

GARDNERELLA VAGINALIS: ГЕНОТИПИЧЕСКОЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ И РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

© А.А. Крысанова^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Крысанова А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 59–68. <https://doi.org/10.17816/JOWD68159-68>

Поступила: 05.12.2018

Одобрена: 11.01.2019

Принята: 11.02.2019

■ В статье представлены современные данные о строении, биологических особенностях, факторах вирулентности *Gardnerella vaginalis*. Уделено внимание генотипическому и фенотипическому разнообразию гарднерелл. Освещен вопрос о роли гарднерелл в развитии бактериального вагиноза.

■ **Ключевые слова:** *Gardnerella vaginalis*; бактериальный вагиноз; обзор.

GARDNERELLA VAGINALIS: GENOTYPIC AND PHENOTYPIC DIVERSITY, VIRULENCE FACTORS AND ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BACTERIAL VAGINOSIS

© А.А. Krysanova^{1,2}

¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical, Saint Petersburg, Russia

For citation: Krysanova AA. *Gardnerella vaginalis*: genotypic and phenotypic diversity, virulence factors and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):59-68. <https://doi.org/10.17816/JOWD68159-68>

Received: December 5, 2018

Revised: January 11, 2019

Accepted: February 11, 2019

■ This review summarizes literature data on the structure, biological characteristics, and virulence factors of *Gardnerella vaginalis*. Genotypic and phenotypic diversity of the bacterium, as well as its role in bacterial vaginosis are highlighted.

■ **Keywords:** *Gardnerella vaginalis*; bacterial vaginosis; review.

Актуальность

Бактериальный вагиноз (БВ) — основная причина вагинального дисбиоза в репродуктивном возрасте. БВ регистрируется у 8–23 % женщин во всем мире. Основные симптомы БВ — увеличение количества выделений из влагалища и неприятный запах, но также возможно бессимптомное течение заболевания. БВ характеризуется уменьшением количества вагинальных лактобацилл и избыточным ростом разнообразных анаэробных микроорганизмов. БВ ассоциируется с различными гинекологическими и акушерскими осложнениями. *Gardnerella vaginalis* — анаэробные бактерии, которые часто обнаруживают в составе вагинальных микробных сообществ здо-

ровых женщин. Однако этот микроорганизм значительно чаще выявляется во влагалище женщин с БВ и играет ключевую роль в патогенезе этого заболевания.

Целью данного обзора литературы было обобщение современных данных о строении, биологических особенностях, факторах вирулентности *G. vaginalis*, генотипическом и фенотипическом разнообразии гарднерелл и их роли в развитии БВ.

История открытия и изучения биологических особенностей *Gardnerella vaginalis*

Открытие *G. vaginalis* принадлежит S. Leopold, который описал этот микроорганизм как новый «гемофильный» вид, связанный с про-

статитом и цервицитом. Затем H.L. Gardner и C.D. Dukes в 1955 г. выделили этот микроорганизм у женщин с неспецифическим вагинитом. Морфология бактериальных клеток, кажущаяся отрицательная реакция на окрашивание по Граму и неспособность расти на агаровых средах, лишенных крови, убедили этих исследователей, что они имеют дело с новым видом *Haemophilus*, который они назвали, исходя из его происхождения, *Haemophilus vaginalis*. Дальнейшие исследования показали, что, в отличие от других членов *Haemophilus*, *Haemophilus vaginalis* иногда положительно окрашивались по Граму и не требовали для роста такие добавки, как гемин или никотинамид-адениндинуклеотид (NAD). Микроорганизм был временно отнесен к роду *Corynebacterium* и в течение некоторого времени был известен как *Corynebacterium vaginale*. Тем не менее эта бактерия не укладывалась в описание рода *Corynebacterium*, так как реакция на каталазу у нее была отрицательная, а в составе клеточной стенки отсутствовал углевод арабиноза [1]. В 1980 г. были проведены два больших таксономических исследования, в которых оценивали данные, полученные с помощью различных биохимических методов, гибридизации ДНК и электронной микроскопии. Было установлено отсутствие сходства между *Haemophilus vaginalis* и другими установленными родами микроорганизмов [2, 3]. В результате был предложен новый род — *Gardnerella*, где *Gardnerella vaginalis* являлся единственным видом.

