

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.15-022.7:616-08

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБИОТИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Климов Н. А., Шамова О. В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Научный центр мирового уровня
«Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шамова Ольга Валерьевна,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: shamova@iemspb.ru

Статья поступила в редакцию 13.10.2022
и принята к печати 14.11.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены литературные данные об этиологии и лечении бактериального вагиноза. Бактериальный вагиноз обусловлен сменой протективной микробиоты нижнего отдела женского репродуктивного тракта на патогенную. Данное заболевание имеет широкое распространение в мире, в ряде случаев протекает бессимптомно, но сопровождается осложнениями, к которым относятся хориоамниониты, воспалительные заболевания органов малого таза, цервициты, преждевременные роды. В других случаях это заболевание характеризуется возвратным течением, требующим персонифицированного лечения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лечение, микробиота, персонифицированная медицина, этиология.

Для цитирования: Климов Н.А., Шамова О.В. Нарушения микробиоты при бактериальном вагинозе и возможности персонализированной терапии заболевания с применением пробиотиков (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(6):78-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-78-90.

MICROBIOTA DISORDERS IN BACTERIAL VAGINOSIS AND THE POSSIBILITY OF PERSONALIZED THERAPY OF THE DISEASE WITH THE USE OF PROBIOTICS (REVIEW)

Klimov N. A., Shamova O. V.

Institute of Experimental medicine, World-Class Research Center for Personalized Medicine,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Shamova Olga V.,
Institute of Experimental medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197022.
E-mail: shamova@iems.spb.ru

Received 13 October 2022; accepted
14 November 2022.

ABSTRACT

The review presents data on the etiology and treatment of bacterial vaginosis. Bacterial vaginosis is caused by the replacement of a protective microbiota in a lower part of a female reproductive tract with the pathogenic one. This disease is widespread in a world, in some cases it is asymptomatic, but is accompanied by complications, which include chorioamnionitis, inflammatory diseases of the pelvic organs, cervicitis, premature birth. In some cases, the disease is characterized by a recurrent course that requires a personalized treatment.

Key words: bacterial vaginosis, etiology, microbiota, personalized medicine, treatment.

For citation: Klimov NA, Shamova OV. Microbiota disorders in bacterial vaginosis and the possibility of personalized therapy of the disease with the use of probiotics (review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(6):78-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-78-90.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Список сокращений: БАБВ — бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, БВ — бактериальный вагиноз, КОЕ — колониеобразующие единицы, МИК — минимальная ингибирующая концентрация, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СТ — цервикотип.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, колонизирующих организм человека. Нарушение состава микробиоты лежит в основе патогенеза широкого спектра заболеваний, а коррекция этих нарушений является одним из важнейших путей персонализированной терапии данных заболеваний.

Бактериальный вагиноз (БВ) является дисбиозом вагинальной микробиоты [1], при котором непатогенная микробиота нижнего отдела женского репродуктивного тракта, в которой преобладают протективные лактобациллы, замещается на патогенную микробиоту.

БВ является самым распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. В разных популяциях от 20 % до 50 % женщин болеют БВ [2, 3]. Распространенность БВ у европейских женщин составляет от 5 % до 15 %, женщин Азии — 20–30 %, испаноязычных женщин — 30 % и у женщин черной расы — 45–55 % [1].

Симптомами БВ являются гомогенные водянистые вагинальные выделения, часто с неприятным запахом, увеличение содержания в вагинальных секретах слущенных эпителиальных клеток [4], покрытых бактериями и называемых ключевыми клетками (clue cells), болезненные ощущения (зуд). У части женщин данное заболевание может протекать бессимптомно.

БВ определяет развитие ряда патологий, к которым относятся хориоамниониты, воспалительные заболевания органов малого таза, цервициты, преждевременные роды и рождение недоношенных детей. Женщины с БВ также обладают более высокой подверженностью к инфекциям, вызываемым *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, вирусом иммунодефицита человека и вирусом простого герпеса 2-го типа, чем здоровые женщины [5–8].

При бессимптомном течении заболевания диагноз ставится по наличию хотя бы трех из четырех признаков по Амселу, к которым относятся: гомогенные вагинальные выделения, вагинальный pH > 4,5, появление характерного «рыбного» запаха при

добавлении КОН к вагинальной жидкости и наличие ключевых клеток при микроскопии влажного вагинального мазка [9]. Также применяется подсчет по Нугенту соотношения характерных для БВ и отличающихся по морфологии от лактобацилл бактериальных клеток к лактобациллам после окраски вагинального мазка по Граму. При соотношении 0–3 пациентка считается здоровой, при 4–6 — состояние промежуточное, при 7–10 ставится диагноз бактериального вагиноза [10]. В последнее время развиваются молекулярные методы диагностики, основанные на пиросеквенировании участков гена рибосомной 16S рРНК, либо на пиросеквенировании полных геномов множества вагинальных бактерий. Анализ и подсчет генов или их фрагментов или целых геномов позволяет точно определить преобладание в микробиоме женщины протективной либо патогенной микрофлоры, а также подсчитать содержание каждого из основных членов микробного сообщества в образце [8, 11–14].

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Содержание бактерий в вагинальной жидкости, которая выделяется в объеме от 1 до 4 мл/сутки [15], составляет примерно 10^8 бактерий/г [16]. А. Дедерлайн в 1892 году впервые описал наличие в вагинальной жидкости здоровых женщин репродуктивного возраста Грам⁽⁺⁾ бацилл, а также ее повышенную кислотность [17]. Позднее было показано, что к вагинальным лактобациллам здоровых женщин относятся не менее 20 видов [1].

