

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛАКТОБАЦИЛЛАХ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© О.В. Будиловская

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 04.07.2016

Принята к печати: 15.08.2016

■ В статье представлены современные данные о видовом разнообразии вагинальных лактобацилл женщин репродуктивного возраста и их роли в поддержании нормального микробиоценоза влагалища. Уделено внимание генотипическим особенностям некоторых видов лактобацилл и механизмам, обеспечивающим противомикробную защиту вагинального биотопа. Затронут спорный вопрос о способности *Lactobacillus iners* обеспечивать постоянство нормоценоза микробиоты влагалища.

■ **Ключевые слова:** микробиота влагалища; лактобациллы; защитные свойства лактобацилл; поддержание нормоценоза влагалища.

CURRENT VIEWS ON VAGINAL LACTOBACILLI IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© O.V. Budilovskaya

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

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):34-43

Received: 04.07.2016

Accepted: 15.08.2016

■ The paper presents the current data on the species diversity of lactobacilli in women of reproductive age and their role in maintaining the normal vaginal microbiocenosis. Attention was paid to genotypic features of some lactobacillus species and the mechanisms providing antimicrobial protection of the vaginal biotope. The controversial issue of the ability of *Lactobacillus iners* to ensure stability of the normal vaginal microbiota.

■ **Keywords:** vaginal microbiota; lactobacilli; protective properties of lactobacilli; maintaining vaginal normocenosis.

Актуальность

Тело человека колонизировано огромным количеством микроорганизмов, все вместе они составляют человеческую микробиоту. Одной из важнейших задач современной клинической микробиологии является изучение микробиоты влагалища, являющейся индикатором репродуктивного здоровья женщины. Нормальная микрофлора женских половых путей чрезвычайно разнообразна и представлена аэробами, факультативными и строгими анаэробами [1]. Слизистая влагалища является входными воротами для возбудителей урогенитальных инфекций. Поэтому микробиота влагалища признается в качестве важного фактора защиты от различных бактериальных, вирусных и грибковых патогенов. У здоровых женщин детородного возраста вагинальный биотоп на 95–98 % представлен лактобациллами. Именно они выполняют барьерную функцию

и обеспечивают высокий уровень противомикробной защиты [2].

История изучения бактерий рода *Lactobacillus*

Ранее все виды лактобацилл, обнаруживаемые во влагалище и являющиеся основным компонентом его нормальной микрофлоры, называли палочками Додерлейна. Свое название они получили в честь немецкого акушера-гинеколога профессора Альберта Додерлейна. Считается, что именно ему принадлежат первые исследования по изучению вагинальной микрофлоры. В 1892 г. он опубликовал монографию, в которой описал палочковидные бактерии в вагинальных выделениях у женщин с родильной горячкой. Ему удалось культивировать эти микроорганизмы и выявить их способность к продукции молочной кислоты, ингибирующей рост патогенной микрофлоры *in vitro* и *in vivo* [3]. Однако в отечественной

литературе первое сообщение об исследовании микрофлоры влагалища было сделано профессором Д.О. Оттом в 1886 г. В 1887 г. им была предложена теория о самоочищении влагалища. Эта теория основывается на том, что находящиеся во влагалище здоровых женщин бактерии продуцируют молочную кислоту, создающую неблагоприятные условия для другой микрофлоры. Образование молочной кислоты происходит из гликогена, содержащегося в клетках слизистой оболочки влагалища. В 1902 г. И.И. Мечников развил свою теорию о том, что старение вызывается гнилостной кишечной микрофлорой, а молочная кислота, продуцируемая лактобациллами кишечника, способна продлить жизнь [4].

В 1928 г. Стенли Томас идентифицировал палочки Додерлейна как *Lactobacillus acidophilus*, добавив пророчески, что это либо характерная группа родственных видов, либо виды, претерпевшие значительные изменения [5]. Многими исследователями отмечались трудности при идентификации лактобацилл в связи с выраженным сходством по морфологии, физиологическим потребностям и биохимическим тестам. В 1980 г., в соответствии с наблюдениями Томаса, в доминирующем виде *Lactobacillus acidophilus* была обнаружена значительная гетерогенность [6]. Альтернативным подходом в изучении многообразия лактобацилл стал анализ ДНК. В результате, используя метод ДНК-гибридизации, бактерии рода *Lactobacillus* были разделены на ДНК-гомологичные группы. Удалось выделить 6 групп лактобацилл, представители 4 из них встречаются в вагинальном биотопе (группа I: *L. delbrueckii* ssp.; группа II: *L. acidophilus* ssp.; группа III: *L. paracasei* ssp.; группа IV: *L. salivarius* ssp.) [7]. Изучение внутривидового состава этих групп стало возможно благодаря уникальному открытию американского микробиолога Карла Вёзе. В 1985 г. он обратил внимание на наличие у бактерий консервативного участка гена 16S рРНК, очень удобного для определения нуклеотидных последовательностей (секвенирования) и установления видовой принадлежности бактерий [8]. В результате в комплексе *Lactobacillus acidophilus* выделили несколько отдельных видов: это собственно *L. acidophilus*, а также *L. amylolyticus*, *L. amylovorus*, *L. crispatus*, *L. gallinarium*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. johnsoni* [9–12].