Такая длительность в таксономической неопределенности *G. vaginalis* может быть объяснена не до конца выясненной структурой клеточной стенки микроорганизма. Обычно принципиальное различие в химической и молекулярной структурах между двумя типами стенок бактериальных клеток можно выявить с помощью простого метода окрашивания по Граму. Типичные грамотрицательные клеточные стенки имеют сложную, многослойную структуру с тонким слоем пептидогликана и внешней мембраной, состоящей в основном из липополисахаридов (ЛПС). В противоположность этому грамположительная клеточная стенка образована преимущественно множественными слоями пептидогликана, составляющего до 90 % ее сухой массы [4].

G. vaginalis обычно описывают как грамвариабельный микроорганизм, а это означает, что его реакция на окрашивание по Граму может варьировать от отрицательной до положитель-

ной [1]. Было замечено, что клетки, выращенные на вагинальном агаре (V-агаре), в основном были грамотрицательными, в то время как клетки ранней экспоненциальной фазы роста, выращенные на концентрированной сывороточной среде, как правило, были грамположительными, что свидетельствует о том, что возраст культуры и условия роста могут влиять на реакцию окрашивания по Граму [2].

Многочисленные попытки изучить биохимию и ультраструктуру клеточной стенки *G. vaginalis* привели к некоторым противоречивым результатам. На электронных микрофотографиях, опубликованных A. Reyn et al. в 1966 г., запечатлена однослойная, но относительно тонкая клеточная стенка, тесно связанная с цитоплазматической мембраной. Формирование хорошо выраженной перегородки между соседними клетками было отчетливо видно в продольном сечении, что также указывало на грамположительную природу клеточной стенки [5].

В противоположность этому B.S. Criswell et al. (1972) сравнили *G. vaginalis* с эталонным штаммом грамотрицательной кишечной палочки и обнаружили, что *G. vaginalis*, так же как и *Escherichia coli*, имеет многослойную клеточную стенку, содержащую низкий процент пептидогликана (20 %) [6]. J.R. Greenwood et al. (1980) тоже обнаружили эти многочисленные слоистые структуры, напоминающие строение клеточных стенок грамотрицательных микроорганизмов [3].

Первоначальный химический анализ пептидогликана, проведенный B.S. Criswell et al. (1972), показал, что полисахаридный остов молекулы представлен разнообразными аминокислотами, общими для грамотрицательных микроорганизмов. К тому же не была обнаружена липотейхоевая кислота, являющаяся почти универсальным компонентом грамположительных клеточных стенок [6]. Эти данные были оспорены в более поздних публикациях [3, 7]. При подробном химическом анализе экстракта липидного слоя, проведенном с использованием тестов на ЛПС-специфические компоненты, не было выявлено типичных ЛПС в клеточной стенке *G. vaginalis* [3]. K. Sadhu et al. (1989) предположили, что ранее наблюдаемая положительная реакция на ЛПС была вызвана липотейхоевой кислотой, поскольку образцы экстракта использовались в очень высоких концентрациях [7].

В то же время электронные микрофотографии рутинно окрашенных клеток, опублико-

ванные этими авторами, продемонстрировали, что угол наклона при послойном анализе, вероятно, отвечает за ранее сообщаемую тонкоструктурную структуру клеточной стенки. Отсутствие внешней мембраны четко наблюдалось в изображениях клеток, разделенных под прямым углом [7]. Клеточная стенка *G. vaginalis* была фибриллярной и неструктурированной, толщиной от 8 до 12 нм, аналогично уже известным данным. Авторы предположили, что флуктуация толщины слоя пептидогликана отвечает за переменную реакцию при окрашивании по Граму [1, 7].

Позднее F.W. Muli et al. (1999) вновь исследовали ультраструктуру клеток *G. vaginalis*, полученных как из единичных колоний микроорганизмов гарднерелл, так и из входящих в состав конгломерата микроорганизмов (био пленки). Авторы, по существу, подтвердили грамположительную природу клеточных стенок. Эта группа описала клеточную стенку *G. vaginalis* как относительно тонкую (8–12 нм), но однородную фибриллярную структуру. Интересно, что авторы заметили группу необычных частиц клеточной стенки, видимых в поперечном сечении, в виде набора из семи кругов (диаметром 18–20 нм), которые преимущественно наблюдались в клетках, связанных с био пленкой. Было высказано предположение, что эти волоконно-подобные структуры могут функционировать как часть мезосомной системы или как предшественник развивающейся перегородки в некоторых грамположительных бактериях [8].