Методом пиросеквенирования образцов вагинальных ДНК было показано, что вагинальная микробиота большинства здоровых женщин репродуктивного возраста в Европе, США и Бразилии характеризуется преобладанием лактобацилл, к которым относятся *Lactobacillus crispatus*, а также *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. vaginalis*. Реже встречаются (в разных сочетаниях) *L. ruminis*, *L. mucosae*, *L. paracasei*, *L. coleohomnis* и другие [8, 14, 18, 19], а всего у здоровых женщин было обнаружено не менее 250 видов вагинальных бактерий [20].

Исследования образцов ДНК здоровых женщин в США позволили выделить 5 групп (I–V) вагинальных микробных сообществ, названных на основании преобладающего таксона: I — *L. crispatus*; II — *L. gasseri*; III — *L. iners*; IV — гетерогенная группа анаэробных бактерий с низким содержанием лактобацилл и преобладанием анаэробных бактерий, относящихся к родам *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*,

Sneathia, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia*, *Mobiluncus* и др.; V — *L. jensenii* [14].

Было показано, что сообщество I обладает наибольшими защитными свойствами против патогенов, а сообщество IV — наименьшими, сообщество III занимает промежуточную позицию. Показано, что сообщество IV, несмотря на то, что является стабильным сообществом у части здоровых женщин, связано с повышенным риском заражения заболеваниями, передаваемыми половым путем, включая ВИЧ-инфекцию [21]. Например, при исследовании 394 женщин инфекция *Trichomonas vaginalis* в 72 % случаев была обнаружена у женщин с сообществом IV, в 18 % — у женщин с сообществом III (преобладает *L. iners*), и только 9 % инфицированных женщин относились к сообществу I, в котором преобладает *L. crispatus* [22]. Позднее сообщество IV разделили на IV-A, в котором наблюдается умеренное снижение содержания лактобацилл в сочетании с относительно низким содержанием строгих анаэробов, относящихся к *Anaerococcus*, *Corinebacterium*, *Finegoldia*, *Streptococcus*, и IV-B, в котором повышается содержание бактерий рода *Atopobium* в сочетании с *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus* и ряда других бактерий. Хотя многие из бактерий, обнаруживаемых в сообществе IV-B, встречаются при БВ, авторы относят женщин как с сообществами IV-A, так и IV-B к здоровым [23].

С помощью ПЦР в реальном времени было показано, что примерно равное число копий 16S рДНК *L. iners* обнаруживалось у женщин как с высоким, так и низким числом по Нугенту. Очевидно, *L. iners* присутствует у женщин с БВ, по-видимому, без подавления БАБВ, и наоборот, БАБВ способны сожительствовать совместно с *L. iners* [13, 24].

Исследование микробиомов женщин Италии показало следующее распределение сообществ: I — 21 %, II — 15 %, III — 33 %, IV — 25 %, сообщества V не обнаружили, в остальных 6 % превалировали либо *L. gasseri* + *L. crispatus*, либо *L. crispatus* + *L. iners*, либо бифидобактерии [25].

Обследование микробиомов молодых женщин Южной Африки [26] позволило выделить в данной популяции 4 типа микробных сообществ, которые несколько отличались от сообществ, характерных для жительниц США, Бразилии и стран Европы, и были обозначены авторами как цервикотипы (СТ): в сообществе СТ1 превалировали лактобациллы, но не *L. iners*, в сообществе СТ2 доминировали *L. iners*, в СТ3 — *Gardnerella* sp., а также содержалась значительная фракция *Atopobium vaginae*, в СТ4 отсутствовали превалирующие виды бактерий, но всегда присутствовали

Prevotella bivia, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium* sp. В исследованной когорте женщин Южной Африки сообщества с доминированием лактобацилл (СТ1 + СТ2) составили всего 37 %. Примерно у половины женщин с СТ3 и СТ4 с помощью диагностики по Нугенту был поставлен диагноз БВ, а другая половина женщин оказалась здоровой. Считается, что вагинальные лактобациллы путем продукции молочной кислоты, H_2O_2 , бактериоцинов, оккупации поверхности эпителиальных клеток подавляют пролиферацию патогенной анаэробной микрофлоры [27], однако у части африканских женщин отсутствие доминирования лактобацилл не приводит к развитию БВ [26].

Вышеприведенные данные указывают на значительную разницу в распространенности вагинальных бактерий в разных географических районах и на существование, помимо патогенной анаэробной микрофлоры, также и непатогенной анаэробной микрофлоры, обладающей протективными или симбиотическими свойствами. В частности, показано, что не только лактобациллы, но и ряд бактерий родов *Atopobium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* способны продуцировать молочную кислоту и обеспечивать защиту от патогенной микрофлоры [24].

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ

При бактериальных вагинозах содержание вагинальных лактобацилл снижается в среднем в 12 раз, а содержание патогенных бактерий — увеличивается не менее чем в 10 раз. Бактерии, связанные с бактериальным вагинозом, обозначают термином bacterial vaginosis associated bacteria (BVAB), в русском переводе — бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БАБВ), причем некоторые из них, обнаруженные путем геномных исследований, еще предстоит выделить в виде чистых культур [8, 28].

Важнейшим представителем патогенных бактерий является *Gardnerella vaginalis*, Грам-вариабельная полиморфная бактерия, являющаяся факультативным анаэробом [29] и присутствующая в 95–100 % случаев бактериального вагиноза, которую ранее считали единственным этиологическим агентом БВ [30]. Впоследствии было установлено, что в вагинальных микробиомах при БВ также присутствуют *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis* и представители родов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroids*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister* и другие бактерии [13, 28, 31].