Согласно современной таксономической классификации лактобациллы относят к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae* порядка

Lactobacillales класса *Bacilli* типа *Firmicutes* царства Бактерий.

Морфология и виды вагинальных лактобацилл

Лактобациллы — это палочковидные грамположительные факультативно анаэробные или микроаэрофильные бактерии. В большинстве случаев они выглядят как длинные «палочки» правильной формы, также встречаются изогнутые, булабовидные формы или короткие коккобактерии. Лактобациллы располагаются поодиночке, попарно или группами в виде коротких, реже длинных цепочек. Они, как правило, неподвижны, спор и капсул не образуют. При окраске по Граму или метиленовым синим у некоторых штаммов выявляют биполярные тельца, цитоплазматическую зернистость и исчерченность [13].

На сегодняшний день известно более 120 различных видов лактобацилл. В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека» было идентифицировано 20 видов различных представителей лактофлоры, населяющих вагинальный биотоп [14]. При этом для нормоценоза вагинальной микроэкосистемы характерно, как правило, доминирование одного вида лактобацилл.

Из всего разнообразия вагинальных лактобацилл доминирующими являются 4 вида лактобацилл группы *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [15]. Большинство исследователей указывает на явное преобладание *L. crispatus* в биотопе здоровых женщин [16–19], в то время как *L. gasseri* и *L. iners* в 4 раза чаще встречаются у женщин с бактериальным вагинозом [20]. На сегодняшний день существуют данные о варьировании доминирующих видов в зависимости от этнической принадлежности и географического расположения [21–23]. Так североамериканские ученые исследовали образцы вагинального отделяемого, взятого у 396 здоровых женщин, принадлежащих к 4 этническим группам: европейской, азиатской, африканской и латиноамериканской [21]. Преобладание лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры отмечалось в группе европейских и азиатских женщин (89,7 и 80,2 % соответственно), и лишь у 61,9 % африканских женщин и 59,6 % латиноамериканок доминировали лактобациллы. А вот по видовому составу *L. crispatus* чаще встречались только среди европейских женщин (50,6 %). В трех оставшихся группах наиболее распро-

страненным оказался вид *L. iners* (53,2–58,3 %). Самым редким видом вагинальных лактобацилл оказался вид *L. jensenii*, который встречался лишь у 7,3 % среди всех обследованных.

В другом исследовании вид *L. jensenii* был доминирующим у американских женщин [24]. При изучении вагинальной микрофлоры японских женщин самым распространенным оказался вид *L. vaginalis* [25]. Также этот вид был достаточно распространен среди женщин африканских стран, хотя общая встречаемость вагинальных лактобацилл у них значительно ниже, чем у азиатских и европейских женщин [23]. Шведские исследователи охарактеризовали вагинальные лактобациллы у 23 здоровых женщин и показали, что наиболее распространены виды *L. crispatus* (48 %), далее *L. gasseri* (30 %), *L. jensenii* (17 %) и *L. iners* (17 %) [26]. У здоровых турецких женщин доминировал вид *L. gasseri*. 58 штаммов лактобацилл удалось получить от 10 из 19 женщин, 21 % составил вид *L. gasseri*, по 16 % — *L. vaginalis* и *L. acidophilus*, 14 % — *L. crispatus* [27].

Биохимические и генотипические свойства лактобацилл

В процессе своего нормального метаболизма лактобациллы способны образовывать молочную кислоту и перекись водорода. Гетероферментативные виды лактобацилл в качестве конечных продуктов также могут продуцировать уксусную, масляную, янтарную кислоты и углекислый газ. Поддержание низкого значения pH (3,8–4,4) обусловлено прежде всего образованием молочной кислоты в результате расщепления гликогена — основного пищевого субстрата лактобацилл. Гликоген вырабатывается клетками вагинального эпителия под влиянием эстрогена. Кроме того эстроген стимулирует образование рецепторов для лактобацилл на клетках вагинального эпителия [2, 28].