При помощи электронной микроскопии были обнаружены фимбрии (пили) диаметром от 3 до 7,5 нм, покрывающие поверхность клетки. В результате ультраструктурных исследований было установлено, что внешнее фибриллярное покрытие в основном отвечает за прикрепление *G. vaginalis* к слушцивающимся вагинальным эпителиальным клеткам (ключевым клеткам). Кроме того, фимбрии участвуют в процессе прикрепления патогена к эритроцитам человека. Считается, что фимбрии ответственны за прикрепление *G. vaginalis* к вагинальному эпителию *in vivo* [1]. Электронная микроскопия также показала, что клетки не образуют спор, не обладают жгутиками и у них нет типичной капсулы [3].

В целом клетки *G. vaginalis* имеют вид небольших, плеоморфных палочек со средним размером от 0,4 до 1,0–1,5 мкм [1]. Однако величина некоторых клеток может достигать 2–3 мкм [3]. Размер и морфология клеток в зна-

чительной степени зависят от условий их роста и физиологического состояния [2].

Эти бактерии неподвижны, причем клетки часто встречаются в толще вагинальных мазков и при культивировании в жидких средах. Нити экзополисахарида, продуцируемого клетками, могут быть визуализированы с помощью электронной микроскопии и обнаружены при рутинном окрашивании вагинальных препаратов [3]. Было высказано предположение, что они ответственны за эффект агглютинации клеток [1].

Позднее, при анализе генома *G. vaginalis* было выявлено отсутствие метаболических путей синтеза аминокислот, кроме нескольких простых коротких преобразований. Предполагают, что *G. vaginalis* может синтезировать некоторые, но не все пуриновые и пиримидиновые основания [9]. При этом не были обнаружены гены, кодирующие фосфофруктокиназу и фруктозобифосфатальдозу. Эти два фермента необходимы для процесса гликолиза. Однако были идентифицированы ферменты, ответственные за части пентозофосфатного пути. Вероятно, пентозофосфатный путь может потенциально компенсировать дефицит гликолизного пути. Как стало известно, в геноме *G. vaginalis* отсутствует большинство генов, кодирующих ферменты цикла Кребса, что может объяснять требовательность *G. vaginalis* к питательным средам для роста *in vitro*. Относительно небольшого размера генома *G. vaginalis* и дефицит ферментов в важных биохимических путях согласуются с паразитическим образом жизни этого микроорганизма [10].

Биохимические тесты показали, что *G. vaginalis* является каталаза-, оксидазо- и глюкозидазоотрицательным микроорганизмом. Эта бактерия может ферментировать крахмал, декстрин, сахарозу, глюкозу, фруктозу, рибозу, мальтозу и раффинозу. Некоторые штаммы также могут ферментировать ксилозу и трегалозу. *G. vaginalis* не способна ферментировать рамнозу, мелибиозу, маннит и сорбит. Кроме того, *G. vaginalis* может гидролизовать гиппурат, обладает α -глюкозидазной активностью и способностью к β -гемолизу клеток крови человека, но не гемолизует кровь овец [9].

Клиническая значимость *Gardnerella vaginalis*

Основным местом обитания *G. vaginalis* считается биотоп урогенитального тракта женщин [1], но эти бактерии могут также

обнаруживаться в урогенитальном тракте мужчин [11]. Этот микроорганизм часто является основной составляющей вагинальной микробиоты здоровых, бессимптомных женщин всех возрастов [12], включая молодых девушек [13] и женщин в постменопаузе [14].

Описано присутствие *G. vaginalis* в ротовой полости и в ректальных мазках [15, 16]. Наряду с нарушениями в урогенитальном тракте *G. vaginalis* идентифицируется в качестве возбудителя при бактериемии, септицемии с инфекционным эндокардитом, остеомиелите позвонков, остром артрозе тазобедренного сустава и васкулите сетчатки [17–22].

Хотя *G. vaginalis* связывают с различными клиническими состояниями, основным заболеванием, с которым ассоциируется *G. vaginalis*, является БВ — наиболее распространенная полимикробная инфекция у женщин репродуктивного возраста [23]. Первыми гарднереллы связали с БВ Н.Л. Gardner и С.Д. Duker. Они обнаружили микроорганизм в урогенитальном тракте 92 % женщин с этим заболеванием и не нашли его у здоровых. Исследователи попытались привить чистую культуру микроорганизма женщинам без признаков БВ. В 73 % случаев развивался симптоматический БВ, который не разрешался спонтанно в течение четырех месяцев. Кроме того, *G. vaginalis* был выделен из уретры 96 % мужчин — половых партнеров женщин с признаками БВ. На этом основании авторы сделали вывод, что эти бактерии служат этиологическим фактором БВ. Последующие исследования показали, что *G. vaginalis* присутствует во влагалище 14–69 % женщин, не имеющих признаков БВ, а заболеваемость БВ значительно выше, чем сообщалось ранее [24].