Не было обнаружено бактерий, которые бы присутствовали у всех женщин с БВ, однако *Gardnerella vaginalis* обнаруживалась у 98 % из них, *Atopobium vaginae* — у 92 %, *Lactobacillus iners* — у 86 % и *Eggerthella species* — у 85 %.

Содержание *Gardnerella vaginalis* в микробном сообществе при БВ возрастает многократно. *G. vaginalis* обладает рядом патогенных свойств: связывается с клетками вагинального эпителия, образует биопленки, продуцирует факторы патогенности: вагинолизин, обладающий цитотоксическим и гемолитическим действием, сиалидазу, пролидазу, а также источник специфического для БВ запаха — путресцин.

Количество бактерий *Atopobium vaginae* также многократно повышается при БВ [8, 32], этот микроорганизм обнаруживается в составе биопленки, составляя от 1 до 40 % ее массы [33].

Бактерии родов *Prevotella* и *Porphyromonas* выявлены практически у всех женщин, как у здоровых, так и у пациенток с БВ. Между тем, содержание *Prevotella spp.* коррелирует с оценкой по Нугенту, при этом средняя концентрация *Prevotella spp.* у женщин с БВ ($10^{8.42}$ КОЕ/г вагинальных выделений) почти на 4 порядка превышает данный показатель у здоровых женщин ($10^{4.73}$ КОЕ/г) [16]. Показано, что выработка аммония клетками *Prevotella* усиливает рост *G. vaginalis*, которые, в свою очередь, продуцируют вещества, которые используются *Prevotella*, таким образом, *Prevotella spp.* и *G. vaginalis* находятся в симбиотических отношениях [34]. *Prevotella* также находится в симбиотических отношениях с другой БАБВ, *Peptostreptococcus anaerobius*, посредством аминокислот, продуцируемых *Prevotella spp.* и усиливающих рост *P. anaerobius* [35]. *P. bivia* и *P. disiens* продуцируют сиалидазу и пролидазы, которые приводят к разрушению мукуса, а также коллагеназу и фибринолизину, которые могут разрушать поверхность и межклеточные связи клеток эпителия [36].

Анаэробные грамположительные кокки, относящиеся к родам *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Gallicola*, *Peptoniphilus* и *Anaerococcus* (ранее их всех относили к роду *Peptostreptococcus*), являются естественными обитателями кожи и слизистых человека. Они обнаруживаются у всех здоровых женщин и женщин с БВ, однако при БВ их содержание значительно больше — средняя бактериальная концентрация пептострептококков составляет $10^{4.86}$ КОЕ/г вагинальных выделений в группе здоровых женщин и $10^{7.62}$ КОЕ/г в группе женщин с БВ [16].

Род *Peptoniphilus* включает виды, продуцирующие бутират, и связан с персистирующими случаями БВ. Бактерии *Peptoniphilus spp.* были обнаружены

у 36 % женщин, у которых лечение БВ оказалось безуспешным. Также было показано, что бактерии данного рода эффективно прилипают к эпителиальным клеткам влагалища [37]. Известно, что анаэробные кокки продуцируют ряд факторов вирулентности и часто демонстрируют устойчивость к пенициллинам, клиндамицину и метронидазолу [38].

Бактерии рода *Mobiluncus* обнаруживаются у 38 % здоровых женщин и у 84,5 % женщин с БВ. *M. mulieris* был преобладающим видом у здоровых женщин, в то время как *M. curtisii* был обнаружен в 65,3 % случаев БВ. Преобладание *M. curtisii* в микробиоме влагалища было также ассоциировано с неудачным лечением БВ [28, 39].

Mycoplasma hominis и *Mycoplasma genitalium* были выделены из половых путей женщин. Было обнаружено, что *M. genitalium* играет определенную роль в возникновении симптоматического цервицита или уретрита, тогда как *M. hominis* ассоциируется с наличием БВ [40]. С помощью культивирования *M. hominis* были обнаружены в 24–75 % случаев БВ и у 13–22 % женщин без БВ [41]. В другом исследовании было показано, что *M. hominis* присутствовали в небольших количествах у здоровых женщин, но их содержание было увеличено в 10 000 раз у женщин с БВ [42].

Ureaplasma urealyticum обнаруживается у женщин с БВ и у здоровых женщин и, по-видимому, нет связи между этим видом и возникновением БВ [40]. Тем не менее, *U. urealyticum* проявляет гемолитическую активность, выделяет эластазу и протеазу, расщепляющую IgA, фосфолипазу C и уреазу, гидролизующую мочевины до цитотоксического аммиака [36]. Все эти факторы указывают на вклад *U. urealyticum* в патогенез БВ.

БАБВ, обозначенные BVAB1, BVAB2 и BVAB3, относятся к порядку *Clostridiales* и, более конкретно, к типу *Clostridium*. Эти бактерии обнаруживаются при микроскопическом изучении вагинальных мазков женщин с БВ в прикрепленном к вагинальным эпителиальным клеткам состоянии, то есть они присутствуют на ключевых клетках, характерных для БВ.

BVAB1 ассоциируется с положительным тестом на запах, указывая на выработку полиаминов этой бактерией. BVAB1 тесно связан с BVAB3 и *Prevotella*, что может указывать на возможные синергические отношения между этими бактериями [28].

КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА БВ

В соответствии с современной концепцией патогенеза бактериальных вагинозов [12, 31, 43], данное заболевание развивается в несколько этапов.