Еще одним важным свойством лактобацилл является их способность к продукции перекиси водорода. Изучение вагинальных лактобацилл показало, что *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. vaginalis* являются наиболее часто встречающимися видами перекисьпродуцирующих лактобацилл [24, 25, 29]. Отсутствие перекисьпродуцирующих лактобацилл во влагалище связано с увеличением частоты встречаемости бактериального вагиноза, с повышенным риском распространения ВИЧ через женский генитальный тракт, приобретением вируса простого герпеса II типа и преждевременными родами [30–34].

Наличие же лактобацилл, продуцирующих высокий уровень перекиси водорода, наоборот, ассоциировано с низкой частотой бактериального вагиноза и хориоамнионита при беременности [29, 35, 36].

Среди видового разнообразия лактобацилл *L. iners* занимает особое место. Этот вид был идентифицирован в 1999 г. [12]. *L. iners* не продуцирует перекись водорода и имеет способность адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды [24]. В мировой литературе имеются публикации по изучению генома *L. iners* [37]. Он является наименьшим среди всех геномов лактобацилл, имеет 65 чужеродных генов, 26 из которых несут аминокислотные последовательности, нехарактерные для рода *Lactobacillus*. Вид *L. iners* является труднокультивируемым микроорганизмом и требует дополнительных ростовых факторов, очень изменчив по морфологическим и тинкториальным свойствам. *L. iners* часто встречается при бактериальном вагинозе, обнаруживается у женщин при преждевременных родах. Однако частота встречаемости *L. iners* в качестве доминирующего вида при нормоценозе также не редкость [21]. Но в отличие от *L. crispatus* *L. iners* не препятствует размножению условно-патогенной микрофлоры. Благодаря уникальному строению своего генома *L. iners* имеет способность быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды, переключая свой метаболизм и используя в качестве пищевых ресурсов не гликоген, а другие вещества. Так, в условиях дисбиоза *L. iners* продуцирует холестеринзависимый цитолизин, разрушающий клеточные стенки, и использует глицерин разрушенных клеточных мембран в качестве нового пищевого субстрата [38]. При этом происходит гибель других видов лактобацилл, снижение концентрации молочной кислоты и повышение pH вагинальной среды. Это приводит к размножению анаэробов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, которые стремительно занимают освободившуюся нишу [39]. Таким образом, *L. iners* не способны, подобно другим лактобациллам, эффективно защищать женский организм от патогенных микроорганизмов, а наоборот, предрасполагают к заселению влагалища условно-патогенной микрофлорой и катализируют процессы, инициирующие преждевременную родовую деятельность [38, 40].

В последних исследованиях по изучению адаптационных механизмов лактобацилл в эко-

системе влагалища был проведен сравнительный анализ генома доминирующих видов [41]. Установлено что *L. crispatus* имеет в среднем самый большой геном с наибольшим количеством белков в отличие от других вагинальных лактобацилл. Были найдены штаммы *L. crispatus*, имеющие уникальную ДНК-полимеразу, бактериоцин- и токсин — антитоксин — системы и гены, кодирующие мобильные генетические элементы, особенно транспозазу, определяющие большие размеры генома.

В другом исследовании провели сравнительный анализ геномов 25 представителей рода *Lactobacillus*, обитающих во влагалище, желудочно-кишечном тракте и пищевых продуктах. Обнаружили, что геномы вагинальных лактобацилл были значительно меньше и имели более низкое содержание GC-состава, что указывает на их меньшую сопротивляемость к условиям окружающей среды в сравнении с невагинальными видами. Также выяснили, что каждый геном вагинальных видов лактобацилл кодируется специфическими белками. Эти результаты свидетельствуют о том, что вагинальные лактобациллы не имеют общих механизмов адаптации к среде влагалища. Каждый вид обладает уникальными способами взаимодействия с окружающей средой, будь то вагинальный эпителий или другие микроорганизмы в сообществе [42].

Роль лактобацилл в поддержании и восстановлении микробиоценоза влагалища

Лактобациллам принадлежит основная роль в поддержании постоянства микробиоценоза влагалища за счет их бактерицидной, ферментативной, витаминообразующей и иммуностимулирующей активности. Они выполняют барьерную функцию, препятствуя размножению условно-патогенных и появлению чужеродных микроорганизмов [2]. Важным защитным механизмом лактобацилл является поддержание низкого окислительно-восстановительного потенциала вагинальной среды ($\text{pH} < 4,5$) за счет продукции ими перекиси водорода и молочной кислоты. В процессе жизнедеятельности они создают такую среду, что выжить рядом с ними могут только очень приспособленные микроорганизмы. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища помогает им обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа.