G. vaginalis отводится ключевая роль в развитии БВ [25]. Полагают, что возникновение БВ и рецидивы зависят от формирования мультивидовой биопленки, в которой *G. vaginalis* доминирует среди других БВ-ассоциированных патогенов [26, 27].

Генотипическое и фенотипическое разнообразие *Gardnerella vaginalis*

Для того чтобы объяснить эпидемиологические данные, свидетельствующие о распространенности *G. vaginalis* как среди здоровых женщин, так и среди женщин с БВ, было проведено множество исследований, направленных на выявление более вирулентных вариантов этого микроорганизма, ответственных за развитие БВ. В результате этих исследований было

установлено исключительное внутривидовое фенотипическое и генотипическое разнообразие *G. vaginalis*. Так, Р. Piot et al. (1984) первоначально выделили восемь биотипов *G. vaginalis* на основании наличия или отсутствия ферментов β -галактозидазы, липазы и способности гидролизовать гиппурат натрия [28]. Они показали, что эти характеристики стабильны во множестве субкультур, а сама процедура типирования была простой и воспроизводимой. Некоторые биотипы были более распространены, чем другие, несмотря на то что их относительное распределение было одинаковым среди образцов, собранных в трех городах разных стран. Хотя авторы не связали какой-либо конкретный биотип *G. vaginalis* с возникновением БВ, они сделали другие полезные наблюдения. Например, у некоторых женщин выделялись несколько биотипов *G. vaginalis*. Кроме того, биотипы, выделенные после недельного лечения БВ, были идентичны биотипам, выделенным до лечения. Наконец, *G. vaginalis*, выделенные у женщин, как правило, были одними и теми же биотипами, что и изоляты из уретры их половых партнеров, что служило подтверждением полового пути передачи этой инфекции [28].

В противоположность этому, А.М. Briselden и S.L. Hillier (1990) сообщили о статистически значимой связи между всеми четырьмя липазоположительными биотипами и проявлением БВ, что свидетельствовало о важности липазной реакции для патогенеза *G. vaginalis*. Более того, авторы пришли к выводу, что женщины, которые заболели БВ во время исследования, как правило, также приобретали новый биотип *G. vaginalis*. Некоторые из этих результатов, однако, позже были оспорены ввиду несовершенства метода обнаружения активности липазы. Кроме того, факт, что у женщины может быть несколько биотипов *G. vaginalis* (также подтвержденный А.М. Briselden и S.L. Hillier), значительно усложнял анализ, поскольку очевидное приобретение нового биотипа могло просто отражать изменение соотношения существующих биотипов [28–30].

R. Benito et al. (1986) расширили схему биотипирования *G. vaginalis* путем добавления дополнительных тестов ферментации сахаров (арабинозы, галактозы и ксилозы), что привело к определению 17 биотипов [31]. Некоторые из этих биотипов были более распространены у женщин с БВ, хотя они не были идентичны биотипам, связанным с БВ, о которых писали А.М. Briselden и S.L. Hillier [29].

А.А. Aroutcheva et al. (2001) сообщили, что *G. vaginalis* с положительной реакцией только в отношении гидролиза гиппурата (биотип 5) преимущественно выделялись у бессимптомных женщин. В силу этого они предложили использовать этот биотип в качестве маркера «нормальной вагинальной микрофлоры» [32]. Позднее М. Pleckaityte et al. (2012) показали, что этот биотип был вторым после биотипа 1, наиболее распространенного среди женщин с БВ [33].

В литературе также описаны попытки серотипирования *G. vaginalis*. Например, 50 штаммов *G. vaginalis*, исследованных P.N. Edmunds et al. (1962), были разделены на семь серологических групп на основе анализа осадка с применением 13 антисывороток [34]. С.А. Ison et al. (1987) смогли идентифицировать 20 серотипов *G. vaginalis* методами дот-блоттинга и поликлональных антител. Из 91 клинического изолята, протестированного авторами, 79 (87 %) были успешно определены с использованием этой схемы [35]. Однако серотипирование *G. vaginalis* не используется для эпидемиологических исследований; поэтому связь между конкретными серотипами *G. vaginalis* и БВ пока неизвестна.