В норме на поверхности эпителиальных клеток половых органов и в мукусе располагаются протективные лактобациллы, продуцирующие важный защитный фактор — молочную кислоту, обеспечивающую в вагинальной жидкости $\text{pH} < 4,5$.

На первом этапе при попадании вирулентных *G. vaginalis*, например, при сексуальном контакте, данные патогены с высокой эффективностью прикрепляются к клеткам эпителия с вытеснением вагинальных лактобацилл и формированием биопленки [44]. Сравнение свойств различных бактерий, связанных с бактериальными вагинозами, показало, что *G. vaginalis* обладают наиболее высокой способностью к связыванию с поверхностью клеток HeLa (клетки карциномы шейки матки) и образованию биопленок, причем клетки *G. vaginalis*, растущие в составе биопленок, наиболее устойчивы к действию молочной кислоты и H_2O_2 , чем клетки, растущие в суспензии. Формирование биопленки, вследствие наличия в ней градиента концентрации кислорода, обеспечивает более благоприятные условия для жизни анаэробных бактерий [44–48]. Среднее содержание клеток *G. vaginalis* в вагинальной жидкости здоровых женщин составляет от 10^2 до 10^4 КОЕ/мл, но увеличивается до 10^5 – 10^8 КОЕ/мл у женщин с БВ [49].

На втором этапе в нижних слоях биопленки, образованной *Gardnerella vaginalis*, поселяются бактерии, относящиеся к роду *Prevotella*, в частности, *Prevotella bivia*, непрямой участник патогенного микробного сообщества при бактериальных вагинозах [50]. Установлено, что при совместном культивировании *in vitro* *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* являются симбионтами [34]. В результате протеолиза, вызванного *G. vaginalis*, происходит образование аминокислот, что усиливает рост *Prevotella bivia*, а аммоний, продуцируемый *P. bivia*, в свою очередь, стимулирует рост *G. vaginalis*. Совместная пролиферация данных бактерий стимулирует дальнейшее вытеснение лактобацилл и усиление образования биопленки [51].

На третьем этапе гликозидазы и, в первую очередь, сиалидаза, выделяемая, главным образом *G. vaginalis* и *Prevotella bivia*, обеспечивают разрушение защитного муцинового слоя вагинального эпителия [52]. Другие представители рода *Prevotella* также продуцируют сиалидазу, но в меньших количествах, чем *G. vaginalis* и *P. bivia*.

На четвертом этапе потеря защитного муцинового слоя вагинального эпителия приводит к усиленному внедрению других патогенных бактерий, включая *Atopobium vaginae*, что приводит к формированию полимикробной биопленки и повышению значения pH ($\text{pH} > 4,5$) [12].

Таким образом, патогенные микроорганизмы, участвующие в развитии бактериальных вагинозов, можно разделить на ранние, или первичные (*G. vaginalis* и *P. bivia*) и поздние, или вторичные (*A. vaginae*, *Sneathia spp.* и др.). [12].

Первичные колонизаторы эпителия не индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, в отличие от ряда вторичных патогенных микроорганизмов. Микробиом при БВ приобретает стабильность и мало изменяется во время менструаций [53].

Роль *G. vaginalis* в этиологии БВ в качестве первичного патогена была установлена, в том числе, в прямых экспериментах. В работе [54] использовали вагинальные выделения женщин, страдающих БВ, для прививки во влагалища 15 здоровым добровольцам. У одиннадцати из этих добровольцев (73 %) развился симптоматический БВ, который не проходил самопроизвольно в течение четырех месяцев. В следующем эксперименте группу из 29 беременных (!) женщин заражали чистой культурой *G. vaginalis*. У 7 из них (24 %) развился БВ [55] (в настоящее время проведение подобных экспериментов невозможно по этическим причинам). Также было показано, что БАБВ могут попадать в мочеполовую систему мужчин — половых партнеров женщин с БВ и вновь переноситься к женщинам вместе со спермой, в том числе в виде фрагментов биопленок [56]. Таким образом, возникновение БВ может быть вызвано прямым переносом в вагину *G. vaginalis* либо штаммов *G. vaginalis*, обладающих высокой патогенностью, либо (что наиболее эффективно) сообществом БАБВ, то есть БВ является заболеванием, передающимся половым путем [57, 58].

ЛЕЧЕНИЕ БВ

В настоящее время стандартное лечение БВ осуществляется путем антибиотикотерапии, закисления pH и приема пробиотиков. Применяются антибиотики группы 5-нитроимидазолов (метронидазол, тинидазол, секнидазол и др.) и макролиды (клиндамицин), *per os* или *per vaginum*, в последнем случае обычно в виде вагинального геля, в течение 5–7 дней. В процессе и сразу же после окончания курса лечения у 80–90 % больных происходит улучшение клинической картины [59], сопровождаемое изменением микробных сообществ. Подсчет содержания геномов бактерий, выполненный с помощью количественного ПЦР, показал, что в результате лечения содержание геномов БАБВ: *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Prevotella spp.* в микробиомной ДНК у большинства больных снижается на 2–4 порядка.

В другой работе было показано, что после курса антибиотикотерапии содержание лактобацилл восстанавливается медленно и сначала происходит за счет пролиферации *L. iners* [60].