Лактобациллы покрывают стенки влагалища сплошным слоем, создавая биопленку и препятствуя адгезии других микроорганизмов. Также некоторые лактобациллы способны вырабатывать антибиотикоподобные вещества (эндобактерицины) — *L. acidophilus* продуцирует ацидофилин и лактоцид [43, 44].

Тем не менее в последнее время появились интересные данные об основных защитных механизмах лактобацилл. Так, продукция перекиси водорода вагинальными лактобациллами представляется как неоднозначный элемент защиты в естественных условиях, потому как: 1) гипоксическая среда влагалища препятствует продукции перекиси водорода; 2) высокая антиоксидантная активность цервикально-вагинальной жидкости блокирует бактерицидную способность перекиси водорода; 3) сама перекись водорода более токсична по отношению к лактобациллам, чем к другим 17 бактериям, ассоциированным с бактериальным вагинозом [45]. В отличие от перекиси водорода молочная кислота: 1) беспрепятственно производится в гипоксической среде влагалища; 2) цервикально-вагинальная жидкость не блокирует бактерицидную активность молочной кислоты [46]; 3) в условиях *in vitro* вагинальные лактобациллы не чувствительны к молочной кислоте, которая полностью инактивирует все бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом [47]. Также выявлена выраженная активность молочной кислоты против вируса простого герпеса II типа [48], *Chlamydia trachomatis* [49, 50] и *Neisseria gonorrhoeae* [51, 52]. В дополнение к прямой инаktivации патогенных микроорганизмов низкий pH влагалища потенцирует блокирование вирионов ВИЧ-1 цервикальной слизью. Степень защитного эффекта зависит от концентрации молочной кислоты [44, 53].

Продукция бактериоцинов является еще одним важным фактором в ингибировании патогенных микроорганизмов. Бактериоцины представляют собой антимикробные пептиды и белки, активные в отношении некоторых бактерий и вирусов. Американским ученым удалось изучить трипептидный антибиотик лактоциллин, производимый одним из штаммов *L. gasseri*, обладающий активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis* и *Corynebacterium aurimucosum* [54].

Различные механизмы иммуномодуляции лактобацилл также содействуют поддержанию

вагинального нормоценоза. В опыте *in vitro* при обработке клеток вагинального эпителия агонистом toll-подобных рецепторов удалось оценить иммунный ответ некоторых штаммов *L. crispatus* и *L. jensenii*, которые привели к смягчению реакции эпителия на раздражитель [55]. В другом опыте обнаружили, что *L. crispatus* незначительно стимулирует рецепторы распознавания вагинального эпителия, в отличие от *L. iners*, которые способствуют этому [56]. Данный факт еще раз подтверждает уникальную способность *L. iners* адаптироваться к меняющимся условиям среды. Но при этом до сих пор остается спорным вопрос об участии *L. iners* в поддержании физиологического микробиоценоза влагалища.

Таким образом, стабильность и относительная однородность вагинальной микробиоты с преобладанием вида *L. crispatus* и *L. jensenii* создает серьезные трудности для развития патогенов, в то время как *L. iners* не препятствует этому, порой проявляя агрессивные свойства, не типичные для нормальной микрофлоры.

Тем не менее в составе микробиоценоза влагалища могут возникать временные сдвиги. Это может быть связано с различными факторами, такими как изменение уровня гормонов, лечение антибиотиками, сексуальная активность, гигиенические особенности. Так, в одном исследовании было показано 100-кратное снижение *L. crispatus* во время менструации, в то время как количество *L. iners*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *P. bivia* резко возросло у женщин с нормальной микрофлорой [57]. Противоречивый результат показывают другие исследования. При обследовании 26 женщин в различные фазы менструального цикла существенных изменений в микробиоценозе выявлено не было [58]. Это соответствует одному из основных выводов проекта «Микробиом человека» о том, что вариации микробиоты у одного человека с течением времени меньше, чем вариации между разными людьми [14].

