риск заражения *Trichomonas vaginalis* у ВИЧ-1-негативных женщин». Болезни, передающиеся половым путем. Т. 41. №. 2. (2014 г). стр. 123.
3. Бьяртлиг С., Оссер С., Перссон К. «Связь между *Mycoplasma genitalium* и воспалительными заболеваниями органов малого таза после прерывания беременности». Международный журнал акушерства и гинекологии. Т. 117. №. 3. (2010 г). стр. 361-364.
4. Боргдорф Х. и Армстронг С. Д., Ся Д., Ндайсаба Г. Ф. «Дисбиоз цервикагинального микробиома связан с изменениями протеома, связанными с изменениями цервикагинального слизистого барьера». Иммунология слизистой оболочки. Т. 9. №. 3. (2016г). стр. 621-633.
5. Брэдфорд Л.Л., Равель Дж. «Вагинальный микобиом: современный взгляд на грибы в женском здоровье и заболеваниях» Вирулентность. Т. 8. №. 3. (2017г). стр. 342-351.
6. Бротман Р.М. «Бактериальный вагиноз, оцениваемый по окрашиванию по Граму и сниженной колонизационной резистентности к случайным гонококковым, хламидийным и трихомонадным генитальным инфекциям». Журнал инфекционных заболеваний. Т. 202. №. 12. (2010г). стр. 1907-1915.
7. Брэдшоу С.С. Мортон А.Н., Хокинг Дж., Гарланд С.М., Моррис М.Б., Мосс Л.М. «Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза в течение 12 мес после пероральной терапии метронидазолом и факторы, ассоциированные с рецидивами». Журнал

- инфекционных болезней. –Т. 193. №. 11. (2006г). стр. 1478-1486.
8. Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Fadrosh, D., Chang, K., Silver, M., & Gravitt, P. E. «Ассоциация между микробиотой влагалища, статусом менопаузы и признаками вульвовагинальной атрофии». Менопауза (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк). Т. 21. №. 5. (2014г). стр. 450.
9. Karlsson I., Breding K. and Larsson, P.G. «Осложнения, связанные с искусственным абортom: комбинированное ретроспективное и продольное последующее исследование». Женское здоровье BMC. 18 (1), (2018г). стр. 1-9.
10. Казанав, К., Л.Э. Манхарт и К. Бебер. «Mycoplasma genitalium, новый патоген, передающийся половым путем». Médecine et maladies Infectieuses 42.9. (2012г) стр. 381-392.
11. Chen, K., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z. and Jia, H. «Континуум микробиоты вдоль женских половых путей и его связь с заболеваниями матки». Связи природы. (2017). 8 (1) стр. 1-11.
12. Han, Yiwen, Zhaoxia Liu and Tingtao Chen. «Роль дисбиоза вагинальной микробиоты при гинекологических заболеваниях и возможные вмешательства». Границы микробиологии. 12.(2021): Стр. 1538.
13. Chi, Yugan. «Трансдермальный гель эстрогена и пероральная комбинированная терапия аспирином улучшают прогноз фертильности за счет повышения восприимчивости эндометрия при умеренной и тяжелой внутриматочной адгезии». Отчеты о молекулярной медицине 17.5 (2018): стр. 6337-6344.
14. Conti, K., C. Malacrino and P. Mastromarino. «Ингибирование вируса простого герпеса 2 типа вагинальными лактобациллами». Physiol Pharmacol. Т. 60 (2009г). №. Приложение 6. стр. 19-26.
15. Cudmore, S.L., Delgaty, K.L., Hayward-McClelland, S.F., Petrin, D.P., and Garber, G.E. «Лечение инфекций, вызванных резистентной к метронидазолу Trichomonas vaginalis». Обзоры клинической микробиологии (2004). 17 (4). стр. 783-793.

ОСОБЕННОСТИ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Юлдашева Ф.И., Закирова Н.И., Самиева Г.У.

Резюме. В настоящее время огромное внимание исследователей и практикующих врачей уделяется женскому репродуктивному здоровью. Последнее определяется множеством факторов, одним из которых является вагинальная микрофлора. В данной статье приведен литературный обзор по дисбиозу влагалищной микробиоты, так как в последние десятилетия отмечается смена возбудителей генитальных инфекций. Большой вклад в развитие инфекций вносят инфекционные заболевания, вызванные условно патогенными микроорганизмами, которые являются представителями нормальной микрофлоры человека.

Ключевые слова: Дисбиоз, микробиот, Lactobacillus, анаэроб, бактериальный вагинит, матка, патоген, эпителий, факультативные бактерии.