Возвратное течение БВ за период 12 недель после окончания курса антибиотикотерапии наблюдалось более чем у 50 % женщин [61]. В другой работе через три месяца после курса антибиотикотерапии у примерно 30 % больных наблюдался возвратный БВ [59], а в течение полугода после курса лечения возвратный БВ был зафиксирован у 76 % больных [62]. Таким образом, применяемое в настоящее время лечение БВ недостаточно эффективно, а терапия возвратного БВ представляет собой серьезную проблему [63]. Несмотря на эффективное подавление патогенной анаэробной микрофлоры, наблюдаемое в большинстве случаев при антибиотикотерапии, содержание протективных лактобацилл восстанавливается (кроме *L. iners*, обладающей слабыми протективными свойствами) медленно и лечение БВ часто заканчивается рецидивом заболевания.

ПРИЧИНЫ ЗАТРУДНЕНИЙ В ТЕРАПИИ БВ

Высокую частоту возвратного течения БВ и устойчивости к лечению антибиотиками связывают с тремя неблагоприятными факторами [64]:

- с широким распространением штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам [65];
- с повышенной устойчивостью бактерий, растущих в составе биопленок, по сравнению с планктонно растущими бактериями;
- с необходимостью одновременного лечения половых партнеров женщин с БВ, поскольку у данных партнеров патогенные бактерии могут сохраняться и передаваться женщинам после окончания курса лечения.

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

Патогенные бактерии, устойчивые к различным антибиотикам, широко распространены, в том числе они присутствуют в микробиомах здоровых женщин и женщин с БВ. Так, с помощью пиросеквенирования ДНК вагинальной микрофлоры было установлено, что гены устойчивости к макролидам, линкозамидам и тетрациклинам присутствовали в 8–12 % геномов бактерий, выделенных от здоровых женщин, а у женщин с БВ они содержались в 35–58 % геномов [66].

Устойчивость к антибиотикам изолятов *G. vaginalis*, полученных от женщин с БВ, неоднократно

проходивших стандартное лечение метронидазолом, была исследована в работе [67]. У женщин, не проходивших ранее лечения БВ, 88–100 % изолятов были чувствительны к метронидазолу, однако после первого курса лечения чувствительными оказались 76–82 % изолятов, после второго курса лечения — 53–82 %, третьего курса — 36 %, наконец, четвертого — 0 %. Данные результаты показывают, что резистентность, по-видимому, связана с отбором и накоплением резистентных штаммов, а не с реинфекцией [67]. Данные другой работы [68] также показывают высокую распространенность устойчивых к антибиотикам вагинальных бактерий. В частности, из 50 штаммов *G. vaginalis*, изолированных от женщин с возвратным течением БВ, 68 % оказались резистентными к метронидазолу и 24 % — к клиндамицину.

ВЛИЯНИЕ БИОПЛЕНОК

Биопленки задерживают либо связывают часть молекул антибиотиков, не допуская их до патогенных бактерий, а также переводят бактерии, находящиеся в биопленке, в метаболически неактивное, «спящее» состояние, позволяющее бактериям пережить атаку антибиотиков [69–71]. Так, соотношение МИК роста в биопленках/МИК планктонного роста составили от 1 до 512 для метронидазола и от 1 до 2048 для клиндамицина, причем данные соотношения были максимальными для изолятов, показавших себя наиболее сильными продуцентами биопленок [72].

Таким образом, благодаря биопленкам БАБВ могут быть устойчивыми к высоким концентрациям антибиотиков, даже если они не обладают ферментативными либо транспортными системами, определяющими антибиотикоустойчивость.

НЕОБХОДИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛОВОГО ПАРТНЕРА (ПАРТНЕРОВ)

Необходимость одновременного лечения половых партнеров была показана в ряде исследований [73, 74]. БАБВ могут передаваться половому партнеру, сохраняться в его мочеполовой системе и передаваться вместе со спермой обратно женщине, в том числе в виде кусочков биопленок [75–77].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ

С целью коррекции состава микробиоты при лечении БВ было предложено использование пробиотиков, которые должны подавлять рост патогенной микрофлоры, не действуя на протективные лакто-

бациллы, подавлять образование биопленок и разрушать существующие биопленки, образованные патогенными бактериями, и колонизировать поверхность вагинального эпителия. Пробиотические бактерии также должны быть безопасными и хорошо переносимыми. В настоящее время поиски эффективных пробиотиков проводятся многими коллективами во многих странах мира.

В работе [78] изложены результаты клинических испытаний, в которых после курса лечения БВ (использовалось вагинальное введение геля с 0,75 % метронидазола) участницам испытаний еженедельно в течение 24 недель также вагинально вводили по 2×10^9 КОЕ пробиотика *Lactobacillus crispatus* CTV-05, известного под коммерческим названием Lactin-V. Первое введение осуществляли в течение 48 часов после окончания приема метронидазола. Через 12 недель после начала приема пробиотика в опытной группе у 30 % участниц испытаний наблюдали возвратное течение БВ, а в контрольной группе (плацебо) данный показатель составил 45 %. У участниц испытаний с отсутствием БВ на 12-й неделе, продолжавших регулярный прием пробиотика, в последующем, на 24-й неделе, частота возвратного течения заболевания составила: в опытной группе — 12 %, в группе плацебо — 17 %. У 79 % женщин, принимавших пробиотик, было обнаружено наличие *L. crispatus* CTV-05 на 12-й неделе, и у 48 % — на 24-й неделе.

Женщинам с БВ, у которых прежде наблюдалось не менее двух случаев возвратного течения БВ, назначали стандартный курс лечения (метронидазол, 1 г per os в день в течение 7 дней), после которого они ежедневно принимали пробиотик Physioflor1 (*Lactobacillus crispatus* IP174178, 10^9 КОЕ) вагинально, в капсулах, в течение четырех менструальных циклов. Число возвратных случаев БВ за 4 месяца приема пробиотика составило 20,5 % по сравнению с группой плацебо — 41 % [79].