Сдвиг микрофлоры в сторону выраженного преобладания строгих или факультативных анаэробов и существенное уменьшение лактофлоры вплоть до полного ее исчезновения приводит к состоянию, именуемому бактериальным вагинозом. Это одно из наиболее распространенных заболеваний влагалища в мире, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, у беременных и женщин, находящихся в перименопаузе. Бактериальный вагиноз представляет собой полимикроб-

ное расстройство, характеризующееся обилием таких микроорганизмов, как *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Leptotrichia* spp., *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eggerthella*-подобные бактерии [2, 39, 40]. Установлено, что эти полимикробные сообщества способны создавать биопленки на поверхности эпителия вагинального биотопа женщин, страдающих бактериальным вагинозом [59]. Предполагается, что образование этих биопленок инициировано *G. vaginalis*, которая как бы является своеобразной леской для удержания других микроорганизмов [60]. Объединенные в биопленки микроорганизмы становятся более резистентными к действию антибактериальных препаратов и защитным механизмам лактобацилл: перекиси водорода, молочной кислоте и бактериоцинам.

Еще одним вероятным, но малоизученным фактором, способным влиять на постоянство вагинального микробиома, является фаговая инфекция. С помощью молекулярно-биологических методов были обнаружены лизогенные изоляты лактобактерий. Выявление свободной фаговой частицы после индукции лизогенных культур может говорить в пользу гипотезы о роли фаговой инфекции в развитии бактериального вагиноза и других нарушений микробиоценоза влагалища [61]. Можно предположить, что попадание лизогенного штамма в вагинальный биотоп, плотно колонизированный лактобациллами и представленный штаммами, чувствительными к внесенному в среду фагу, может действительно привести к массовому лизису лактобацилл бактериофагами, что впоследствии приведет к размножению строгих анаэробов и развитию бактериального вагиноза.

Современные методы выявления и идентификации вагинальных лактобацилл

Клиническим материалом для выявления вагинальных лактобацилл является отделяемое влагалища. К основным методам исследования относят бактериоскопический, бактериологический (культуральный) и молекулярно-биологический методы.

Микроскопическое исследование вагинального отделяемого является самым простым ориентировочным методом. Оно позволяет

оценить выраженность лейкоцитарной реакции, состояние эпителия и морфологические особенности микробиоты. Необходимо помнить, что обнаружение в препаратах морфотипов лактобацилл не дает однозначного ответа о состоянии микробиоценоза влагалища [62].

Для выделения культуры лактобацилл из клинического материала проводят бактериологическое исследование вагинального отделяемого. В исследовании используют жидкие и плотные питательные среды с последующим культивированием в условиях CO_2 -инкубатора. Видовую принадлежность выделенных штаммов лактобацилл определяют биохимическими тестами и с использованием анализаторов для считывания панелей быстрой идентификации анаэробных бактерий.

В последнее время одним из наиболее надежных и быстрых методов идентификации микроорганизмов является метод масс-спектрометрического анализа с использованием времяпролетного масс-спектрометра MALDI-TOF MS. Внедрение в клиническую микробиологию технологий, основанных на масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (Нобелевская премия, 2002 г., Танака Коити), открыло новые возможности очень точной идентификации микроорганизмов. MALDI-TOF MS-идентификация основана на определении уникального для каждого вида микроорганизмов набора белков — своеобразный «отпечаток пальца» (фингерпринтинг) микроорганизма, «протеомная дактилоскопия». Идентификация осуществляется в основном по рибосомальным белкам, которые присутствуют во всех микроорганизмах [63, 64].

Не все лактобациллы хорошо растут на питательных средах, так, например, *L. iners* относится к труднокультивируемым видам. Отличить различные виды лактобацилл по характеру роста на питательной среде также весьма проблематично, а при обильном росте и вовсе не представляется возможным. В этом случае надежным методом идентификации является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Тест-системы отечественного производства позволяют определить семь наиболее распространенных видов вагинальных лактобацилл (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*, *L. acidophilus*) методом количественной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Другие молекулярно-биологические методы, например ДНК-гибридизация и пиросеквенирование, позво-

ляющие провести видовую идентификацию лактобацилл, используются в основном для научных исследований.