При анализе различных подтипов какого-либо микроорганизма генотипирование рассматривается как более надежный подход, чем фенотипические методы. Однако из-за большой изменчивости последовательностей ДНК различных изолятов *G. vaginalis* разделение этого вида на ограниченное число гомогенных генотипов оказалось сложным. Например, профили рестрикции ДНК, генерируемые BamHI, EcoRI, PstI и другими рестриктазами, значительно различались во всех 12 исследованных штаммах *G. vaginalis*. Более того, при помощи блоттинга по Саузерну специфического фрагмента рестрикции ДНК был выявлен полиморфизм длины фрагмента среди всех оцениваемых штаммов. Аналогично в результате анализа с использованием эндонуклеаз рестрикции BamHI, EcoRI, ClaI, HaeII, HindIII и MspI были выявлены значительные различия между отпечатками ДНК 20 изолятов биотипа 1 *G. vaginalis* [36].

А. Ingiani et al. (1997) применяли несколько методов риботипирования для дифференцирования генетических подтипов штаммов *G. vaginalis*. Профили ДНК, полученные классическим методом риботипирования Саузерн-блоттингом, были разными для всех 34 исследованных штаммов. Напротив, фрагмент

ДНК, полученный путем риботипирования ПЦР-фрагментов, наряду с рестрикционными структурами межгенных спейсерных последовательностей 16S-23S рРНК, был идентичен во всех 34 штаммах. Ограниченный успех был достигнут при рестрикционном анализе амплифицированной рибосомальной ДНК (Amplified Ribosomal DNA Restriction Analysis, ARDRA). В зависимости от используемой рестрикционной эндонуклеазы были идентифицированы 3–4 генотипа *G. vaginalis* [37]. Однако и на этот раз не было выявлено связи между конкретным генотипом и наличием БВ.

Недавние достижения в технологии секвенирования нового поколения позволили дифференцировать штаммы и подгруппы *G. vaginalis* в соответствии с изменениями последовательностей в 16S рРНК и генах *srpB0*. Так, С.Ј. Yeoman et al. (2010) сравнили геномы нескольких штаммов *G. vaginalis*. Авторы обнаружили, что два штамма, выделенные из вагинальных мазков женщин с признаками БВ, могли разрушать муцин, секретируемый вагинальным эпителием и выполняющий барьерную функцию, в отличие от штамма, выделенного от женщины с бессимптомным течением БВ, который не обладал этой способностью. Основываясь на этом наблюдении, авторы предположили, что свойство *G. vaginalis* разрушать муцин может быть решающим фактором вирулентности, определяющим течение инфекции [10].

М.Д. Harwich et al. (2010) предположили, что ключевое различие между вирулентными и комменсальными штаммами *G. vaginalis* состоит в их способности адгезировать к вагинальному эпителию и формировать биопленки. Этот вывод был сделан на основе серии анализов *in vitro*, в которых сравнивали пять штаммов *G. vaginalis*, три из которых были выделены у женщин с БВ и два — у здоровых женщин. При последующем генетическом анализе одного штамма из каждого «набора» были выявлены различия в последовательности гена, кодирующего белок, связанный с образованием биопленок, который потенциально может влиять на свойства биопленки [9].

Недавний сравнительный геномный анализ семнадцати штаммов *G. vaginalis* показал существование четырех групп геномов *G. vaginalis* в пределах вида. Все четыре группы имели характерный размер генома от 1,491 до 1,716 Мб, определенное соотношение гуанин : цитозин и значительный внутригрупповой коровый ге-

ном, состоящий всего из 746 генов. Для каждой группы было построено филогенетическое дерево, при анализе которого была выявлена частая гомологичная внутригрупповая рекомбинация генов. Глубокие различия между этими группами геномов *G. vaginalis* позволили высказать предположение, что они могут составлять отдельные виды микроорганизмов. Для каждой группы были определены наборы уникальных генетических маркеров, что предполагает существование различий в метаболических возможностях и вирулентности между ними [38, 39].

Факторы вирулентности *Gardnerella vaginalis* и роль микроорганизма в развитии бактериального вагиноза

БВ представляет собой полимикробный, невоспалительный синдром, поражающий урогенитальный тракт женщин. Это состояние характеризуется резким изменением состава физиологической микрофлоры влагалища, которое заключается в снижении количества лактобацилл и избыточном росте анаэробных микроорганизмов [40].