Таким образом, длительное применение пробиотиков после курса антибиотикотерапии дало положительный результат — за 6 месяцев лечения частота возвратного течения БВ уменьшилась в полтора-два раза по сравнению с контролем (антибиотик без пробиотика), вместе с тем, следует отметить как наличие значительного числа случаев возвратного БВ в опытной группе, так и постепенное удаление пробиотика *L. crispatus* CTV-05 из вагинального микробного сообщества, несмотря на поддерживающую терапию, что может привести к новому возврату БВ в последующем.

Заслуживает интереса сообщение о лечении 5 женщин с устойчивым к лечению либо возвратным БВ [80] с помощью переноса микробиома, взя-

того у здоровых женщин. У 4 из 5 женщин такая пересадка вызвала длительную ремиссию, сопровождавшуюся преобладанием лактобацилл в микробном сообществе, которую наблюдали в течение 5–21 месяца. У одной из женщин применение нового метода оказалось безуспешным. Впоследствии у трех женщин наблюдали возврат БВ, и им снова сделали пересадку микробиома, причем одной из них — со сменой донора, после чего вновь наступила ремиссия.

С целью улучшить действие пробиотиков были предложены пробиотики, содержащие несколько (от 2 до 10) штаммов протективных бактерий, однако не все они оказались успешными.

Например, пробиотик (Feminine Support™) представляет собой смесь 8 видов лактобацилл и 2 видов бифидобактерий. Для испытаний пробиотика была отобрана группа женщин с показателем по Нугенту 4–6 и pH > 4,5. Участницы испытаний принимали ежедневно per os по $2,5 \times 10^{10}$ КОЕ пробиотической смеси бактерий в течение 24–42 дней. Результатом явилось временное снижение показателя по Нугенту и pH вагинальной жидкости с последующим возвратом к прежним значениям к концу срока приема пробиотика [81]. Возможно, данный пробиотик будет более эффективным при лечении БВ, если его сочетать с антибиотиком, вводить вагинально, а также, возможно, увеличить дозу бактерий.

Анализируя ряд проведенных ранее клинических испытаний, часть авторов приходит к выводу, что лечение БВ пробиотиками, в том числе при их совместном применении с антибиотиками, при несомненном краткосрочном эффекте, вызывает сомнения при рассмотрении долгосрочного эффекта [82–84]. Действительно, ни один из испытываемых в последние годы пробиотиков не показал эффективность, приближающуюся к 100 % [78, 79, 81, 85, 86]. Очевидно, снижение эффективности пробиотиков в отдаленные сроки после начала лечения может быть связано с их вытеснением представителями «местной» вагинальной микрофлоры, а также, возможно, бактериями, проникающими в вагину из кишечника. Также становится понятным, что лечение возвратного БВ с применением пробиотиков, эффективное у одних женщин и безуспешное у других, требует персонализированного подхода.

ПЕРСНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВОЗВРАТНОГО БВ

Таким образом, возвратное течение БВ, представляющее собой пролиферацию патогенной микробиоты и вытеснение/замещение ею протективных лактобацилл, плохо поддается лечению у не

менее чем 50 % больных. Для повышения эффективности терапии возвратного БВ требуется персонифицированная терапия, которая может заключаться в следующем:

Оценка состояния вагинального микробного сообщества с помощью пиросеквенирования участка гена малой рибосомальной РНК либо с помощью количественного ПЦР в реальном времени в образце ДНК, выделенном из вагинальной жидкости. С помощью данных исследований можно оценить соотношение числа геномов патогенов (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и числа геномов протективных лактобацилл (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. Acidophilus*).

Проведение курса стандартной антибиотикотерапии БВ и назначение пробиотика на основе лактобацилл.

Длительный прием пробиотика с регулярным пиросеквенированием либо проведением ПЦР для оценки изменений микробиоты. При снижении содержания лактобацилл и увеличении содержания патогенных БАБВ — увеличение дозы пробиотика. При продолжении роста содержания патогенных БАБВ — смена пробиотика с продолжением периодического мониторинга микробиоты. Таким образом, регулярное исследование содержания геномов важнейших патогенных и протективных бактерий позволит отследить изменения вагинальной микробиоты персонально у каждой больной и при развитии угрозы возвратного течения заболевания вовремя произвести замену пробиотика или повторить курс лечения с последующим продолжением мониторинга микробиоты.

Результатом предлагаемой схемы лечения будет являться индивидуальный подбор наиболее эффективного пробиотика и повышение эффективности лечения возвратного БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от инфекционных заболеваний, вызываемых одним инфекционным агентом, БВ представляет собой замещение микробиоты, характерной для здоровых женщин, на патогенную микробиоту. Для лечения возвратного БВ предлагается использовать персонифицированный подход, включающий антибиотикотерапию в сочетании с применением пробиотика с периодическим мониторингом вагинальной микрофлоры с помощью пиросеквенирования или ПЦР в реальном времени ДНК, выделенной из влагалища больной. Мониторинг микробиоты позволит определить эффективность пробиотика, а также произвести его замену на другой в случае необходимости.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aldunate M, Srbnovski D, Hearps A, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol.* 2008. 6: 164. DOI: 10.3389/fphys.2015.00164.
2. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. 209(6): 505–523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
3. Coudray M, Madhivanan P. Bacterial vaginosis — a brief synopsis of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. 245: 143–148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
4. Amegashie CP, Gilbert NM, Peipert JF, et al. Relationship between Nugent score and vaginal epithelial exfoliation. *PLoS One.* 2017. 12: e0177797. DOI: 10.1371/journal.pone.0177797.
5. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS.* 2008. 22: 1493–1501. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283021a37.
6. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J. Infect. Dis.* 2010. 202: 1907–1915. DOI: 10.1086/657320.
7. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front. Microbiol.* 2021. 12: 643422. DOI: 10.3389/fmicb.2021.643422.
8. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age — sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? // *PLoS One.* 2013. 8: e60670. DOI: 10.1371/journal.pone.0060670.
9. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983. 74: 14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
10. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* 1991. 29: 297–301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
11. Lamont RF, van den Munckhof EH, Luef BM, et al. Recent advances in cultivation-independent