Влияние антибиотиков на лактобациллы

Антибактериальные препараты, применяемые для коррекции дисбиотических состояний влагалища, помимо оказания терапевтического эффекта влекут и нежелательные последствия, приводящие к уничтожению резидентной микрофлоры. Известно, что уменьшение количества кишечных лактобацилл при системном приеме антибиотиков напрямую связано с уменьшением лактобацилл в вагинальном биотопе женщин. Многие клиницисты при лечении бактериального вагиноза и других дисбиозов влагалища отдают предпочтение интравагинальному пути введения противомикробных препаратов, который не уступает по эффективности системной терапии. По данным литературы, об антибиотикочувствительности различных видов лактобацилл известно, что терапия определенными антибиотиками может приводить к селективному увеличению одних видов лактобацилл и снижению или к полной элиминации других видов [65]. Так, на примере 123 штаммов лактобацилл была изучена антибиотикочувствительность 4 основных видов: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* к 12 антибактериальным препаратам. Все штаммы оказались чувствительными к ампициллину, цефазолину, цефотаксиму, ванкомицину и нечувствительными к метронидазолу, триметоприму / сульфаметоксазолу и левофлоксацину. К ряду антибиотиков различные виды лактобацилл демонстрировали вариабельную чувствительность. Учитывая данное обстоятельство, можно предположить, что терапия метронидазолом, левофлоксацином и триметопримом / сульфаметоксазолом не оказывает влияния на уровень колонизации вагинального биотопа часто встречающимися видами лактобацилл. В то время как лечение препаратами из группы пенициллинов, цефалоспоринов и гликопептидов может привести к уменьшению лактобацилл в микробиоте влагалища. Вариабельная чувствительность, возможно, может влиять на уровень отдельных видов лактобактерий в зависимости от схемы антибактериальной терапии. Так, выявлено, что лечение клиндамицином, который широко применяется для лечения бактериального вагиноза, способно полностью подавить рост *L. crispatus* и привести к увеличению *L. iners*

и *L. gasseri* [17]. Учитывая данное обстоятельство, информированность о видовом составе лактобацилл и их антибиотикочувствительности очень важна для назначения адекватной антибиотикотерапии.

Заключение

Поскольку нарушения нормального микробиоценоза влагалища могут стать причиной инфекционно-воспалительных заболеваний женского генитального тракта, инфекционных осложнений беременности и родов, бесплодия или инфицирования новорожденных при первичной колонизации, трудно переоценить значение лактобацилл в обеспечении женского репродуктивного здоровья. Много вопросов остается в отношении роли *L. iners* в поддержании нормоценоза влагалища. Для этого требуется проведение дополнительных исследований в группах клинически здоровых женщин с доминирующим видом *L. iners* в вагинальном биотопе и женщин с бактериальным вагинозом.

Литература

1. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // *Инфекции и антимикробная терапия*. — 1999. — № 3. — С. 80–82. [Ankirskaia A.S. Mikroekologiya vlagalishcha i profilaktika akusherskoi patologii. *Infectsii i antimicrobnaya terapiya*. 1999;(3):80-82. (In Russ).]
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012. — 472 с. [Kira EF. Bacteriálny vaginoz. Moscow: *Meditsinskoe informacionnoe agentstvo*; 2012 (In Russ).]
3. Doderlein A. Das scheidensekret und seine bedeutung fuer puerperalfieber. *Zbl Bakteriol*. 1892;11:699. (In German).
4. Elias Metschnikoff L' Immunité dans les maladies infectieuses. *Fischer Jena*. 1902. (In French).
5. Thomas S. Doderlein's Bacillus: *Lactobacillus Acidophilus*. *J Infect Dis*. 1928;43:218-227. doi: 10.1093/infdis/43.3.218.
6. Lauer E, Helming C, Kandler O. Heterogeneity of the species *Lactobacillus acidophilus* (Moro) Hansen and Mocoquas as revealed by biochemical characteristics and DNA-DNA hybridization. *Zentb I Bakteriol Microbiol Hyg Abt*. 1980;1:150-168.
7. Johnson JL, Phelps CF, Cummins CS, London J, Gasser F. Taxonomy of the *Lactobacillus acidophilus* Group. *Int J Syst Bacteriol*. 1980;30(1):53-68. doi: org/10.1099/00207713-30-1-53.
8. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev*. 1987;51(2):221-271.
9. Song YL, Kato N, Liu CX, Matsumiya Y, et al. Rapid identification of 11 human intestinal *Lactobacillus* species by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers derived from the 16S-23S rRNA intergenic spacer region and its flanking 23S rRNA. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;187:167-73. doi: 10.1016/s0378-1097(00)00196-8.
10. Schleifer KH, Ludwig W. Phylogeny of the genus *Lactobacillus* and related genera. *Syst Appl Microbiol*. 1995;18:461-467. doi: 10.1016/S0723-2020(11)80404-2.
11. Du Plessis EM, Dicks LM. Evaluation of random amplified polymorphic DNA (RAPD)-PCR as a method to differentiate *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, and *Lactobacillus johnsonii*. *Curr. Microbiol*. 1995;31(2):114-118. doi: 10.1007/BF00294286.
12. Falsen E, Pascual C, Sjoden B, Ohlen M, Collins MD. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus iners* sp. nov. *Int J Syst. Bacteriol*. 1999;49(Pt1):217-221. doi: 10.1099/00207713-49-1-217.
13. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — С. 70 [Atlas po medicinskoj mikrobiologii, virusologii i immunologii. Ed by A.A.Vorob'eva, A.S.Bykova. Moscow: *Meditsinskoe informacionnoe agentstvo*; 2003. (In Russ).]
14. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214. doi: 10.1038/nature11234.
15. Pavlova SI, Kilic AO, So JS, et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol*. 2002;92(3):451-9. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01547.x.
16. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н., и др. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 3. — С. 60–64. [Isaeva AS, Letarov AV, Il'ina EN. i dr. Vidovaja identifikacija vlagalishhnyh laktobacill, vydelennyh u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012;3:60-4. (In Russ).]
17. Мелкумян А.П. Влагалищные лактобактерии — современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 7. — С. 18–23. [Melkumjan AR. Vlagalishhnye laktobakterii — sovremennye podhody k vidovoj identifikacii i izucheniju ih roli v mikrobnom soobshhestve. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;7:18-23. (In Russ).]