БВ выступает фактором риска серьезных гинекологических и акушерских осложнений, таких как послеродовый и послеабортный эндометрит и воспалительные заболевания малого таза после гинекологических хирургических вмешательств [41], в том числе операций кесарева сечения [42]. Клинические исследования продемонстрировали связь между *G. vaginalis* и преждевременными родами с высокими цифрами антенатальной смертности [43, 44]. R.G. Brown et al. (2018) сообщили об увеличении преждевременных родов на треть среди женщин с БВ [45]. Тем не менее лечение БВ не всегда приводит к снижению показателя преждевременных родов, хотя и является установленным фактором риска внутриамниотической инфекции [45, 46].

Нарушенная вагинальная микробиота, вызванная БВ, создает более благоприятную среду для заражения ВИЧ [47]. Основные БВ-ассоциированные микроорганизмы непосредственно регулируют репликацию ВИЧ. Высокие концентрации *G. vaginalis* были обнаружены у 60 % ВИЧ-позитивных женщин [48]. *G. vaginalis* также увеличивали продукцию вируса иммунодефицита ВИЧ-инфицированными моноцитами и некоторыми Т-клетками в 77 раз. Повышение pH, происходящее из-за замены лактобациллярной флоры на флору, ассоцииро-

ванную с БВ, делает вагинальную среду более благоприятной для распространения ВИЧ [49].

Микробиологический анализ БВ показал, что *G. vaginalis* наиболее часто служат возбудителем данного заболевания. Эти бактерии обнаруживают более чем в 98 % случаев БВ [1]. Более того, на фоне БВ *G. vaginalis* выступает в качестве симбионта по отношению к другим анаэробам [50]. Так, R. Datcu et al. (2013) продемонстрировали, что аминокислоты, продуцируемые *G. vaginalis*, могут способствовать росту *P. bivia* и *F. nucleatum* [51].

К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относят цитотоксичность, способность продуцировать фермент сиалидазу, адгезию к эпителиальным клеткам, способность образовывать бактериальные пленки.

G. vaginalis производит белковый токсин — вагинолизин (VLY), который является членом холестеринзависимого семейства порообразующих токсинов. Вагинолизин селективен для клеток человека (эритроциты и вагинальные эпителиальные клетки). В дополнение к лизису эритроцитов, вагинолизин активирует консервативный эпителиальный митоген-активный протеинкиназный путь p38 и индуцирует продукцию интерлейкина-8 эпителиальными клетками человека, что вызывает иммунопатологические проявления при БВ. Трансфекция человеческого CD59 в невосприимчивые клетки делает их чувствительными к вагинолизин-опосредованному лизису. Таким образом, этот цитотоксин помогает в начальной адгезии *G. vaginalis* к эпителиальным клеткам хозяина [52].

Некоторые генотипы *G. vaginalis* могут продуцировать фермент сиалидазу, также известную как нейраминидаза [53]. Сиалидаза — фермент, высвобождающий сиаловые кислоты. Эти кислоты являются терминальными полисахаридами гликопротеиновых секреторных молекул и поверхностных структур клеток слизистых оболочек, в число которых входит и слизистая оболочка влагалища [27]. Сиаловые кислоты используются патогенами как механизм адгезии к клеточной и инертной поверхностям, увеличивая способность продуцировать биопленки, как источник питания, а также для изменения физиологического слизистого барьера и для защиты от иммунного ответа хозяина [54]. Повышенная активность сиалидазы была обнаружена во влагалищной жидкости пациенток с БВ [55]. Было продемонстрировано, что сиалидаза способствует разрушению за-

ет в качестве инфекционного агента при БВ — заболевании, имеющем половой путь передачи и вовлекающем в инфекционный процесс как женщин, так и мужчин, их половых партнеров, в то время как дисперсные формы *G. vaginalis* не имеют выраженного клинического значения.

Таким образом, БВ представляет собой наиболее распространенное заболевание влагалища среди женщин детородного возраста, сопряженное с серьезными осложнениями репродуктивного здоровья. Этиология этого заболевания до сих пор является дискуссионной темой. *G. vaginalis* рассматривают в качестве ключевого компонента микрофлоры влагалища при БВ. Исследование фенотипических и генетических особенностей разных вариантов *G. vaginalis* позволит расширить представления о патогенетических механизмах БВ.