molecular based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac. Rev.* 2020. 9: 21. DOI: 10.12703/r/9-21.

12. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020. 33: 59–65. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620.

13. Zozaya-Hinchliffe M, Lillis R, Martin DH, et al. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 2010. 48:1812–1819. DOI:10.1128/JCM.00851-09.

14. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. 108(Suppl 1): 4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

15. Valore EV, Park CH, Igreti SL, et al. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. 187:561–558. DOI: 10.1067/mob.2002.125280.

16. Delaney ML, Onderdonk AB. Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 2001. 98:79–84. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01402-8.

17. Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. *Zentbl. Bakteriolog. Microbiol. Hyg. Abt.* 1892. 11:699.

18. Pendharkar S, Magopane T, Larsson P-G, et al. Identification and characterisation of vaginal lactobacilli from South African women. *BMC Inf. Dis.* 2013. 13:43. DOI:10.1186/1471-2334-13-43.

19. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, et al. The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. *Clin. Lab. Med.* 2014. 34:747–761. DOI:10.1016/j.cll.2014.08.006.

20. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. 902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.

21. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol.* 2017. 595:451–463. DOI: 10.1113/JP271694.

22. Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sex. Transm. Dis.* 2012. 39:807–812. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182631c79.

23. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2012. 4:132ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.

24. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, et al. *Lactobacillus iners*: Friend or Foe? *Trends Microbiol.* 2017. 25: S0966842X16301810. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007.

25. De Seta F, Campisciano G, Zanolta N, et al. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune

Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Front. Microbiol.* 2019. 10:2451. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02451.

26. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015. 42:965–976. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.

27. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, et al. The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. *Clin. Lab. Med.* 2014. 34:747–761. DOI: 10.1016/j.cll.2014.08.006.

28. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016. 29:223–238. DOI: 10.1128/CMR.00075-15.

29. Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin. Microbiol. Rev.* 1992. 5:213–237. DOI:10.1128/CMR.5.3.213.

30. Eschenbach DA. History and review of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. 169(Pt 2):441–445. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90337-i.

31. Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J. Infect. Dis.* 2018. 218: 966–978. DOI: 10.1093/infdis/jiy243.

32. Menard JP, Fenollar F, Henry M, et al. Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 47:33–43. DOI:10.1086/588661.

33. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. 198:97.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.

34. Pybus V, Onderdonk AB. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 1997. 175:406–413. DOI: 10.1093/infdis/175.2.406.

35. Pybus V, Onderdonk AB. A commensal symbiosis between *Prevotella bivia* and *Peptostreptococcus anaerobius* involves amino acids: potential significance to the pathogenesis of bacterial vaginosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1998. 22:317–327. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1998.tb01221.

36. Africa CW, Nel J, Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014. 11:6979–7000. DOI:10.3390/ijerph110706979.

37. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial

vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann. Intern. Med.* 2008. 149:20–28. DOI: 10.7326/0003-4819-149-1-200807010-00006.

38. Murphy EC, Frick IM. Gram-positive anaerobic cocci—commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol. Rev.* 2013. 37:520–553. DOI:10.1111/1574-6976.12005.

39. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am. J. Med. Sci.* 2012. 343:2–9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.

40. Patel MA, Nyirjesy P. Role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010. 12:417–422. DOI: 10.1007/s11908-010-0136-x.

41. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991. 4:485–502. DOI: 10.1128/CMR.4.4.485.

42. Taylor-Robinson D., Rosenstein IJ. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm. Infect.* 2001. 77:302. DOI: 10.1136/sti.77.4.302-a.

43. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J. Inf. Diseases.* 2014. 210:338–343. DOI:10.1093/infdis/jiu089.

44. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2005. 106:1013–1023. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.

45. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, et al. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology.* 2010. 156:392–399. DOI: 10.1099/mic.0.034280-0.

46. Alves P, Castro J, Sousa C, et al. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. *J. Infect. Dis.* 2014. 210:593–596. DOI: 10.1093/infdis/jiu131.

47. Beebout CJ, Eberly AR, Werby SH, et al. Respiratory Heterogeneity Shapes Biofilm Formation and Host Colonization in Uropathogenic *Escherichia coli*. *mBio.* 2019. 10:e02400–18. DOI: 10.1128/mBio.02400-18.

48. Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2015. 212:1856–1861. DOI: 10.1093/infdis/jiv338.

49. Garcia EM, Kraskauskiene V, Koblinski JE, et al. Interaction of *Gardnerella vaginalis* and Vaginolysin with the Apical versus Basolateral Face of a Three-Dimensional Model of Vaginal Epithelium. *Infect. Immun.* 2019. 87:e00646–18. DOI: 10.1128/IAI.00646-18.

50. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with

bacterial vaginosis. *New Engl. J. Med.* 2005. 353:1899–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.

51. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J.* 2019. 13:1306–1317. DOI: 10.1038/s41396-018-0337-0.

52. Gilbert NM, Lewis WG, Li G, et al. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019. 220:1099–1108. DOI: 10.1093/infdis/jiy704.

53. Lopes dos Santos Santiago G, Tency I, Verstraelen H, et al. Longitudinal qPCR Study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A.vaginae*, (Sialidase Positive) *G.vaginalis*, and *P.bivia* in the Vagina. *PLoS ONE.* 2012. 7:e45281. DOI: 10.1371/journal.pone.0045281.

54. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1955. 69:962–976.

55. Criswell BS, Ladwig CL, Gardner HL, et al. *Haemophilus vaginalis*: vaginitis by inoculation from culture. *Obstet. Gynecol.* 1969. 33:195–199.

56. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. 70:256–63. DOI: 10.1159/000314015.

57. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J. Infect. Dis.* 2016. 214:S1–S5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121.

58. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. 902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.

59. Polatti F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012. 7:36–40. DOI: 10.2174/157488412799218824.

60. Joag V, Obila O, Gajer P, et al. Impact of Standard Bacterial Vaginosis Treatment on the Genital Microbiota, Immune Milieu, and Ex Vivo Human Immunodeficiency Virus Susceptibility. *Clin. Infect. Dis.* 2019. 68:1675–1683. DOI: 10.1093/cid/ciy762.

61. Mtshali A, San JE, Osman F, et al. Temporal Changes in Vaginal Microbiota and Genital Tract Cytokines Among South African Women Treated for Bacterial Vaginosis. *Front. Immunol.* 2021. 12:730986. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730986.

62. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. *Microb. Pathog.* 2019. 127:21–30. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.

63. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Current Opinion in infectious diseases.* 2009. 22:82–86. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832180c6.

64. Muzny CA, Sobel JD. The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics*. 2022. 11:500. DOI: 10.3390/antibiotics11040500.
65. Rossolini GM, Arena F, Pecile P, et al. Update on the antibiotic resistance crisis *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014. 18:56–60. DOI: 10.1016/j.coph.2014.09.006.
66. Bostwick DG, Woody J, Hunt C, et al. Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women. *J. Med. Microbiol.* 2016. 65:377–386. DOI: 10.1099/jmm.0.000236.
67. Bannatyne RM, Smith AM. Recurrent bacterial vaginosis and metronidazole resistance in *Gardnerella vaginalis*. *Sex Transm Infect.* 1998. 74:455–456.
68. Nagaraja P. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008. 26:155–157. DOI: 10.4103/0255-0857.40531.
69. Gilbert P, Maira-Litran T, McBain AJ, et al. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities. *Adv. Microb. Physiol.* 2002. 46:202–256.
70. Kwan BW, Valenta JA, Benedik MJ, et al. Arrested protein synthesis increases persister-like cell formation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. 57:1468–1473. DOI: 10.1128/AAC.02135-12.
71. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. 198:97.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
72. Li T, Zhang Z, Wang F, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in Planktonic and Biofilm Formation. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2020. 2020:1361825. DOI: 10.1155/2020/1361825.
73. Plummer EL, Vodstrcil LA, Doyle M, et al. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio*. 2021.12:e0232321. DOI: 10.1128/mBio.02323-21.
74. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL, et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med.* 2021. 19:194. DOI: 10.1186/s12916-021-02077-3.
75. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryo-preserved donor semen. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010 59:399–404. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00688.x.
76. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. 70:256–63. DOI: 10.1159/000314015.
77. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. 26:86–89. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835c20cd.
78. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382:1906–1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254.
79. Bohbot J, Daraï E, Bretelle F, et al. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018. 47:81–86. DOI: 10.1016/j.jogoh.2017.11.005.
80. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y. et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat. Med.* 2019. 25:1500–1504. DOI: 10.1038/s41591-019-0600-6.
81. Martoni CJ, Frederiksen AKS., Damholt A, et al. Effects of a 10-Strain Oral Probiotic on Parameters of Vaginal Health and Microbial Community: A Pilot Clinical Study. *Int. J. Womens Health.* 2022. 14:29–39. DOI: 10.2147/IJWH.S341046.
82. Van de Wijgert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: A systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG.* 2020. 127:287–299. DOI: 10.1111/1471-0528.15870.
83. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, et al. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. 4:CD006289. DOI: 10.1002/14651858.CD006289.pub2.
84. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. 16:3859. DOI: 10.3390/ijerph16203859.
85. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front. Microbiol.* 2021. 12:643422. doi: 10.3389/fmicb.2021.643422.
86. Wu S, Hugerth LW, Schuppe-Koistinen I, et al. The right bug in the right place: opportunities for bacterial vaginosis treatment. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2022. 8:34. DOI: 10.1038/s41522-022-00295-y.

Информация об авторах:

Климов Николай Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Шамова Ольга Валерьевна, д.б.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующий отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», заведующий НИЛ аль-

тернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ
«Центр персонализированной медицины».

Author information:

Klimov Nikolai A., PhD, Leading Researcher,
Department of General Pathology and Pathophysiology,
Institute of Experimental medicine;

Shamova Olga V., PhD, corr. member RAS — Deputy
Director, Head of the Department of General Pathology
and Pathophysiology, Institute of Experimental medicine,
Head of the laboratory of alternative antimicrobial
biopreparations, World-Class Research Center for
Personalized Medicine.