18. Aslim B, Kilik E. Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59:249-53.
19. Lamont R F, Jack D. Sobel, Robert A. Akins, et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011April;118(5):533-549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
20. Yamamoto T, et al. Bacterial population in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(1)11-18. doi: 10.1016/j.jpagn.2008.01.073.
21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
22. Jespers V, Menten J, Smet H, et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* 2012;12:83. doi: 10.1186/1471-2180-12-83.
23. Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, et al The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis.* 2015;15(4):115. doi: 10.1186/s12879-015-0825-z.
24. Antonio MAD, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis.* 1999;180:1950-6. doi: 10.1086/315109.
25. Song Y, Kato N, Matsumiya Y, et al. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3062-4.
26. Vásquez A, Jakobsson T, Ahrne' S, Forsum U, Molin G. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2746-9. doi: 10.1128/JCM.40.8.2746-2749.2002.
27. Aslim B, Kilik E. Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59:249-253.
28. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Артемова Л.В., Покровская М.С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. — М., 2005. [Kafarskaja LI, Efimov BA, Artemova LV, Pokrovskaja MS. Mikrojekologija vlagalishha. Mikrobiocenoz v norme, pri patologicheskikh sostojanijah i sposoby ego korrekicii. Lekcija. Moscow; 2005. (In Russ).]
29. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol.* 2004;42:713-7. doi: 10.1128/JCM.42.2.713-717.2004.
30. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CCJ. For the HIV Epidemiology Research Study. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis.* 2001;33:894-6. doi.org/10.1086/322613.
31. Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:319-25. doi: 10.1086/375819.
32. Gottlieb SL, Douglas JM Jr, Foster M, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Dis.* 2004;190:1059-67. doi: 10.1086/423323.
33. 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.
34. Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of *Lactobacilli* in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:112-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.009.
35. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2005;192(3):394-8. doi: 10.1086/430926.
36. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update.* 2016;22(1):116-133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
37. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2011;108(Suppl1):4688-95. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
38. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2013;1:12. doi: 10.1186/2049-2618-1-12.
39. Wertz J, Isaacs-Cosgrove N, Holzman C, Marsh TL. Temporal shifts in microbial communities in non-pregnant african-american women with and without bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;181253.
40. Donders GG, Van CK, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116:1315-24. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.

41. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS ONE*. 2014; 9:e105998. doi: 10.1371/journal.pone.0105998.
42. Mendes-Soares H, Suzuki H, Hickey RJ, et al. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment. *J Bacteriol*. 2014;196:1458-70. doi: 10.1128/JB.01439-13.
43. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий // Вестник СПбГУ. — Серия 11. — 2013. — № 1. — С. 179–186. [Rybal'chenko OV, Bondarenko VM. Obrazovanie bioplenok simbiiontnymi predstaviteljami mikrobioty kishhechnika kak forma sushhestvovaniya bakterij. *Vestnik SPbGU*. Serya. 11. 2013;1:179-86. (In Russ).]
44. Petrova MI, van den BM, Balzarini J, et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37:762-92. doi: 10.1111/1574-6976.12029
45. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when *lactobacilli* dominate the microbiota. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80074. doi:10.1371/journal.pone.0080074.
46. O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervico-vaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal *lactobacilli*. *BMC Infect Dis*. 2010;10: 120. doi:10.1186/1471-2334-10-120.
47. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200. doi:10.1186/1471-2334-11-200.
48. Conti C, Malacrino C, Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal *lactobacilli*. *J Physiol Pharmacol Suppl*. 2009;6:19-26.
49. Gong Z, Luna Y, Yu P, Fan H. *Lactobacilli* inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS ONE*. 2014;9:e107758. doi: 10.1371/journal.pone.0107758.
50. Mastromarino P, Di PM, Schiavoni G, et al. Effects of vaginal *lactobacilli* in *Chlamydia trachomatis* infection. *Int. J. Med. Microbiol*. 2014;304:654-61. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.006.
51. Graver MA, Wade JJ. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Anti-microb*. 2011;10: 8. doi: 10.1186/1476-0711-10-8.
52. Breshears LM, Edwards VL, Ravel J, Peterson ML. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015;15:276. doi: 10.1186/s12866-015-0608-0.
53. Shukair SA, Allen SA, Cianci GC, et al. Human cervicovaginal mucus contains an activity that hinders HIV-1 movement. *Mucosal Immunol*. 2013;6:427-34. doi:10.1038/mi.2012.87.
54. Donia MS, Cimermancic P, Schulze CJ, et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*. 2014;158:1402-14. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
55. Rose WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2012;7:e32728. doi: 10.1371/journal.pone.0032728.
56. Doerfiinger SY, Throop A L, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014;209,1989-99. doi: 10.1093/infdis/jiu0046.
57. Santiago GL, Cools P, Verstraelen H, et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS ONE*. 2011;6: e28180. doi: 10.1371/journal.pone.0028180.
58. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2:23. doi:10.1186/2049-2618-2-23.
59. Swidsinski A, Doerfiel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70,256-63. doi: 10.1159/000314015.
60. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26,86-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c20cd.
61. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н., и др. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Т. 1. — Ульяновск, 2013. — С. 69–73. [Isaeva AS, Letarov AV, Il'ina EN, et al. Poisk lizogennyh shtamov vaginal'nyh laktobacill. Mater. "Bakteriofagi: teoreticheskie i prakticheskie aspekty primenenija v medicine, veterinarii i pishhevoj promyshlennosti". Vol. 1. (Conference proceedings) Ul'janovsk; 2013:69-73. (In Russ).]
62. Савичева А.М., Башмакова М.А. Микробиологические исследования в диагностике репродуктивно значимых инфекций: прогресс за 20 лет // Ж. акуш. и жен. болезней. — 2010. — № 1. — С. 45–50 [Savicheva AM, Bashmakova MA. Mikrobiologicheskie issledovanija v diagnostike reproduktivno znachimyh infekcij: progress za 20 let. *Zh. akush. i zhen. boleznej*. 2010;1:45-50. (In Russ).]

63. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Бурменская О.В., и др. Использование методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний // *Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия*. — 2014. — № 1. — С. 4–9. [Priputnevich TV, Melkumjan AR, Burmenskaja OV, et al. Ispol'zovaniemetodovMALDI-TOF mass-spektrometrii i kolichestvennoj PCR dlja bystroj diagnostiki septicheskikh sostojanij. *Klin. mikrobiol. i antimikr. himioterapija*. 2014;1:4-9. (In Russ).]
64. Глушанова Н.А., Блинов А.И., Алексеева Н.Б. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов // *Медицина в Кузбассе*. — 2015. — № 2. [Glushanova NA, Blinov AI, Alekseeva NB. Mass-spektrometriceskaja identifikacija mikroorganizmov. *Medicina v Kuzbasse*. 2015;2. (In Russ).]
65. Глушанова Н.А., Блинов А.И. Возможность индивидуализации применения пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиозов // *Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина*. — СПб., 2007. — С. 28–29. [Glushanova NA, Blinov AI. Vozmozhnost' individualizacii primenenija probiotikov dlja profilaktiki i korrekcii disbiozov. (Conference proceedings) Saint Petersburg; 2007:28-9. (In Russ).]

■ Адреса авторов для переписки

Ольга Викторовна Будиловская — научный сотрудник
лаборатории микробиологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН. **E-mail:** o.budilovskaya@gmail.com.

Olga V. Budilovskaya — Researcher, Laboratory of Microbiology.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
E-mail: o.budilovskaya@gmail.com.