Литература

- Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5(3):213-237. <https://doi.org/10.1128/cmr.5.3.213>.
- Piot P, van Dyck E, Goodfellow M, Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955. *J Gen Microbiol.* 1980;119(2):373-396. <https://doi.org/10.1099/00221287-119-2-373>.
- Greenwood JR, Pickett MJ. Transfer of *Haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a New Genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes) comb. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1980;30(1):170-178. <https://doi.org/10.1099/00207713-30-1-170>.
- Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(5):a000414. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>.
- Reyn A, Birch-Andersen A, Lapage SP. An Electron Microscope Study of Thin Sections of *Haemophilus Vaginalis* (Gardner and Dukes) and Some Possibly Related Species. *Can J Microbiol.* 1966;12(6):1125-1136. <https://doi.org/10.1139/m66-154>.
- Criswell BS, Stenback WA, Black SH, Gardner HL. Fine structure of *Haemophilus vaginalis*. *J Bacteriol.* 1972;109(2):930-932.
- Sadhu K, Domingue PA, Chow AW, et al. *Gardnerella vaginalis* has a gram-positive cell-wall ultrastructure and lacks classical cell-wall lipopolysaccharide. *J Med Microbiol.* 1989;29(3):229-235. <https://doi.org/10.1099/00222615-29-3-229>.
- Muli FW, Struthers JK, Tarpey PA. Electron microscopy studies on *Gardnerella vaginalis* grown in conventional and biofilm systems. *J Med Microbiol.* 1999;48(2):211-213. <https://doi.org/10.1099/00222615-48-2-211>.
- Harwich MD, Jr, Alves JM, Buck GA, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics.* 2010;11:375. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-375>.
- Yeoman CJ, Yildirim S, Thomas SM, et al. Comparative genomics of *Gardnerella vaginalis* strains reveals substantial differences in metabolic and virulence potential. *PLoS One.* 2010;5(8):e12411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012411>.
- Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):256-263. <https://doi.org/10.1159/000314015>.
- Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210(3):338-343. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu089>.
- Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *MBio.* 2015;6(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00097-15>.
- Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep.* 2016;6:24380. <https://doi.org/10.1038/srep24380>.
- El Aila NA, Tency I, Saerens B, et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. *Res Microbiol.* 2011;162(5):506-513. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.04.004>.
- Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1580-1588. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis242>.
- Graham S, Howes C, Dunsmuir R, Sandoe J. Vertebral osteomyelitis and discitis due to *Gardnerella vaginalis*. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 10):1382-1384. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.007781-0>.
- Lagace-Wiens PR, Ng B, Reimer A, et al. *Gardnerella vaginalis* bacteremia in a previously healthy man: case report and characterization of the isolate. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):804-806. <https://doi.org/10.1128/JCM.01545-07>.
- Neri P, Salvolini S, Giovannini A, Mariotti C. Retinal vasculitis associated with asymptomatic *Gardnerella vaginalis* infection: a new clinical entity. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(1):36-40. <https://doi.org/10.1080/09273940802491876>.
- Sivadon-Tardy V, Roux AL, Piriou P, et al. *Gardnerella vaginalis* acute hip arthritis in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):264-265. <https://doi.org/10.1128/JCM.01854-08>.
- Tankovic J, Timinskas A, Janulaitiene M, et al. *Gardnerella vaginalis* bacteremia associated with severe acute encephalopathy in a young female patient. *Anaerobe.* 2017;47:132-134. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.05.010>.
- Stewart L, Sinha S, Madsen PJ, et al. Spinal epidural abscess caused by *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella amnii*. *Infect*

- Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2018;26(4):237-239. <https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000565>.
23. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
24. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):394. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2501-y>.
25. Schellenberg JJ, Patterson MH, Hill JE. *Gardnerella vaginalis* diversity and ecology in relation to vaginal symptoms. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):837-844. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.011>.
26. Muzny CA, Schwabke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):601-606. <https://doi.org/10.1093/cid/civ353>.
27. Hardy L, Cerca N, Jespers V, et al. Bacterial biofilms in the vagina. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):865-874. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.001>.
28. Piot P, van Dyck E, Peeters M, et al. Biotypes of *Gardnerella vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1984;20(4):677-679.
29. Briselden AM, Hillier SL. Longitudinal study of the biotypes of *Gardnerella vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1990;28(12):2761-2764.
30. Moncla BJ, Pryke KM. Oleate lipase activity in *Gardnerella vaginalis* and reconsideration of existing biotype schemes. *BMC Microbiol*. 2009;9:78. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-78>.
31. Benito R, Vazquez JA, Berron S, et al. A modified scheme for biotyping *Gardnerella vaginalis*. *J Med Microbiol*. 1986;21(4):357-359. <https://doi.org/10.1099/00222615-21-4-357>.
32. Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, Faro S. *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):1022-1027. <https://doi.org/10.1086/323030>.
33. Pleckaityte M, Janulaitiene M, Lasickiene R, Zvirbliene A. Genetic and biochemical diversity of *Gardnerella vaginalis* strains isolated from women with bacterial vaginosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(1):69-77. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00940.x>.
34. Edmunds PN. The biochemical, serological and haemagglutinating reactions of "*Haemophilus vaginalis*". *J Pathol Bacteriol*. 1962;83(2):411-422. <https://doi.org/10.1002/path.1700830211>.
35. Ison CA, Harvey DG, Tanna A, Easmon CS. Development and evaluation of scheme for serotyping *Gardnerella vaginalis*. *Sex Transm Infect*. 1987;63(3):196-201. <https://doi.org/10.1136/sti.63.3.196>.
36. Wu SR, Hillier SL, Nath K. Genomic DNA fingerprint analysis of biotype 1 *Gardnerella vaginalis* from patients with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 1996;34(1):192-195.
37. Ingiani A, Petruzzelli S, Morandotti G, Pompei R. Genotypic differentiation of *Gardnerella vaginalis* by amplified ribosomal DNA restriction analysis (ARDRA). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1997;18(1):61-66. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1997.tb01028.x>.
38. Ahmed A, Earl J, Retchless A, et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol*. 2012;194(15):3922-3937. <https://doi.org/10.1128/JB.00056-12>.
39. Balashov SV, Mordechai E, Adelson ME, Gyax SE. Identification, quantification and subtyping of *Gardnerella vaginalis* in noncultured clinical vaginal samples by quantitative PCR. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 2):162-175. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.066407-0>.
40. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One*. 2012;7(6):e37818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037818>.
41. Lin L, Song J, Kimber N, et al. The role of bacterial vaginosis in infection after major gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(3):169-174. <https://doi.org/10.1155/S1064744999000277>.
42. Chen Y, Han X, Guo P, et al. Bacteremia Caused by *Gardnerella Vaginalis* in a Cesarean Section Patient. *Clin Lab*. 2018;64(3):379-382. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.171035>.
43. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, et al. High Atopobium vaginae and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):860-867. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu966>.
44. Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1073-y>.
45. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>.
46. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2:18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
47. Eastment MC, McClelland RS. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS*. 2018;32(6):687-698. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001768>.
48. Reis Machado J, da Silva MV, Cavellani CL, et al. Mucosal immunity in the female genital tract, HIV/AIDS. *Biomed Res Int*. 2014;2014:350195. <https://doi.org/10.1155/2014/350195>.

49. Hashemi FB, Ghassemi M, Roebuck KA, Spear GT. Activation of human immunodeficiency virus type 1 expression by *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Dis*. 1999;179(4):924-930. <https://doi.org/10.1086/314674>.
50. Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1856-1861. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv338>.
51. Datcu R, Gesink D, Mulvad G, et al. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. *BMC Infect Dis*. 2013;13:480. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-480>.
52. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol*. 2008;190(11):3896-3903. <https://doi.org/10.1128/JB.01965-07>.
53. Santiago GL, Deschaght P, El Aila N, et al. *Gardnerella vaginalis* comprises three distinct genotypes of which only two produce sialidase. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(5):450 e451-457. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.061>.
54. Amith SR, Jayanth P, Franchuk S, et al. Dependence of pathogen molecule-induced toll-like receptor activation and cell function on Neu1 sialidase. *Glycoconj J*. 2009;26(9):1197-1212. <https://doi.org/10.1007/s10719-009-9239-8>.
55. Moncla BJ, Chappell CA, Debo BM, Meyn LA. The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158687>.
56. Lewis WG, Robinson LS, Gilbert NM, et al. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted Actinobacterium *Gardnerella vaginalis*. *J Biol Chem*. 2013;288(17):12067-12079. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.453654>.
57. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol*. 1992;30(3):663-666.
58. Schellenberg JJ, Paramel Jayaprakash T, Withana Gamage N, et al. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146510>.
59. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. 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(Pt 2):392-399. <https://doi.org/10.1099/mic.0.034280-0>.
60. 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(4):593-596. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu131>.
61. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):170.e171-177. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.027>.
62. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):86-89. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835c20cd>.
63. Schwebke JR, Flynn MS, Rivers CA. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* among women with lactobacillus-predominant vaginal flora. *Sex Transm Infect*. 2014;90(1):61-63. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051232>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Анна Александровна Крысанова — научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики. Факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** krusanova.anna@mail.ru.

Anna A. Krysanova — Researcher. The Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Assistant. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** krusanova.anna@mail.ru.